(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392504 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.12

(22) Дата подачи заявки
2022.05.13

(51) Int. Cl. ***A61K 31/438*** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕНИН-MLL

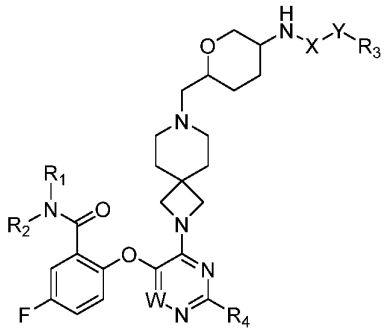
(31) **63/188,704**
(32) **2021.05.14**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/029271**
(87) **WO 2022/241265 2022.11.17**

(71) Заявитель:
СИНДАКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.; ВИТАЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
Какатян Сальвасьон (US), Кулкарни Сантош С., Саманта Свапан Кумар, Редди Вирсинья Венкат (IN), Макгихан Жерард М. (US), Миллер Уильям Х. (PA), Кэмп Николас Поль (GB)

(74) Представитель:
Ловцов С.В., Гавриков К.В., Вилесов А.С., Коптева Т.В., Левчук Д.В., Стукалова В.В. (RU)

(57) Данное изобретение относится к ингибиторам по формуле (0), или их стереоизомеру, или их фармацевтически приемлемой соли, взаимодействия менина с MLL и слитыми белками MLL, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению при лечении рака и других заболеваний, опосредованных взаимодействием менина и MLL.



202392504 A1

202392504 A1

ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕНИН-MLL

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/188 704, поданной 14 мая 2021 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белок лейкоза смешанного происхождения (MLL) представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая мутирует в клинически и биологически различных подгруппах острого лейкоза. Реаранжированный смешанный лейкоз (MLL-r) включает повторяющиеся транслокации локуса хромосомы 11q23, которые приводят к агрессивной форме острого лейкоза с ограниченными терапевтическими возможностями. Данные транслокации нацелены на ген *MLL*, создавая онкогенный слитый белок, содержащий аминоконец MLL, слитый в рамке с более чем 60 различными партнерами слитого белка. Менин, повсеместно экспрессируемый ядерный белок, кодируемый геном-супрессором опухолей множественной эндокринной неоплазии типа 1 (*MEN1*), обладает высоким сродством связывания со слитыми белками MLL и является важным кофактором онкогенных слитых белков MLL-r. Нарушение данного взаимодействия приводит к избирательному торможению роста и апоптозу клеток лейкоза MLL-r как *in vitro*, так и *in vivo*.

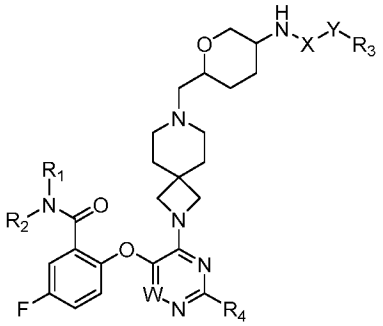
Комплекс менин-MLL играет роль в развитии резистентного к кастрации/распространенного рака простаты, а ингибитор менин-MLL, как было продемонстрировано, замедляет рост опухоли *in vivo*. Кроме того, было продемонстрировано, что ингибитор менина-MLL усиливает пролиферацию β-клеток человека, что подтверждает роль ингибиторов взаимодействия менина-MLL в лечении диабета. Взаимодействие между менином и MLL или слитыми белками MLL является привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства, и существует потребность в новых агентах, ингибирующих взаимодействие менина и MLL, для лечения различных заболеваний и состояний, включая лейкоз, другие виды рака и диабет.

Кроме того, калиевые каналы hERG необходимы для нормальной электрической активности сердца. Наследственные мутации в гене hERG вызывают синдром удлиненного интервала QT — заболевание, которое предрасполагает людей к опасным для жизни аритмиям. Аритмия также может быть вызвана блокировкой каналов hERG удивительно разнообразной группой лекарств. Данный побочный эффект является распространенной причиной неудачи лекарств в доклинических исследованиях безопасности, а соединения, демонстрирующие низкую нецелевую связь с hERG, имеют первостепенное значение при разработке лекарств со значительной клинической необходимостью. Следовательно, при

разработке лекарств чрезвычайно важно определить способность соединения-кандидата блокировать каналы hERG, но это свойство нелегко определить по структуре соединения, и близкородственные соединения могут иметь совершенно разный потенциал блокировать каналы hERG. Поэтому существует острая необходимость в разработке эффективных соединений, вызывающих минимальную блокаду каналов hERG.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы 0,



Формулы (0),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где W, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4, и R_5 определены в данном документе.

В некоторых аспектах данная заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по данному изобретению или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах данная заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах данная заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах данная заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном изобретении дополнительно предложен способ ингибирования взаимодействия между менином и MLL, включающий приведение менина и MLL в контакт с соединением формул I, Ia, II, IIa, III или IIIa, или его стереоизомером, или его фармацевтически приемлемой солью.

В данном изобретении дополнительно предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III или IIIa, или стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении дополнительно предложен способ ингибирования взаимодействия между менином и MLL, включающий приведение менина и MLL в контакт с соединением формул 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III или IIIa.

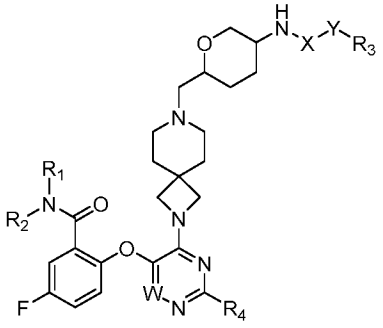
В данном изобретении дополнительно предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III или IIIa.

Детали данного описания изложены в сопроводительном описании ниже. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего описания, сейчас описаны иллюстративные методы и материалы. В случае противоречия контролировать будет данная спецификация, включая определения. В дополнение материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не имеют ограничительного характера. Другие признаки, цели и преимущества данного описания будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное описание.

Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и одновременно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемых в данной заявке, включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Ссылки, цитированные в данном документе, не считаются предшествующим уровнем техники для данной заявки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы 0,



Формулы (0),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

W представляет собой N или CH;

X представляет собой C=O, S(=O)(=NR_5) или $S(=O)_2$;

Y представляет собой NH, O или связь;

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

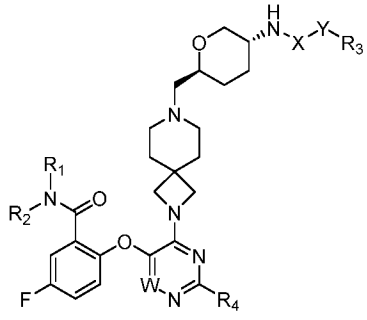
R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами;

R_4 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил или $N(R_N)_2$;

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

каждый R_5 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы 0a,



Формула (0a),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

W представляет собой N или CH;

X представляет собой C=O, S(=O)(=NR_5) или S(=O)$_2$;

Y представляет собой NH, O или связь;

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

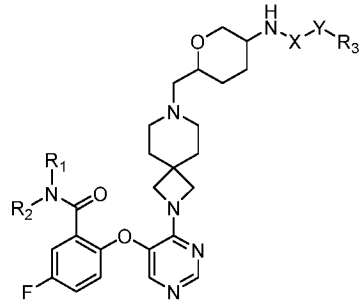
R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами;

R_4 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил или $N(R_N)_2$;

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

каждый R_5 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы I,



Формула (I),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

X представляет собой C=O, S(=O)(=NR_5) или S(=O)$_2$;

Y представляет собой NH, O или связь;

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-

C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

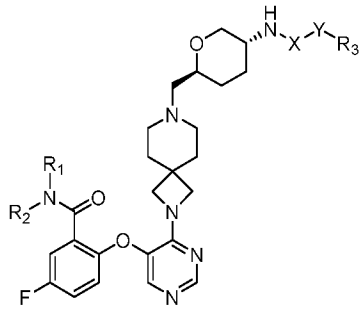
R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами;

R_4 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

каждый R_5 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы Ia,



Формула (Ia),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

X представляет собой C=O, S(=O)(=NR_5) или S(=O)$_2$;

Y представляет собой NH, O или связь;

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил

необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

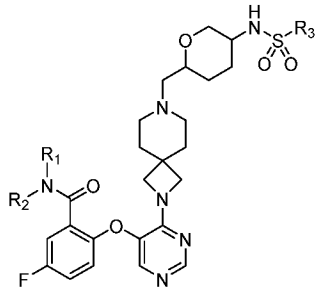
R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами;

R_4 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

каждый R_5 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы II,



Формула (II),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил;

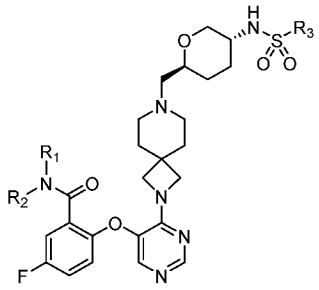
причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами; и

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы IIa,



Формула (IIa),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

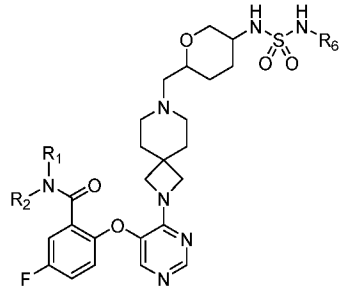
R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, N(R_N)$_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами; и

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы III,



Формула (III),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, N(R_N)$_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

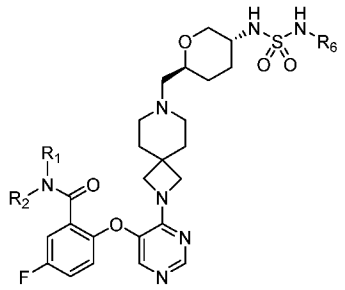
R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

R_6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, N(R_N)$_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами; и

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

и

В одном аспекте данное изобретение относится к соединению формулы IIIa,



Формула (IIIa),

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

R_6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами; и

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

и

Варианты осуществления изобретения

Для любой из формул 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III или IIIa, где это применимо, следующие варианты осуществления рассматриваются как отдельно, так и в сочетании с другими, при которых образуется стабильное соединение.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C=O, S(=O)(=NR_5) или $S(=O)_2$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C=O. В некоторых

вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)(=NR_5)$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=NR_5)_2$. В некоторых вариантах осуществления, когда каждый X представляет собой R_5, последний независимо выбран и может быть одним и тем же или различным. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)_2$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C=O или $S(=O)_2$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C=O, $S(=O)(=NR_5)$ или $S(=O)_2$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)(=NR_5)$ или $S(=O)_2$.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления Y отсутствует. В некоторых вариантах осуществления, когда Y представляет собой связь или отсутствует, это значит, что R_3 непосредственно присоединен к X. В некоторых вариантах осуществления, когда Y представляет собой связь или отсутствует, это значит, что R_6 непосредственно присоединен к X. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_5 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *трет-бутил*.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, замещенный циклопропаном. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, замещенный циклобутеном. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, замещенный метокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный метокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, замещенный 1 галогеном, 2 галогенами или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный 1 галогеном, 2 галогенами или 3 галогенами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-CH_2-CHF_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный 2

атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный 3 атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный 1 атомом фтора. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный 2 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, замещенный 3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-CH_2-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-CF_2-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой дифторэтил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-оксетанил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_5 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2-C_5 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_5 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2-C_4 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_4 алкил, причем

алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_4-циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_5-циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 4- или 5-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 4-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил, причем алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или 4-, 5- или 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем алкил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил или 4-, 5- или 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, необязательно замещенных одним или более галогенами, C_1-C_6 алкокси или CN.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2-C_6 алкенил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2-C_6 алкинил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкокси, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_5 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_4 циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_5 циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_4 циклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_5 циклоалкил, замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3-C_4 циклоалкил, замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклопропил, замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил, замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил, замещенный CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *цис*-циклобутил, замещенный CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *транс*-циклобутил, замещенный CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил, замещенный CF_3. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *цис*-циклобутил, замещенный CF_3. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *транс*-циклобутил, замещенный CF_3. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *цис*-циклобутил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *транс*-циклобутил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил, замещенный фтором. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *цис*-циклобутил, замещенный фтором. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *транс*-циклобутил, замещенный фтором. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *транс*-циклобутил, замещенный OH. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил, замещенный OH. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *цис*-циклобутил, замещенный OH. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *транс*-циклобутил, замещенный 3-OH. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклобутил, замещенный 3-OH. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой *цис*-циклобутил, замещенный 3-OH.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой

оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой оксетанил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой тетрагидро-2H-пиран-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-гидроксициклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3,3-дифторциклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (E1)-2-гидроксициклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (E2)-2-гидроксициклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (1R,2S)-2-гидроксициклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (1r,3r)-3-гидроксициклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (3R,5R)-3,5-диметилморфолинил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (R)-тетрагидрофуран-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (S)-тетрагидрофуран-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой цианометил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-цианоэтил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (1r,3r)-3-фторциклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (1s,3s)-3-фторциклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой (1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_6 арил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_6-C_{10} арил, замещенный одним, двумя

или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_6 арил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-7-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-членный гетероарил с 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероарил с 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-членный гетероарил с 2 гетероатомами азота. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероарил с 2 гетероатомами азота. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-членный гетероарил с 1 гетероатомом, выбранным из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероарил с 1 гетероатомом, выбранным из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-9-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-8-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-7-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-6-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 4-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 4-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-членный гетероциклил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 4-членный гетероциклил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 5-членный гетероциклил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 6-членный

гетероциклил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой оксетанил, необязательно замещенный галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой оксетанил, необязательно замещенный $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой оксетанил, необязательно замещенный $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-оксетанил, необязательно замещенный галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-оксетанил, необязательно замещенный $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-оксетанил, необязательно замещенный $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-оксетанил, необязательно замещенный галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-оксетанил, необязательно замещенный $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-оксетанил, необязательно замещенный $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой тетрагидрофуранил, необязательно замещенный галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой тетрагидрофуранил, необязательно замещенный $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой тетрагидрофуранил, необязательно замещенный $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-тетрагидрофуранил, необязательно замещенный галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-тетрагидрофуранил, необязательно замещенный $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 2-тетрагидрофуранил, необязательно замещенный $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-тетрагидрофуранил, необязательно замещенный галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-тетрагидрофуранил, необязательно замещенный $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 3-тетрагидрофуранил, необязательно замещенный $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 7-10-членный спироциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 7-членный спироциклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой 7-членный бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах

осуществления R_1 представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 4-, 5- или 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N, O или S, причем гетероциклил необязательно замещен одной или более алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 5-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N, O или S, причем гетероциклил необязательно замещен одной или более алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 5-членный гетероциклил с 1 гетероатомом, выбранным из N, O или S, причем гетероциклил необязательно замещен одной или более алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 5-членный гетероциклил с 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N, O или S, причем гетероциклил необязательно замещен одной или более алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N, O или S, причем гетероциклил необязательно замещен одной или более алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 6-членный гетероциклил с 1 гетероатомом, выбранным из N, O или S, причем гетероциклил необязательно замещен одной или более алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 6-членный гетероциклил с 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен одной или более алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 4-, 5- или 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил замещен двумя алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 5-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил замещен двумя алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 5-членный гетероциклил с 1 гетероатомом, выбранным из N или O, причем гетероциклил замещен двумя алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 5-членный гетероциклил с 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил замещен двумя алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил замещен двумя алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 6-членный гетероциклил с 1 гетероатомом, выбранным из N или O, причем гетероциклил замещен двумя алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 образуют 6-членный гетероциклил с 2 гетероатомами,

каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил замещен двумя алкильными группами.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, фенил, 3-6-членный гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N, O или S, причем алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен C_1-C_6 алкилом или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-C_6 циклоалкилом или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-C_6 циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_2-алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_3-алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_4-алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_5-алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_6-алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_2 алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_3 алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_4 алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_5 алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен C_3-циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен C_1-алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен C_3-C_6 циклоалкилом или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_3-C_6-гетероциклил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых выбран из N или O, причем гетероциклил необязательно замещен C_3-C_6 циклоалкилом или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах

осуществления R_1 и R_2 вместе образуют морфолиновое кольцо, необязательно замещенное одним или более C_1-C_6 алкилами. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 вместе образуют 3,5-диметилморфолиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой этил, необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкокси, а R_2 представляет собой изопропил, необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изопропил, необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкокси, а R_2 представляет собой изопропил, необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой тетрагидрофуранил, а R_2 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой тетрагидрофуранил, а R_2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклопропил, а R_2 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой циклопропил, а R_2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 вместе образуют метилморфолиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 вместе образуют (3R,5R)-3,5-диметилморфолиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 вместе образуют (3S,5R)-3,5-диметилморфолиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 вместе образуют (3R,5S)-3,5-диметилморфолиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 вместе образуют (3S,5S)-3,5-диметилморфолиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой *трет-бутил*. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой метил, замещенный циклопропаном. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой метил, замещенный циклобутеном. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой CH_2-O-OH_3. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный метокси. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный 1 галогеном, 2 галогенами или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой -CH_2-CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный 2 галогенами. В

некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный 1 фтором. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный 2 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил, замещенный 3 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $-CH_2-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил, замещенный 2 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил, замещенный 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил, замещенный 1 фтором. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил, замещенный 2 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил, замещенный 3 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой изопропил, замещенный 2 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой изопропил, замещенный 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой изопропил, замещенный 1 фтором. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой изопропил, замещенный 2 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой изопропил, замещенный 3 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 2-оксетанил или 3-оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой тетрагидрофуранил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R_1 и R_2 являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R_1 и R_2 являются разными.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой *трет-бутил*. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой метил, замещенный циклопропаном. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой метил, замещенный циклобутеном. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой CH_2-O-OH_3. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил, замещенный метокси. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_3

представляет собой этил, замещенный 1 галогеном, 2 галогенами или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CH_2-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил, замещенный 2 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил, замещенный 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил, замещенный 1 фтором. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил, замещенный 2 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой этил, замещенный 3 фторами. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CH_2-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диалкиламино. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диметиламино. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-C_1-C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-C_1-C_2 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-метил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-этил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-пропил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-бутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-изобутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой NH-т-бутил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 4-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 4-членный N-гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой азетан. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой N-азетан. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-членный гетероциклил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой N-морфолинил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный

C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-членный гетероцикл, необязательно замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный метилом.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазолил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пиразолильное кольцо, необязательно замещенное C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазолил, необязательно замещенный одним или более метилами. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазолил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазолил, необязательно замещенный метилом и этилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазолил, необязательно замещенный гетероциклическим N-C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазолил, необязательно замещенный гетероциклическим N-C_1-C_2 алкилом.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-7-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-членный гетероарил с 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероарил с 2 гетероатомами, выбранными из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-членный гетероарил с 2 гетероатомами азота. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероарил с 2 гетероатомами азота. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-членный гетероарил с 1 гетероатомом, выбранным из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-членный гетероарил с 1 гетероатомом, выбранным из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 3-10-членный гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазоильное кольцо, необязательно замещенное метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пиразолильное кольцо, необязательно замещенное метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазоильное кольцо, замещенное -CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой

пиразолильное кольцо, замещенное -CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пиразолильное кольцо, замещенное N-метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазоильное кольцо, замещенное N-метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пиразолильное кольцо, замещенное N-CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазоильное кольцо, замещенное N-CHF_2. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-метил-1H-пиразолил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-метил-1H-пиразолил, присоединенный по 3-му положению. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-метил-1H-пиразолил, присоединенный по 4-му положению. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-метил-1H-пиразолил, присоединенный по 5-му положению. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой окса-6-азаспиро[3.3]гептан. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой азаспиро[3.3]гептан. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой азаспиро[3.3]гептан с гетероатомом кислорода в кольце.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 2-оксетанил или 3-оксетанил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тетрагидрофуранил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой арил, причем арил необязательно замещен.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-метил-1H-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тиазолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 2-метилтиазолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой морфолинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тетрагидро-2H-пиранил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой азетидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 3,3-дифторазетидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой оксазолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 2-метилоксазолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 3-метилоксазолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 4-метилоксазолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-хлор-1-метил-1H-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-циклопропил-1H-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-(дифторметил)-1H-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой N-изопропил-N-метил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1,5-диметил-1H-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 1-этил-1H-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тетрагидро-2H-пиран-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (R)-2-метилпирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (S)-2-метоксипирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (R)-2-метоксипирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (S)-2-метилпирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (R)-3-метилпирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (S)-3-метилпирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (R)-3-метоксипирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (S)-3-метоксипирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (R)-2-(метоксиметил)пирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой (S)-2-(метоксиметил)пирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой N-(3-гидроксипропил)-N-метил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пирролил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 3-(бензилокси)азетидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 3-гидроксиазетидинил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой N-(2-гидроксиэтил)-N-метил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой 4-фтор-1-метил-1H-пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой диазоильное кольцо, необязательно замещенное циклопропилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пиразолильное кольцо, необязательно замещенное циклопропилом.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тиазолил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тиазолил, необязательно замещенный. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тиазолил, необязательно замещенный метильной группой. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 2-метильной группой. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил. В некоторых вариантах

осуществления R_3 представляет собой толил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой орто-толил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой мета-толил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пара-толил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный хлором. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный 2-хлором. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный 3-хлором. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой фенил, необязательно замещенный 4-хлором. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой орто-пиридил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой мета-пиридил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пара-пиридил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой анизолил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой орто-анизолил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой мета-анизолил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой пара-анизолил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CDH-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CD_2-CHD_2$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CH_2-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CD_2-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CD_2-CD_3$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CD_2-CD_3$.

В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой CH_3. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой пропил.

В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой $–CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой пропил.

В некоторых вариантах осуществления X отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления Y отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления X и Y оба отсутствуют.

В некоторых вариантах осуществления X и Y оба отсутствуют, а R_3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил и R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, этил или пропил, а R_2 представляет собой метил, этил или пропил, причем метил, этил или пропил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_{1-3} алкил, а R_2 представляет собой C_{1-3} алкил, причем алкил необязательно замещен 2 или 3 фторами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_3 алкил, а R_2 представляет собой этил, необязательно замещенный 2 или 3 фторами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изопропил, а R_2 представляет собой этил необязательно замещенный 2 или 3 фторами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изопропил, а R_2 представляет собой этил, замещенный 2 или 3 фторами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изопропил, а R_2 представляет собой этил, замещенный 2 фторами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой изопропил, а R_2 представляет собой этил, замещенный 3 фторами.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил, 3-6-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил,

пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, причем алкил, гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещенный одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил или C_3-C_4 циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой NH или связь; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или

галогенами; R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил, 3-6-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, причем алкил, гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещенный одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил или C_3-C_4 циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными

группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C=O или $S(=O)_2$; Y представляет собой NH или связь; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил, 3-6-членный гетероциклил, например алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, причем алкил, гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1

и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, или C_1-C_6 алкил, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил или C_3-C_4 циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, или C_1-C_6 алкил, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH; X представляет собой C=O или $S(=O)_2$; Y представляет собой NH или связь; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, 5-6-членный гетероарил, 3-6-членный гетероциклил, например алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH; X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкил, или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH; X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более

галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя C_1-C_6 алкилами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, причем алкил, гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH; X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_3-C_{12} циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, или C_1-C_6 алкил, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH; X представляет собой $S(=O)_2$; Y представляет собой NH; R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил или C_3-C_4 циклоалкил; причем алкил или циклоалкил, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; R_2 представляет собой этил, пропил или изопропил; R_1 и R_2 необязательно образуют 6-членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен двумя метильными группами или галогенами; R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, 5-членный гетероарил, 5-членный гетероциклил, причем алкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, или C_1-C_6 алкил, R_4 представляет собой H; а каждый R_5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению имеет формулу III или IIIa, где R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, причем алкил необязательно замещен одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой C_1-C_3 алкил, необязательно замещен одним или более дейтериями или C_5-C_6 гетероарилами, необязательно замещенными одним или более метилами, причем метил необязательно замещен одним или более фторами.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N независимо представляет собой

H или C_1-C_3 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N независимо представляет собой H или C_1-C_2 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N независимо представляет собой H или C_1 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N независимо представляет собой H или C_2 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N независимо представляет собой H или C_3 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N представляет собой C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N представляет собой C_1-C_3 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N представляет собой C_1-C_2 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N представляет собой C_1 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N представляет собой C_2 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R_N представляет собой C_3 алкил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил,

замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный одним галогеном, двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный двумя галогенами или тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный тремя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный двумя галогенами; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$;

R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_2 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой CD_2-CD_3.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_3 алкил, $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_1 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой C_2 алкил, замещенный $N(R_N)_2$; R_2 представляет собой изопропил; R_6 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления соединение формул 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III или IIIa не представляет собой 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2R,5S)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид.

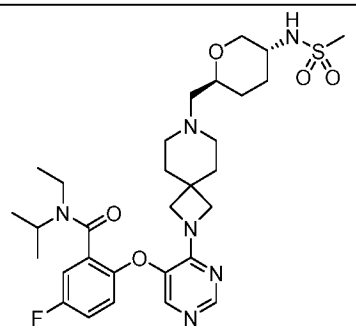
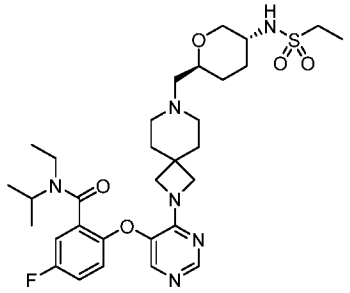
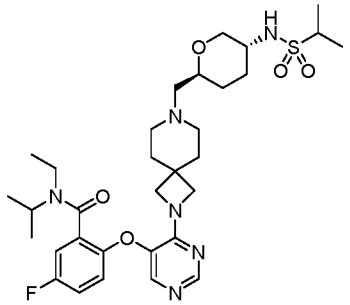
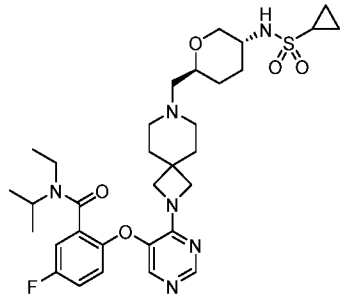
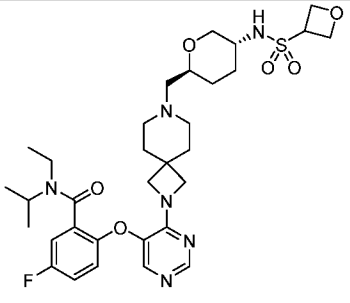
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III или IIIa в сочетании с любым из вариантов осуществления, описанных в данном документе.

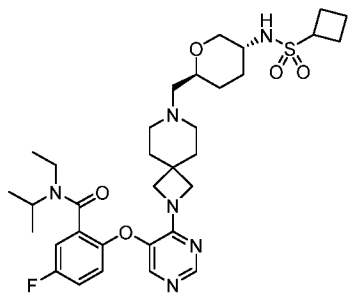
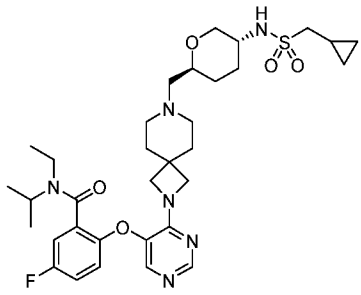
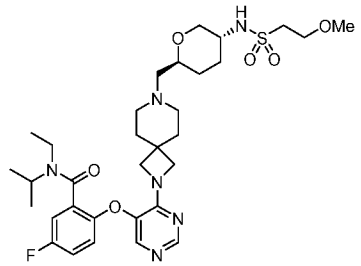
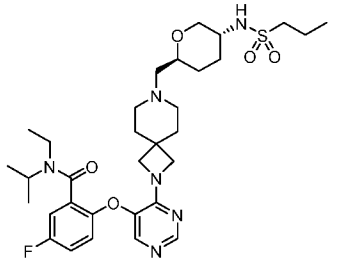
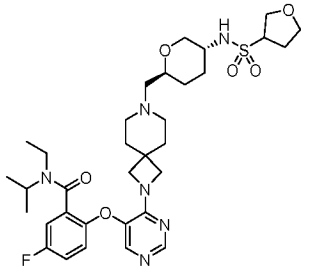
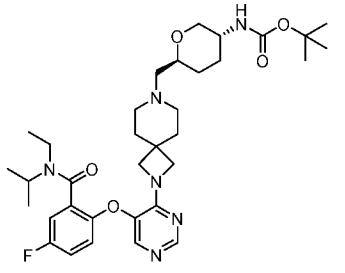
Любая из групп, описанных выше для любой переменной, может быть объединена с любой из других групп, описанных выше, где это применимо, для любой из формул, описанных в данном документе.

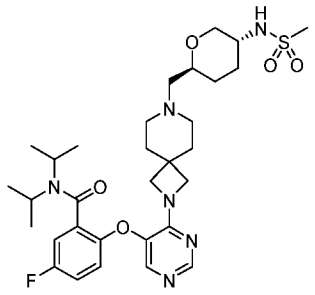
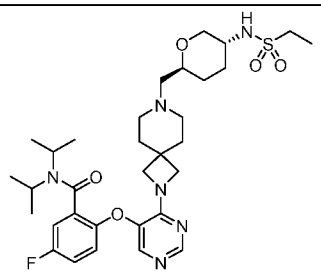
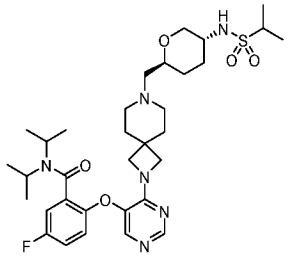
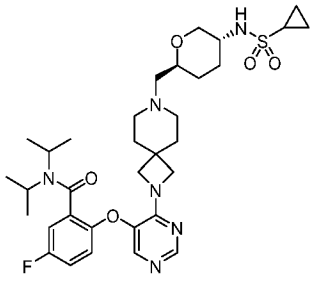
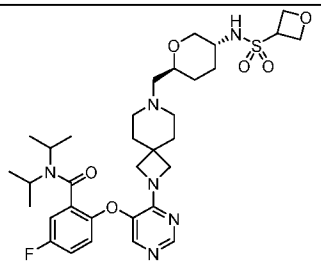
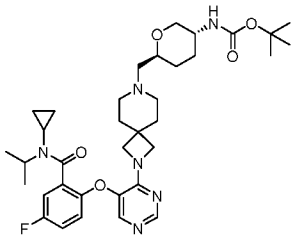
Репрезентативные соединения по данному изобретению изображены в таблице ниже.

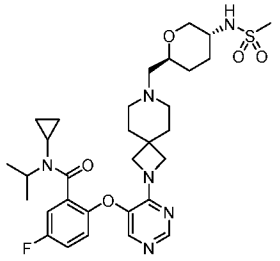
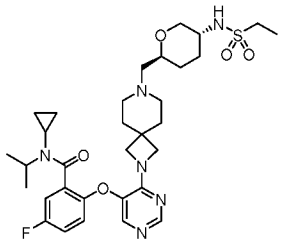
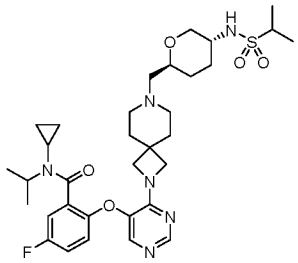
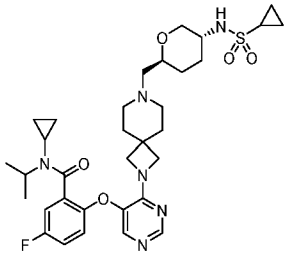
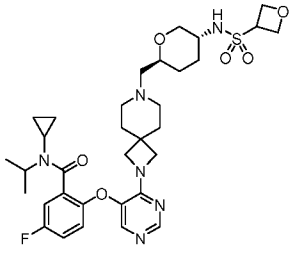
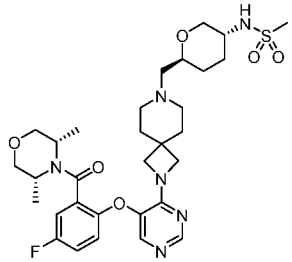
Таблица 1. Репрезентативные соединения по данному изобретению

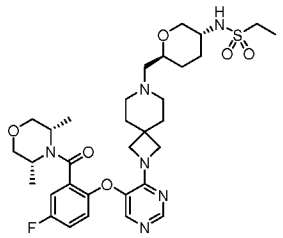
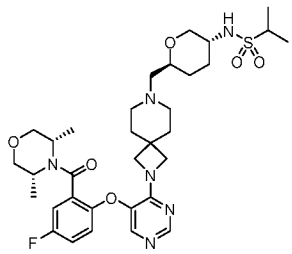
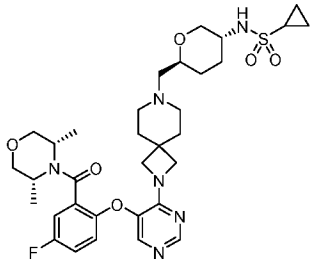
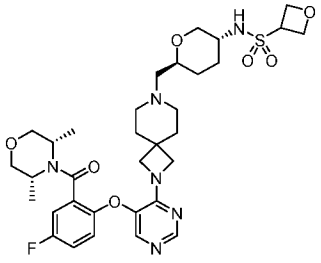
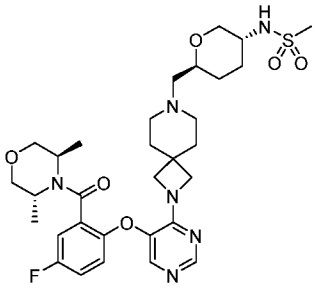
Соединение	**Структура**	**Название по IUPAC**

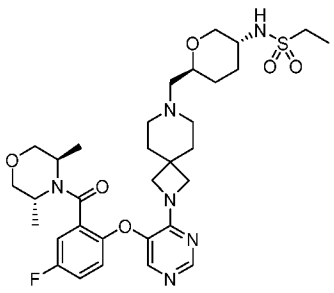
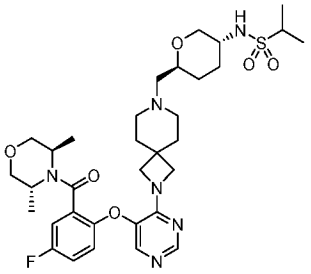
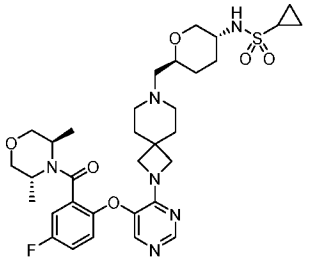
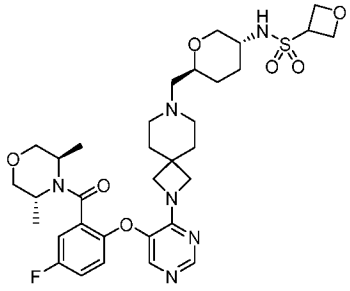
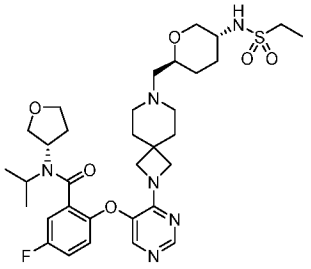
1		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
2		N-этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
3		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
4		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
5		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

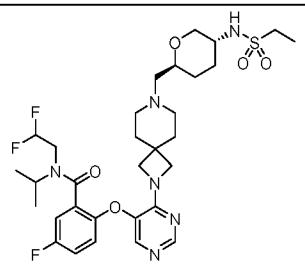
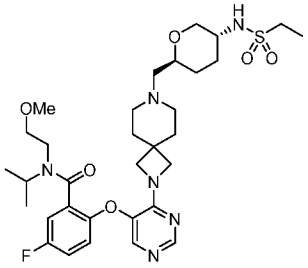
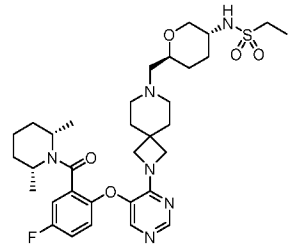
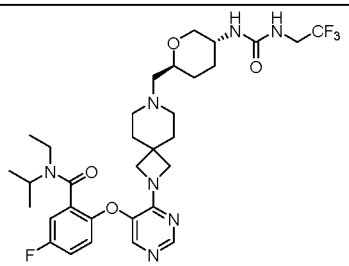
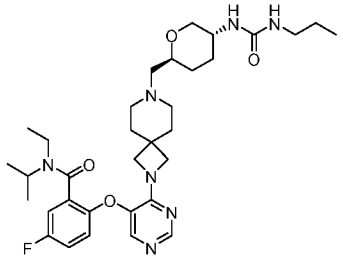
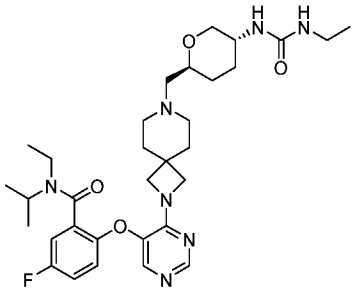
6		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклобутансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
7		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((циклопропилметил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
8		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метоксиэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
9		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пропилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
10		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
11		трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-

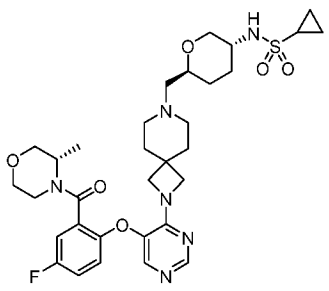
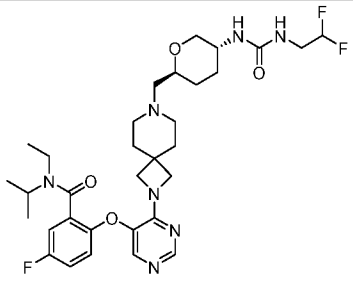
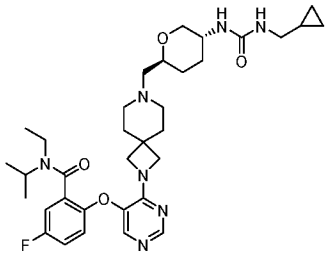
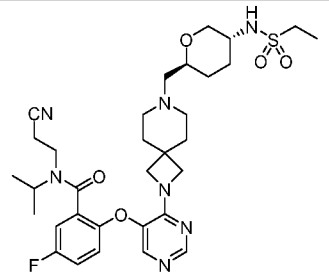
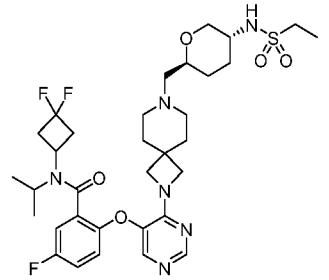
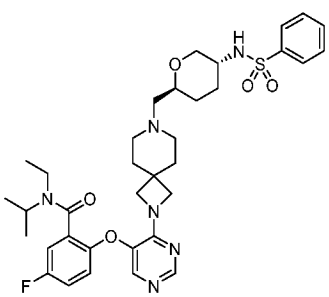
		ил)карбамат
12		5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
13		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
14		5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
15		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
16		5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
17		трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-

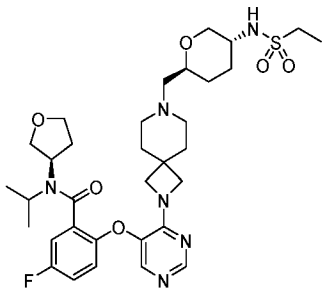
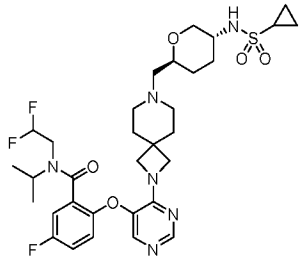
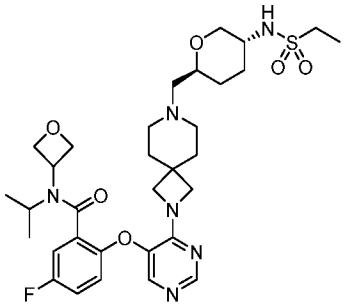
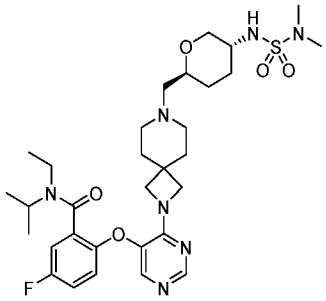
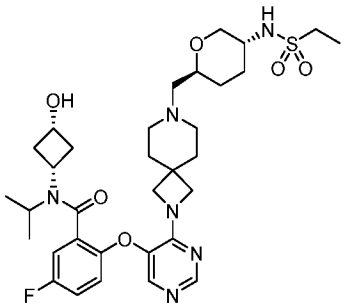
		ил)карбамат
18		N-циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
19		N-циклопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
20		N-циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
21		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамид
22		N-циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
23		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-

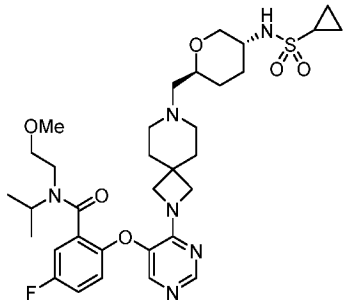
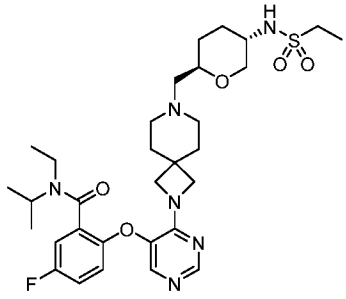
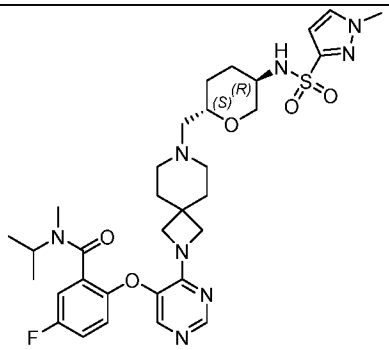
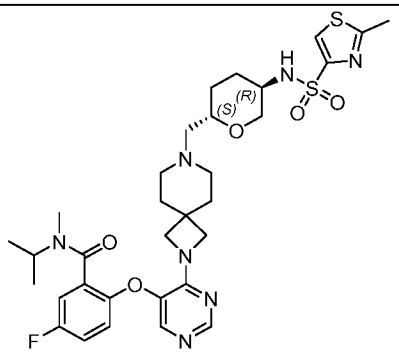
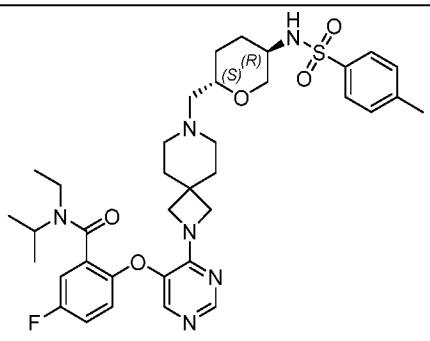
		ил)метансульфонамид
24		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид
25		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропан-2-сульфонамид
26		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамид
27		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксетан-3-сульфонамид
28		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамид

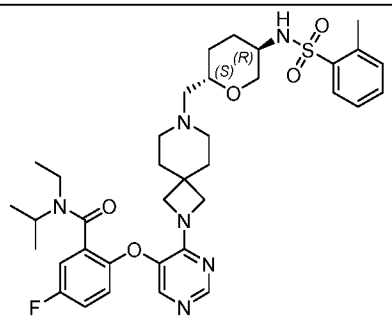
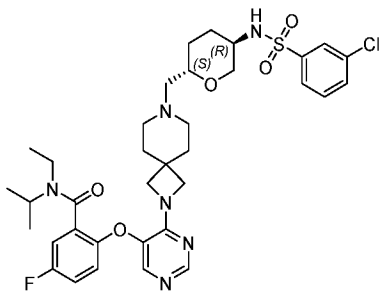
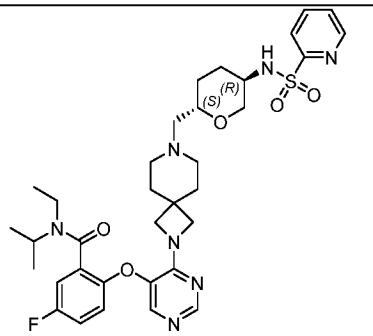
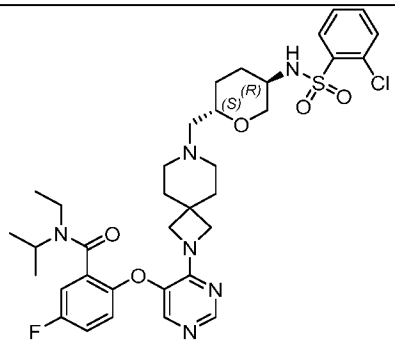
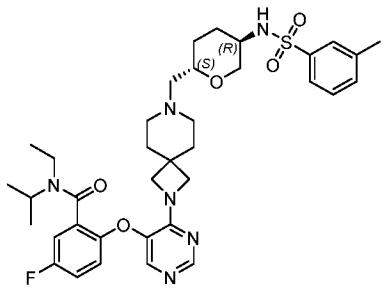
29		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид
30		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропан-2-сульфонамид
31		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамид
32		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксетан-3-сульфонамид
33		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид

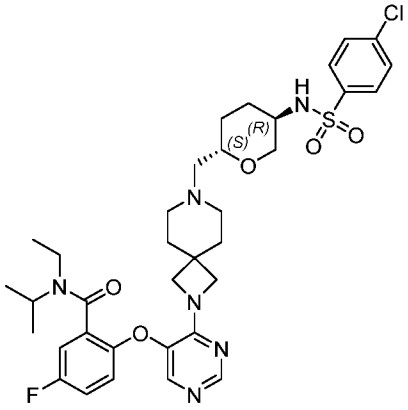
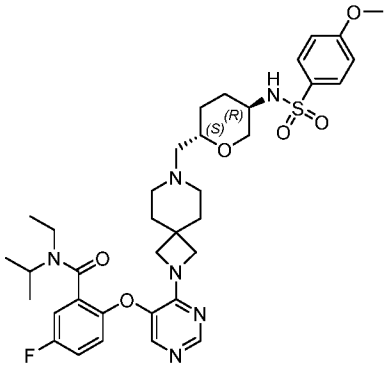
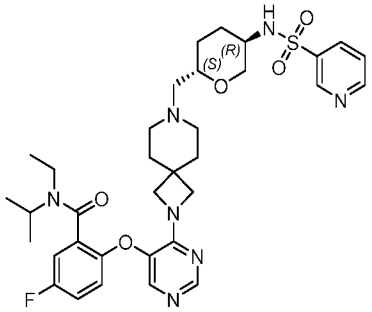
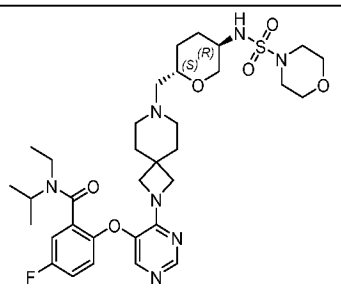
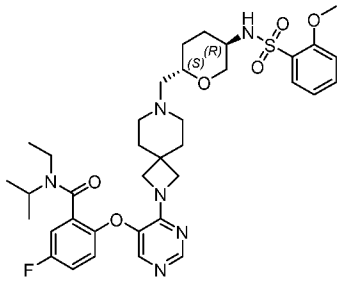
34		N-(2,2-дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
35		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамид
36		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-1-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид
37		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(2,2,2-трифторэтил)уреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
38		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-пропилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
39		N-этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-этилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид

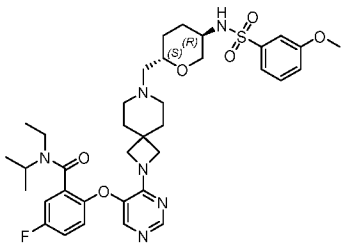
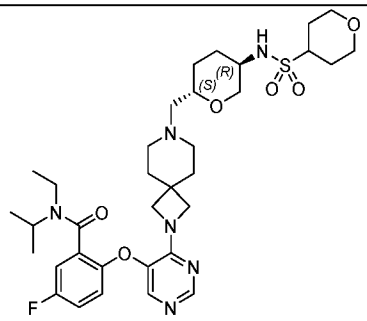
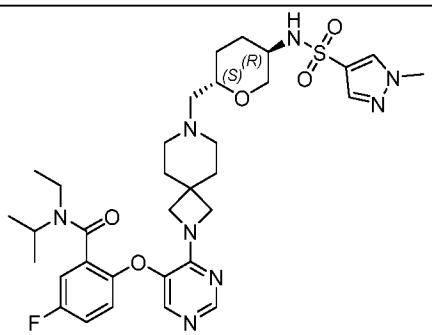
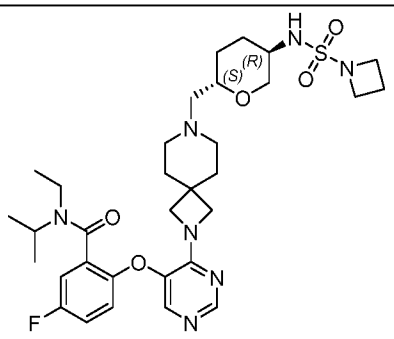
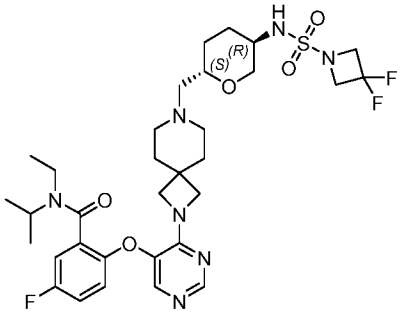
40		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-((S)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамид
41		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(2,2-дифторэтил)уреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
42		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(циклопропилметил)уреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
43		N-(2-цианоэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
44		N-(3,3-дифторциклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
45		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

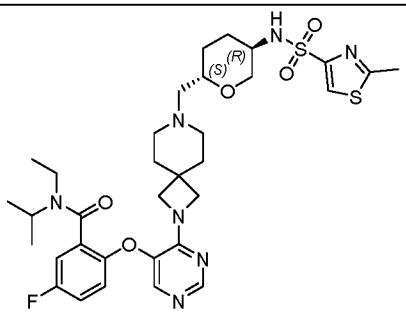
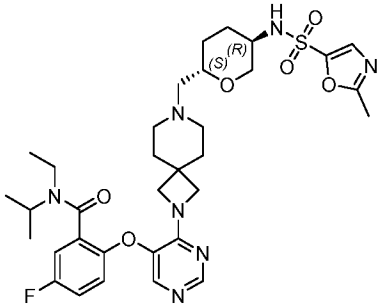
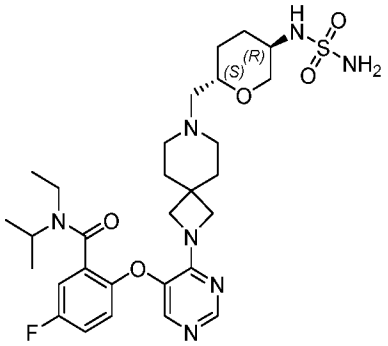
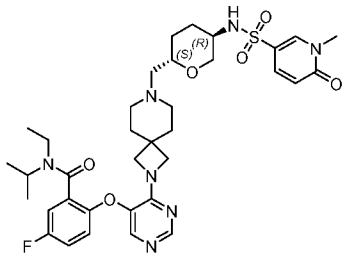
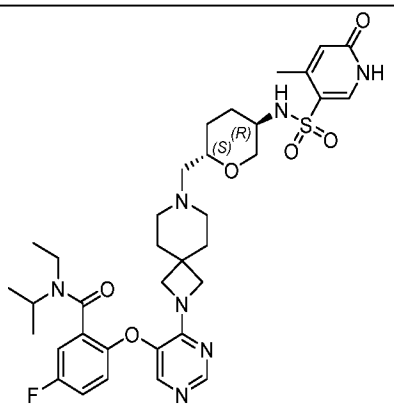
46		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
47		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
48		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид
49		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
50		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид

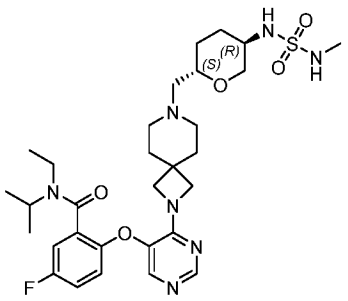
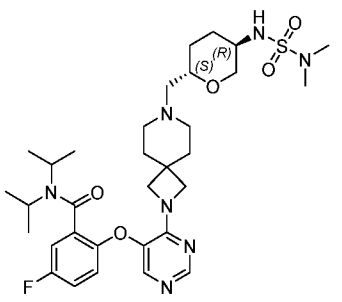
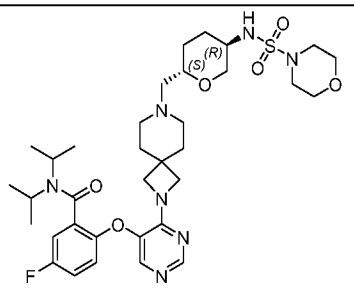
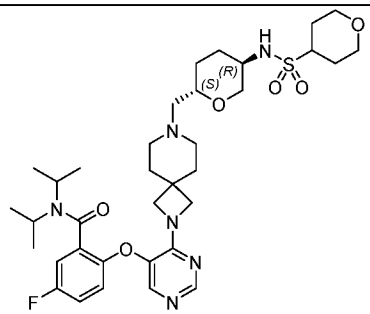
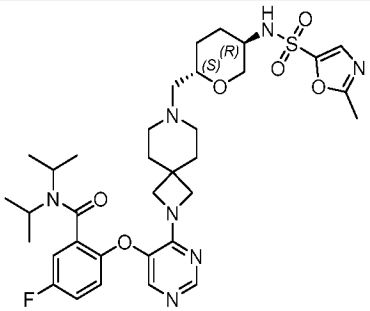
51		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамид
52		N-этил-2-((4-(7-(((2R,5S)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
53		Фтор-N-изопропил-N-метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
54		5-Фтор-N-изопропил-N-метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
55		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-метилфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

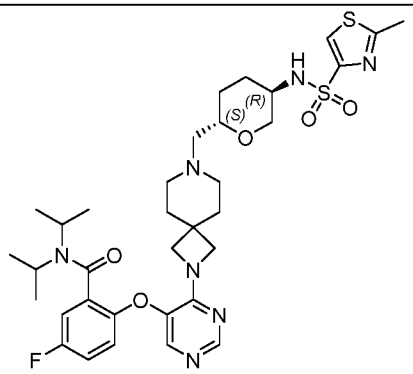
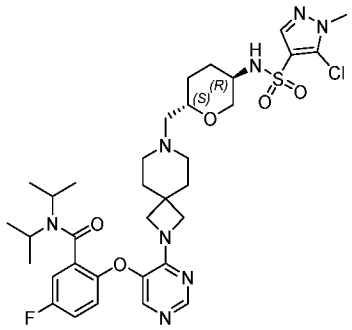
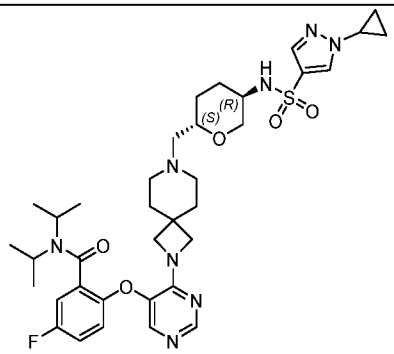
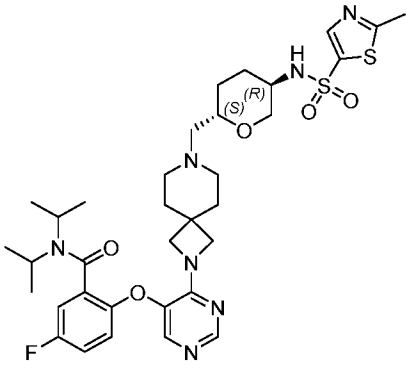
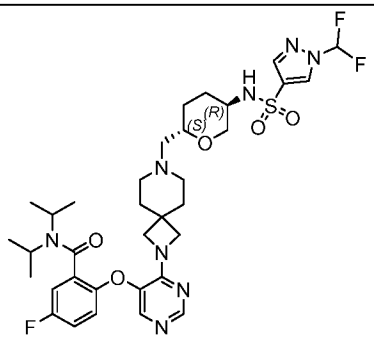
56		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
57		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-Хлорфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
58		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пиридин-2-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
59		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-Хлорфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
60		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-метилфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

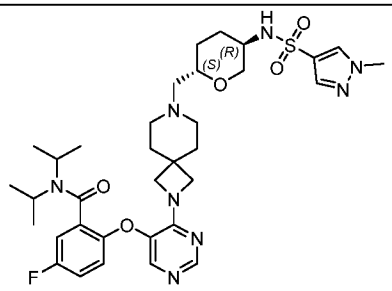
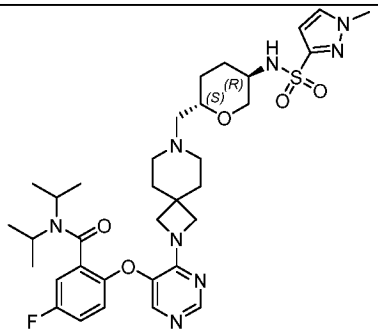
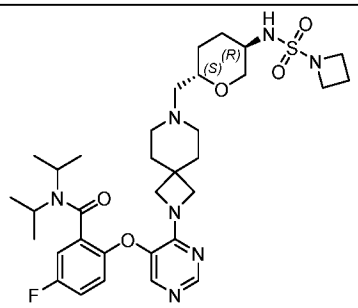
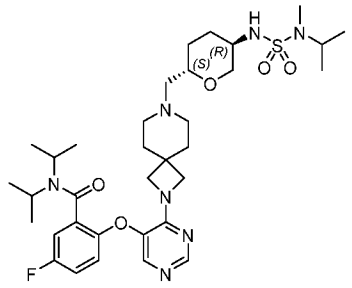
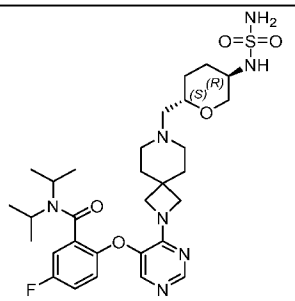
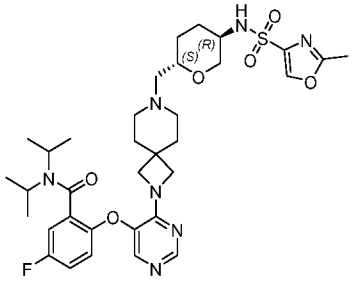
61		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-Хлорфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
62		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-метоксифенил)сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
63		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пиридин-3-сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
64		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
65		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метоксифенил)сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

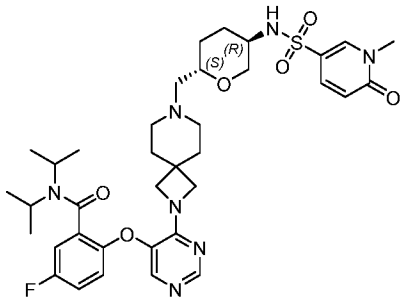
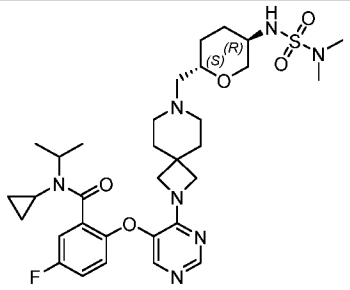
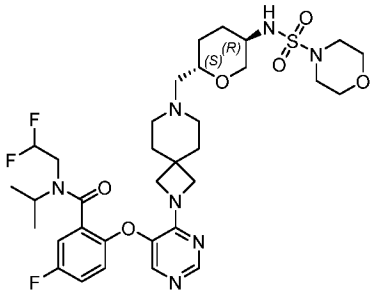
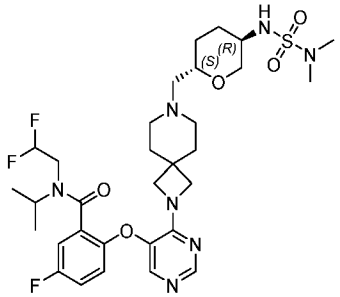
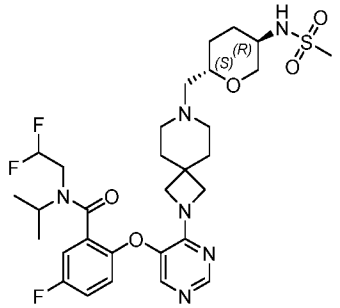
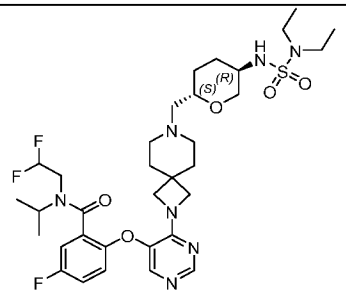
66		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-метоксифенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
67		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидро-2H-пиран)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
68		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
69		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
70		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3,3-Дифторазетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

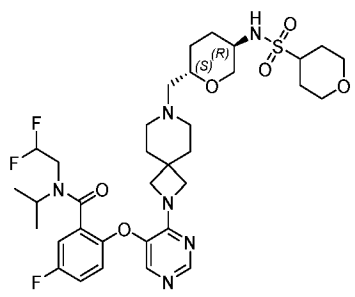
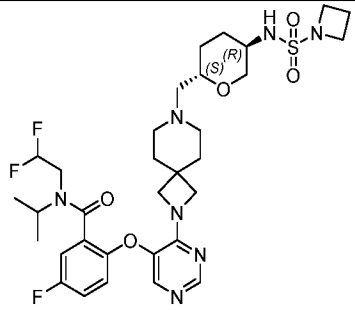
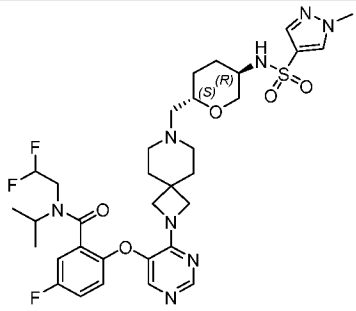
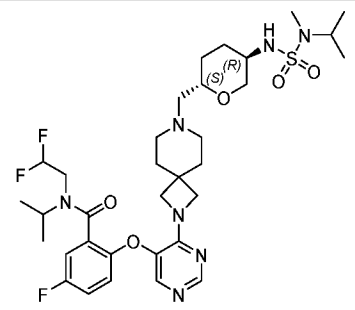
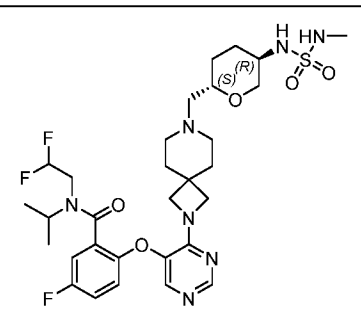
71		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
72		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилоксазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
73		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
74		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
75		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

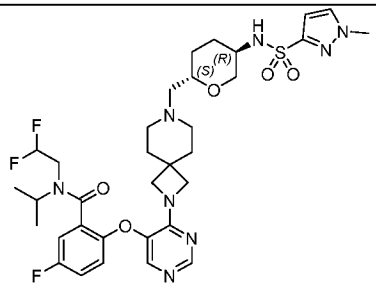
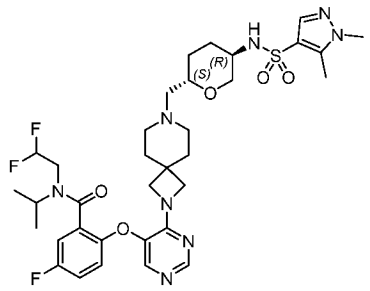
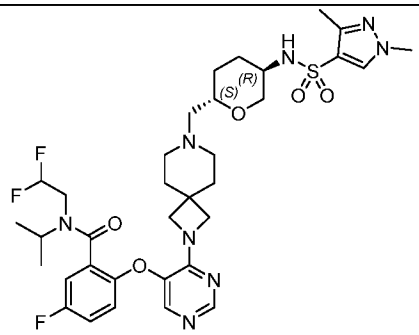
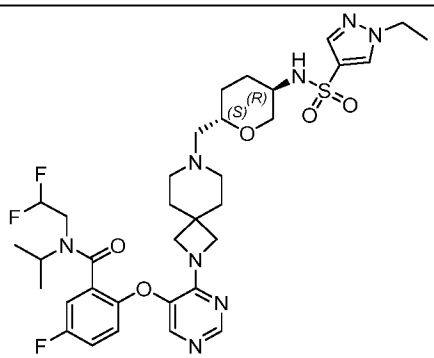
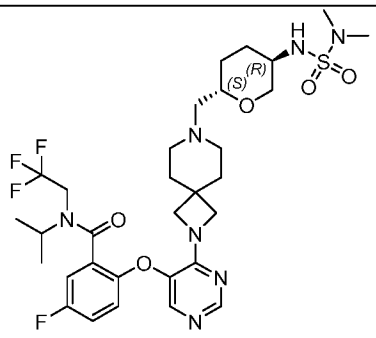
76		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
77		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
78		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
79		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
80		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилоксазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

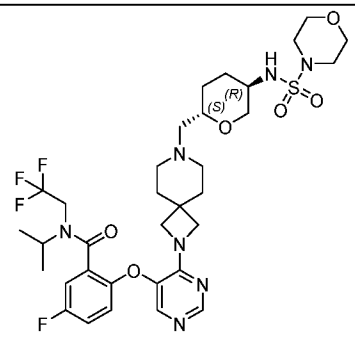
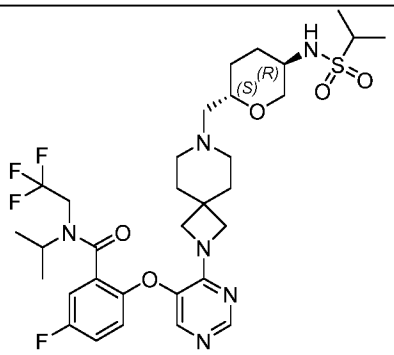
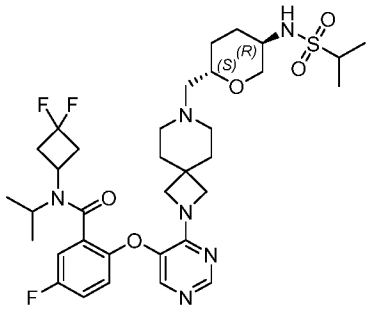
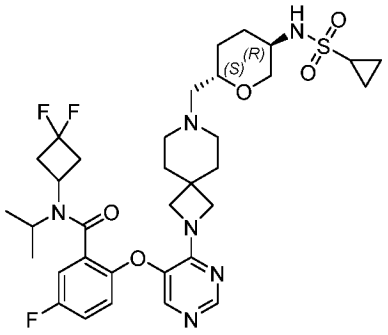
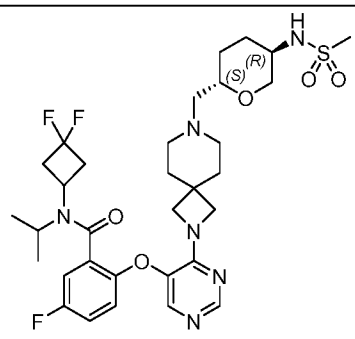
81		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
82		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((5-Хлор-1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
83		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-Циклопропил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
84		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
85		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-(Дифторметил)-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

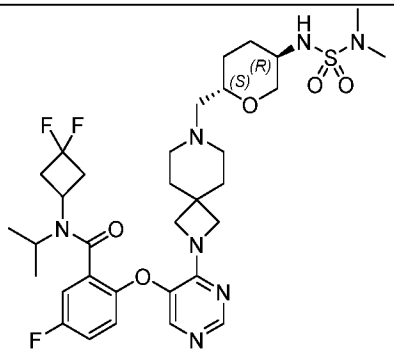
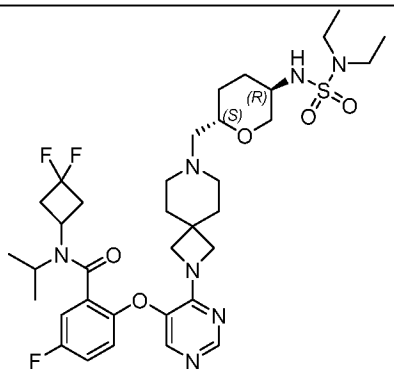
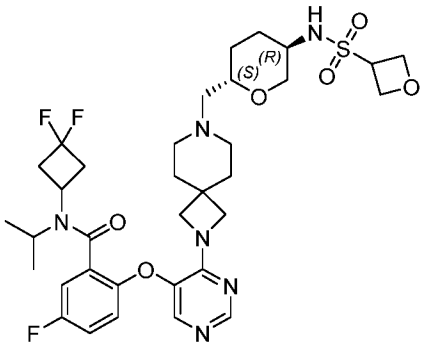
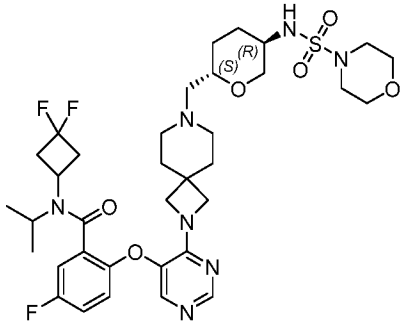
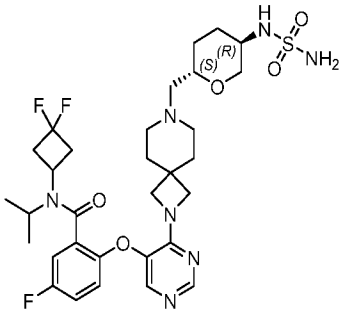
86		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
87		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
88		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
89		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
90		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
91		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилоксазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

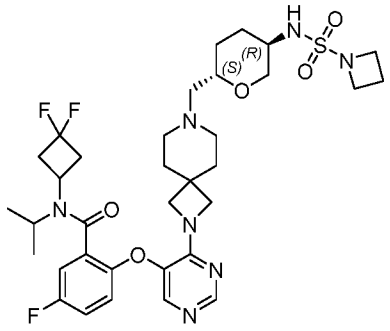
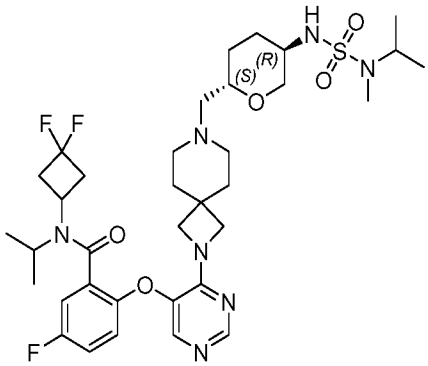
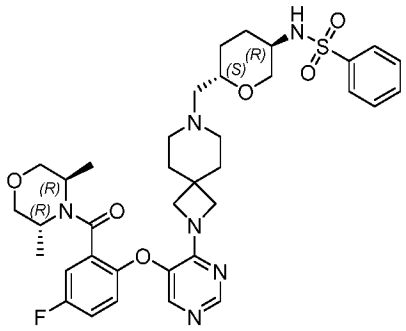
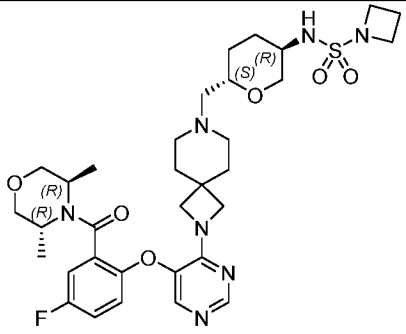
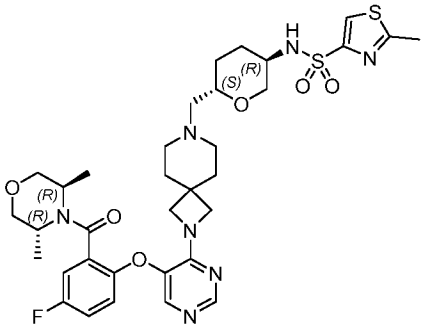
92		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
93		N-Циклопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
94		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
95		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
96		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
97		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-

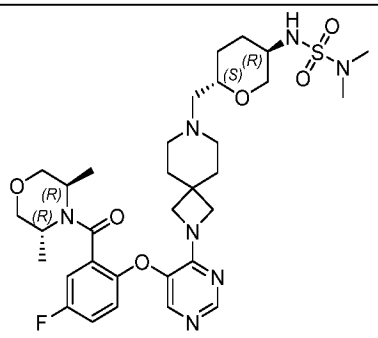
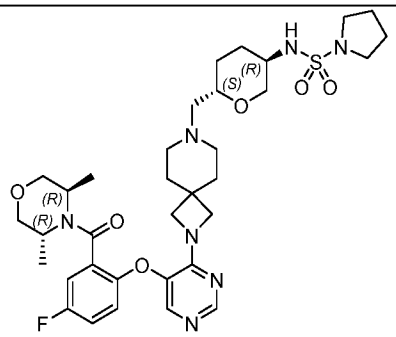
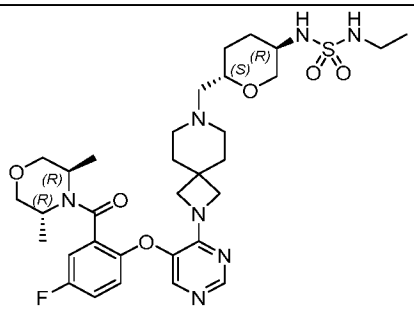
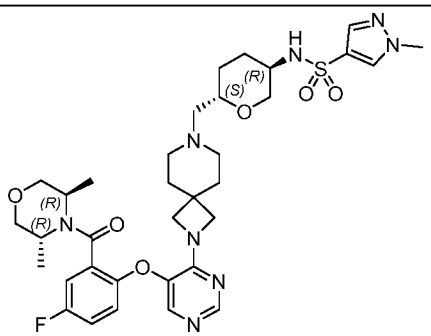
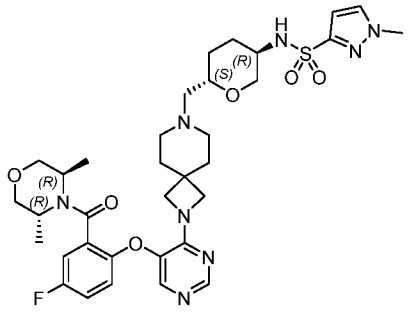
		изопропилбензамид
98		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидро-2H-пиран)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
99		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
100		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
101		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
102		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

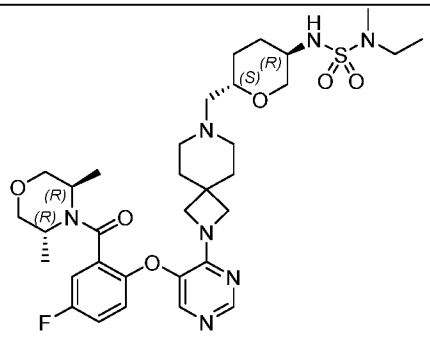
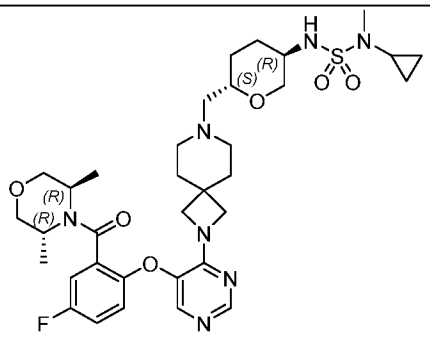
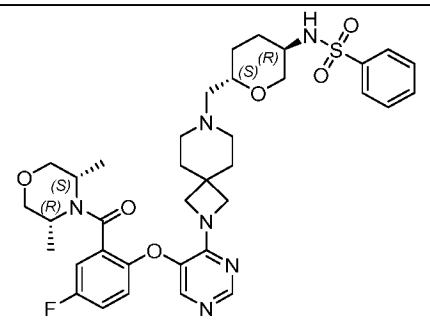
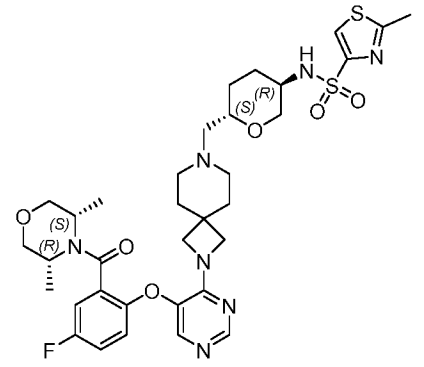
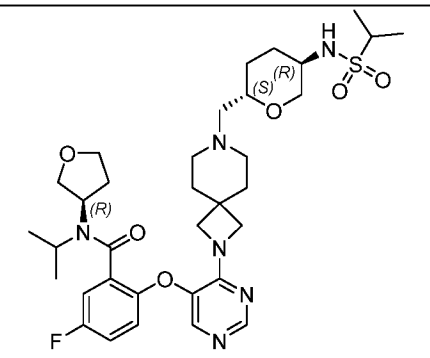
103		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
104		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1,5-диметил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
105		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1,3-диметил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
106		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-этил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
107		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид

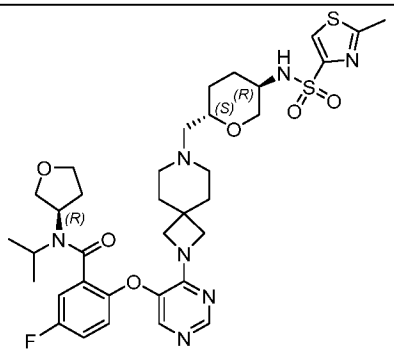
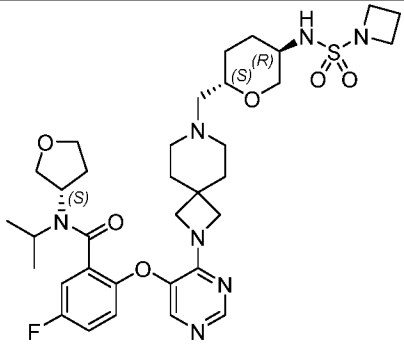
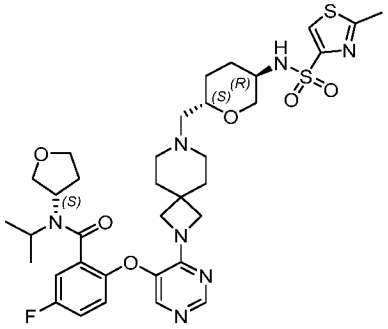
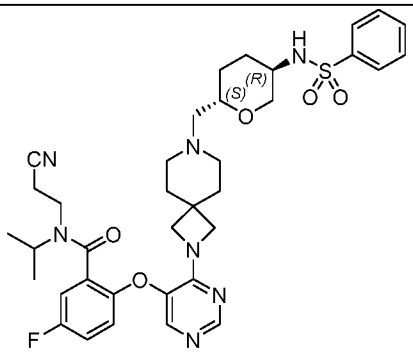
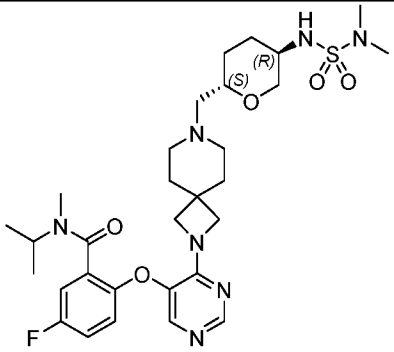
108		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
109		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
110		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
111		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
112		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

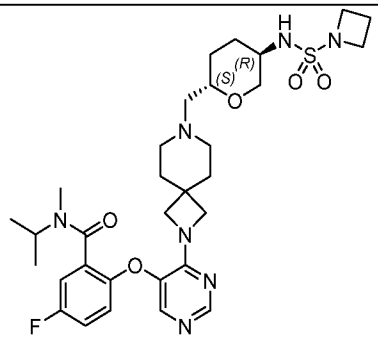
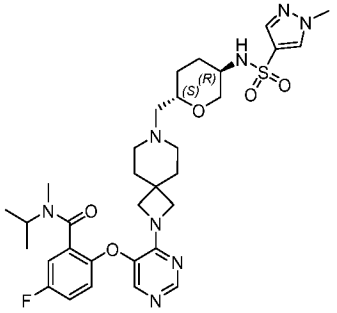
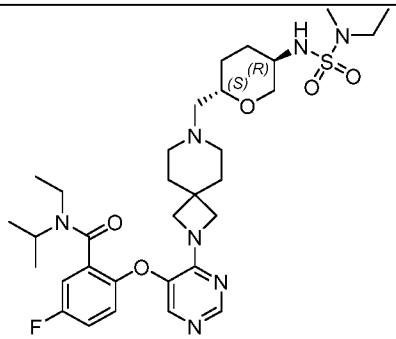
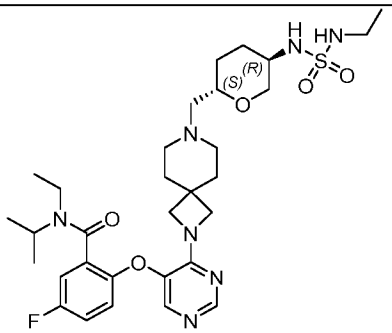
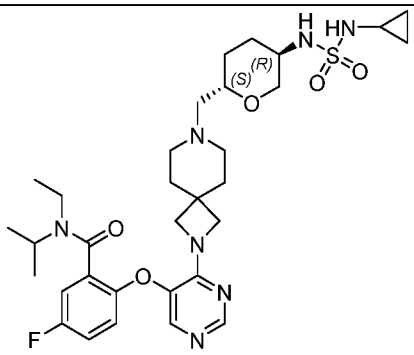
113		N-(3,3-Дифторциклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
114		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
115		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
116		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
117		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

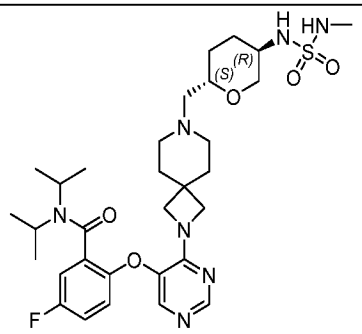
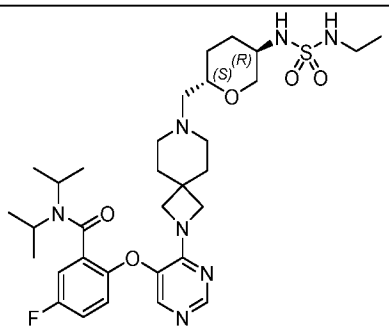
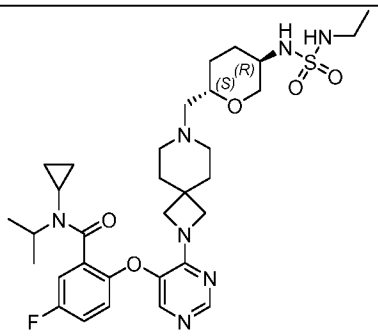
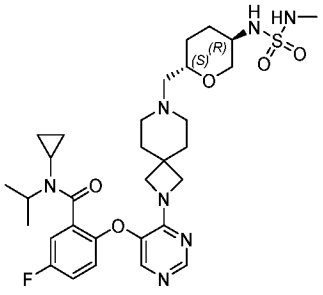
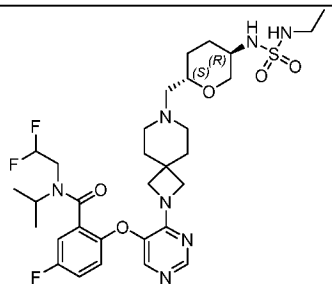
118		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
119		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
120		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензолсульфонамид
121		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)азетидин-1-сульфонамид
122		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2-метилтиазол-4-сульфонамид

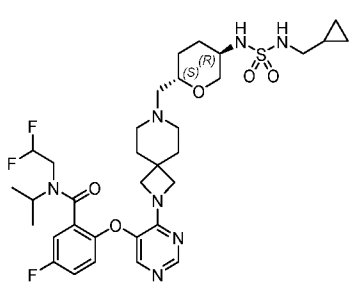
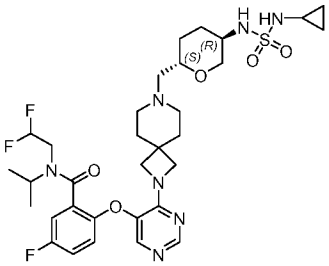
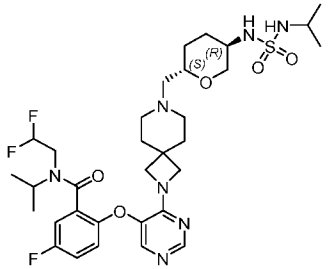
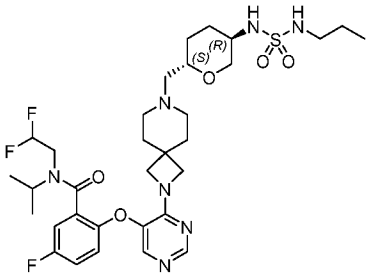
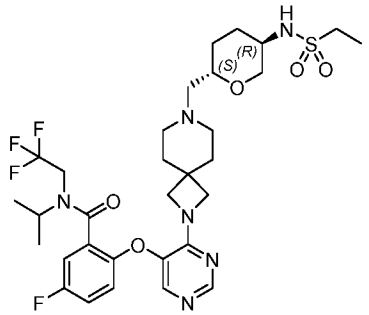
123		{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}диметиламин
124		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-1-сульфонамид
125		{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(этил)амин
126		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонамид
127		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид

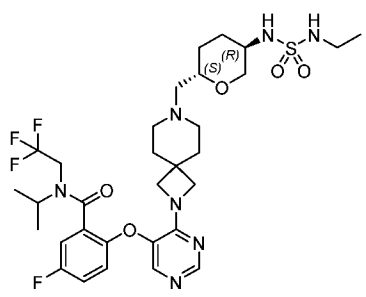
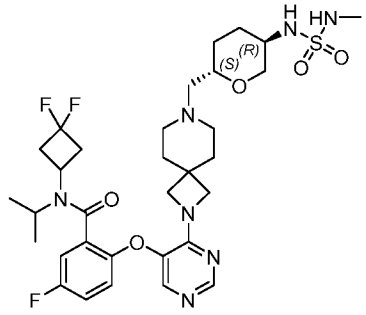
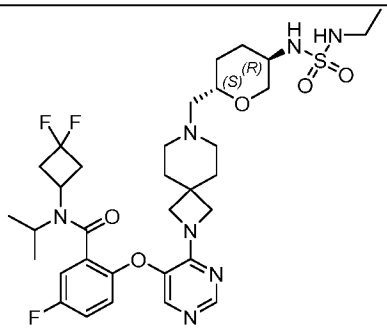
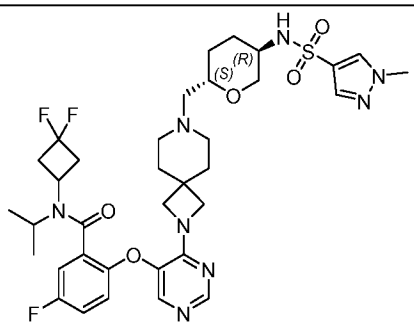
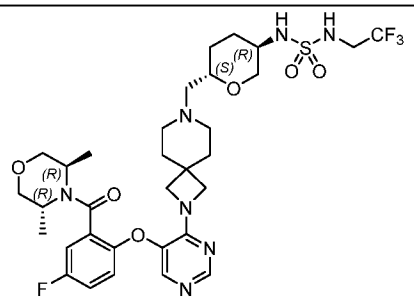
128		{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(этил)метиламин
129		N-{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}-N-метилциклопропанамин
130		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензолсульфонамид
131		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2-метилтиазол-4-сульфонамид
132		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид

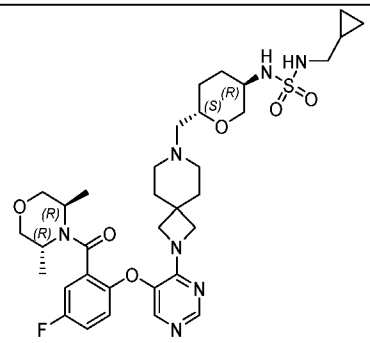
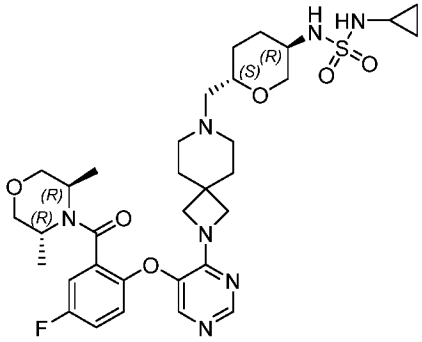
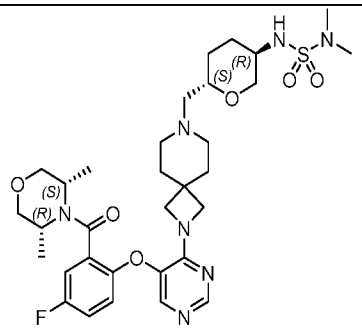
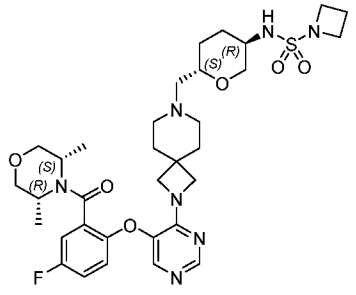
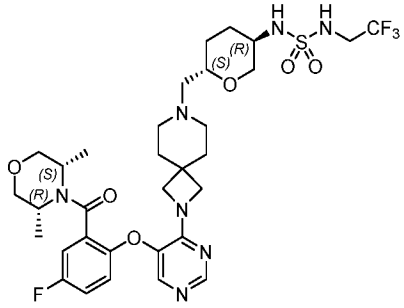
133		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
134		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
135		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
136		N-(2-Цианоэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
137		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

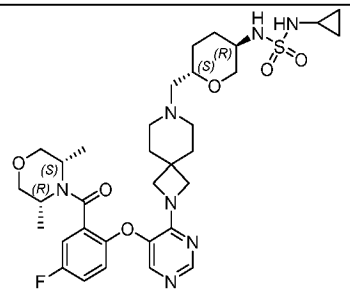
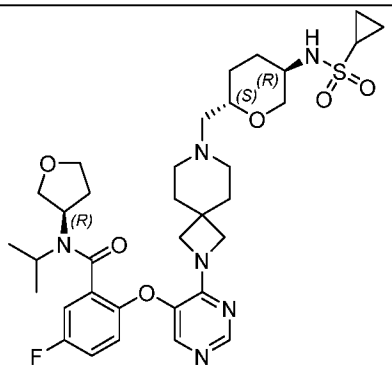
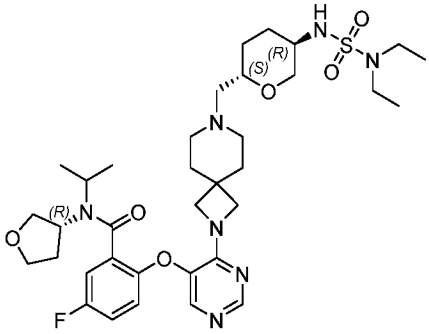
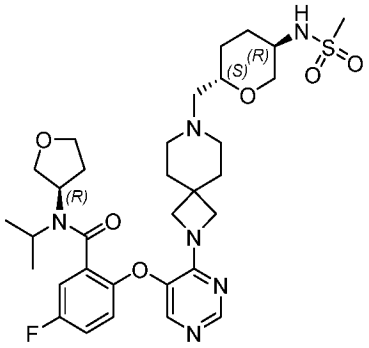
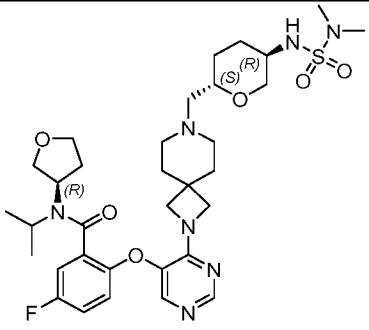
138		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид
139		5-Фтор-N-изопропил-N-метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
140		N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
141		N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
142		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Циклопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

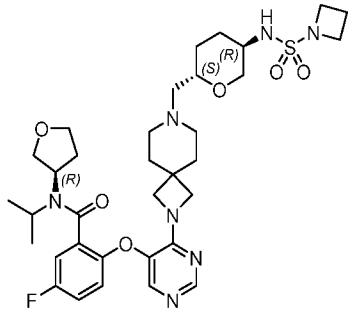
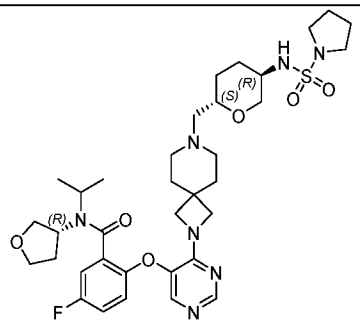
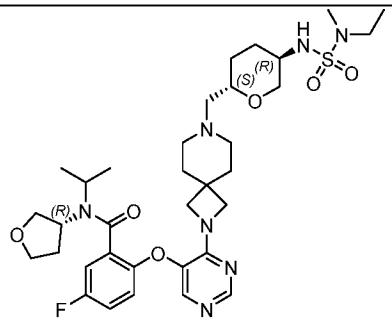
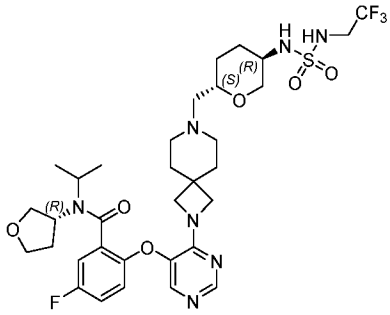
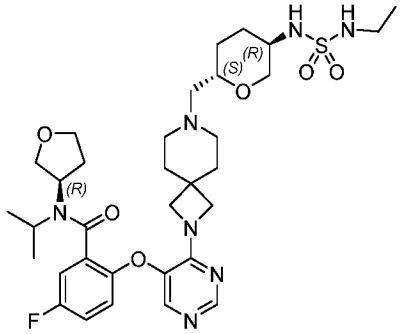
143		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
144		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
145		N-Циклопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
146		N-Циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2R,5S)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
147		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид

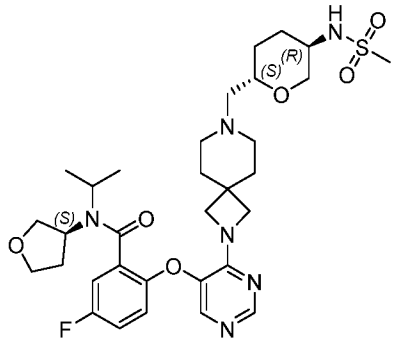
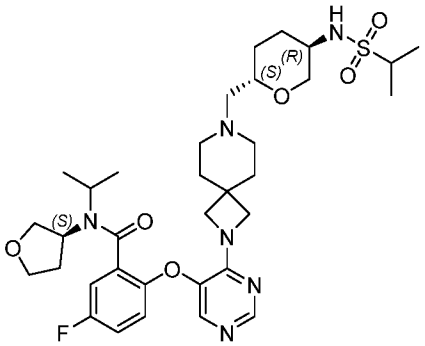
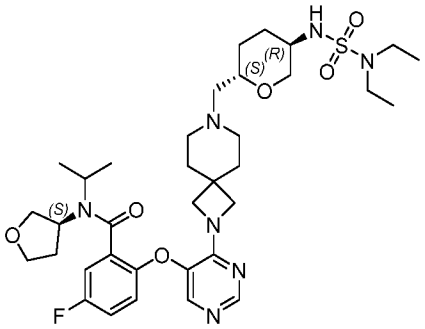
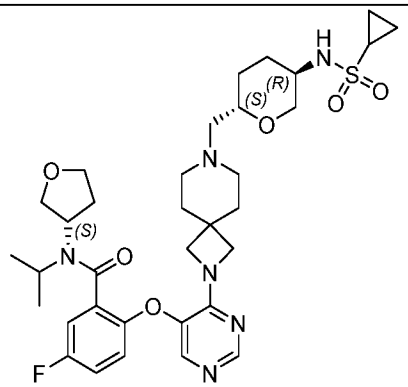
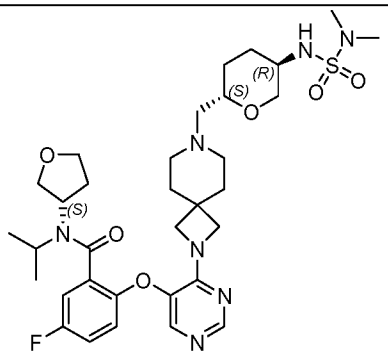
148		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(Циклопропилметил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
149		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Циклопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
150		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
151		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-пропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
152		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид

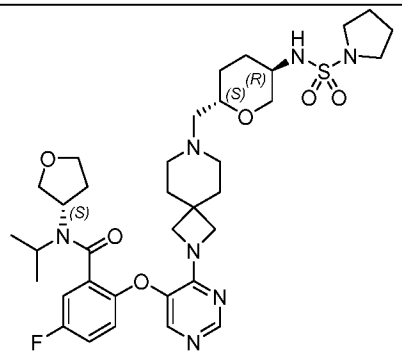
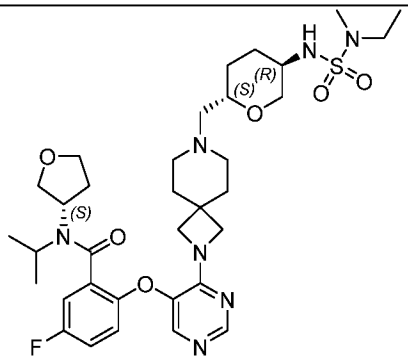
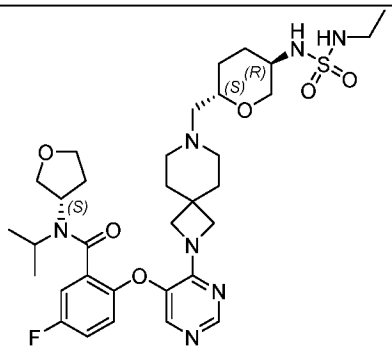
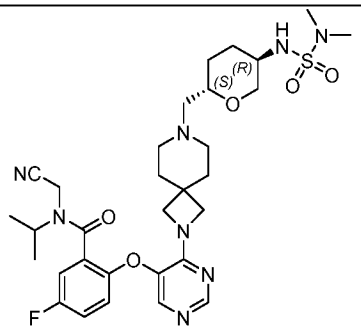
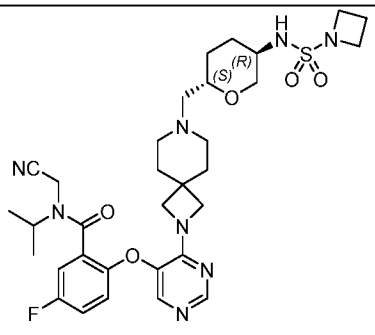
153		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
154		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
155		N-(3,3-Дифторциклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
156		N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
157		{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(2,2,2-трифторэтил)амин

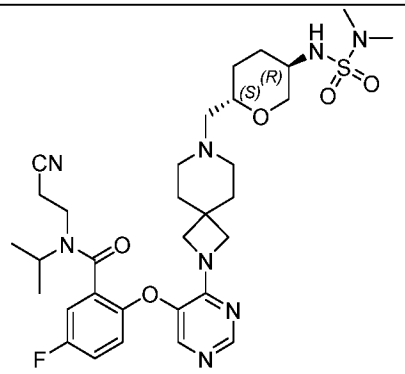
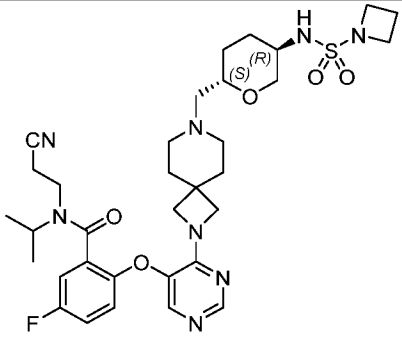
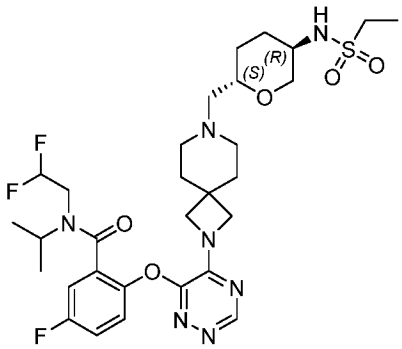
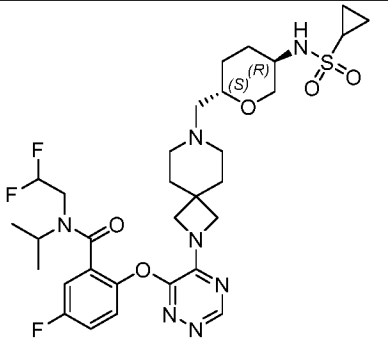
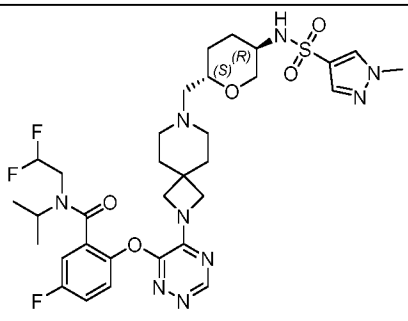
158		(Циклопропилметил)({[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил})амин
159		N-[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил](циклопропиламино)сульфонамид
160		{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}диметиламин
161		N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)азетидин-1-сульфонамид
162		{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(2,2,2-трифторэтил)амин

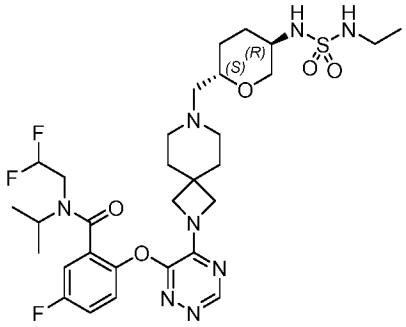
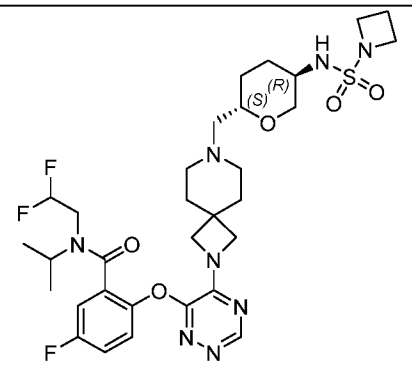
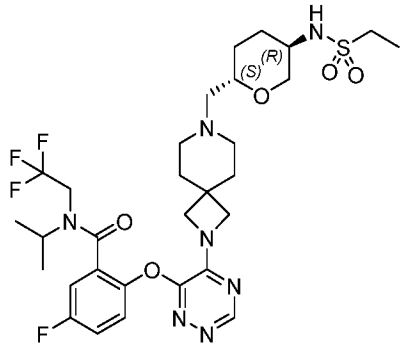
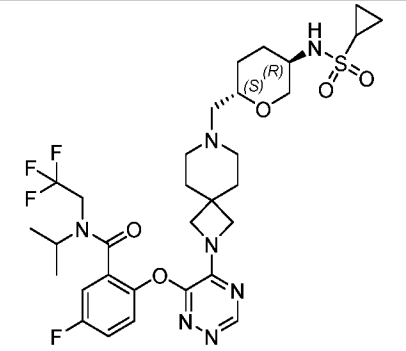
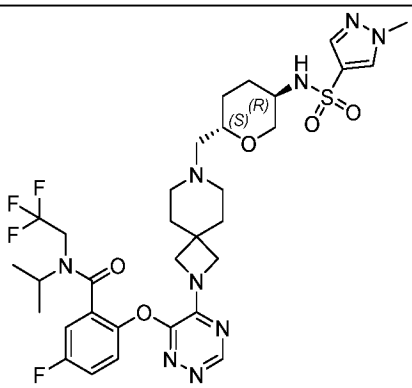
163		N-[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил](циклопропиламино)сульфонамид
164		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
165		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
166		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
167		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид

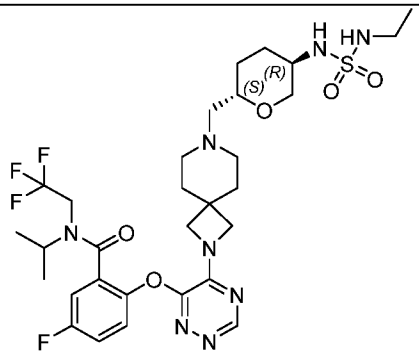
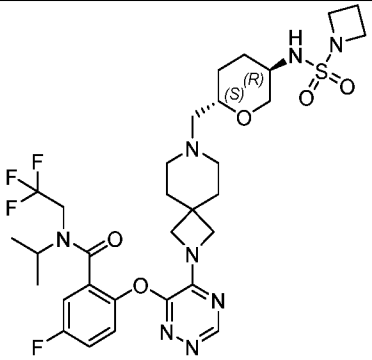
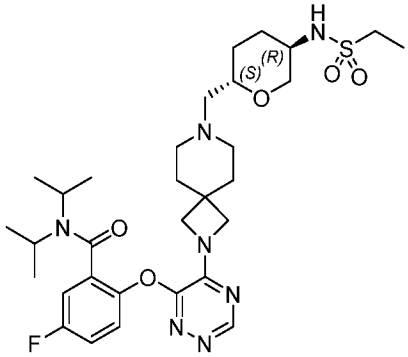
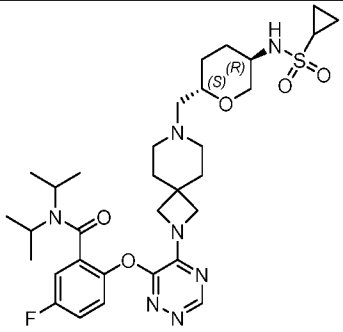
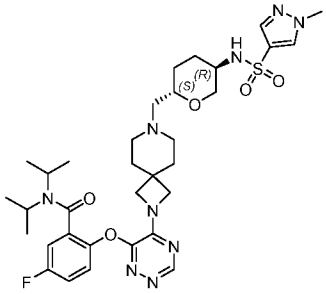
168		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
169		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пирролидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
170		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
171		5-Фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидро-фуран-3-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
172		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид

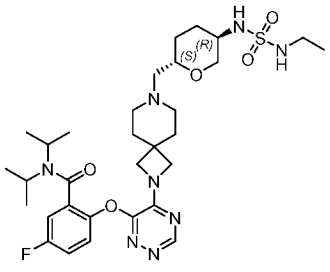
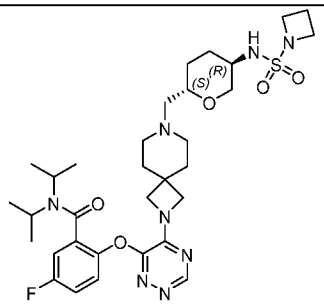
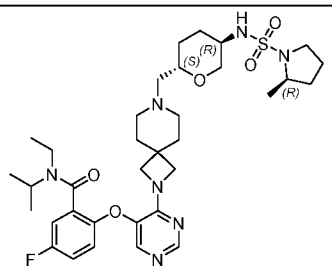
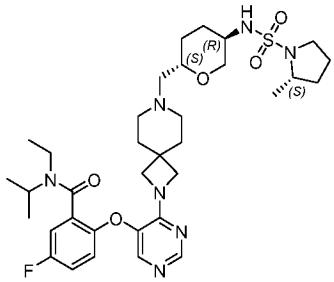
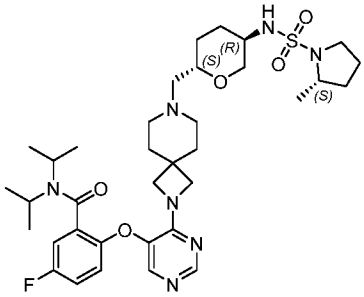
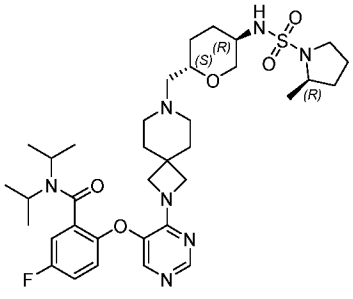
173		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
174		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
175		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
176		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
177		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид

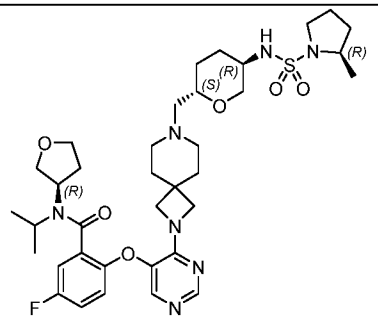
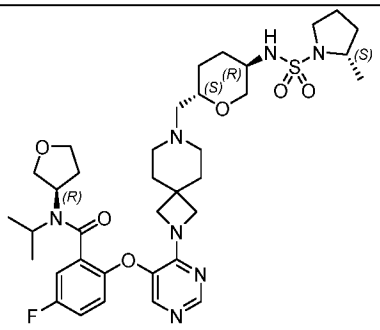
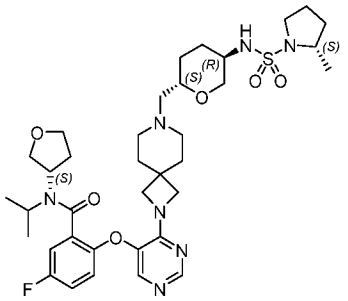
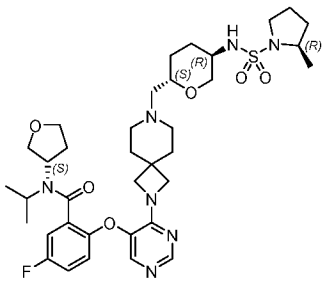
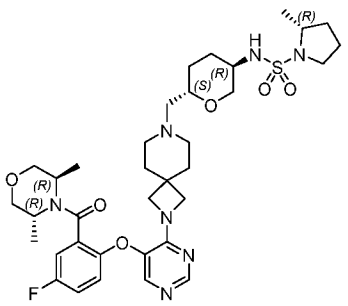
178		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пирролидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
179		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
180		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид
181		N-(Цианометил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
182		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(цианометил)-5-фтор-N-изопропилбензамид

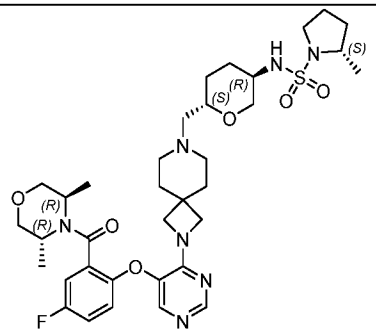
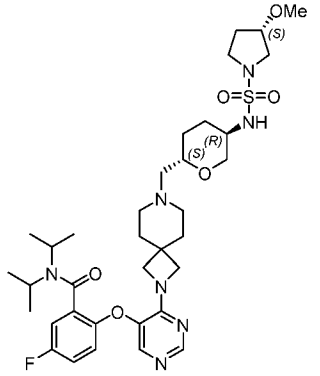
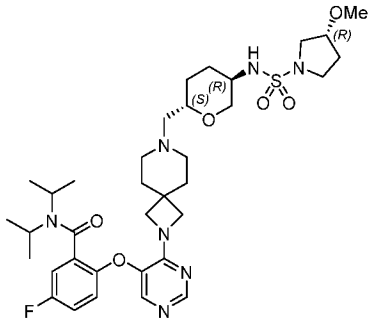
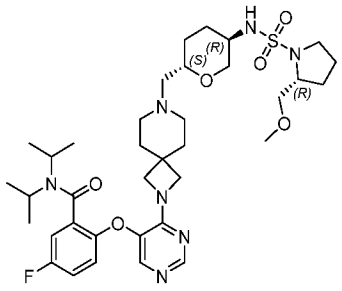
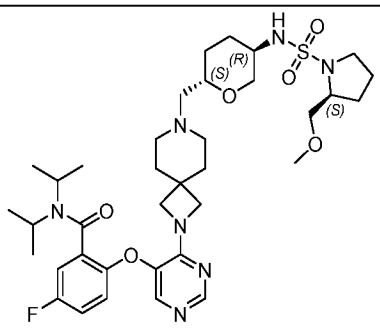
183		N-(2-Цианоэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
184		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
185		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
186		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
187		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

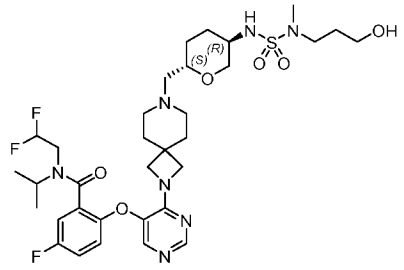
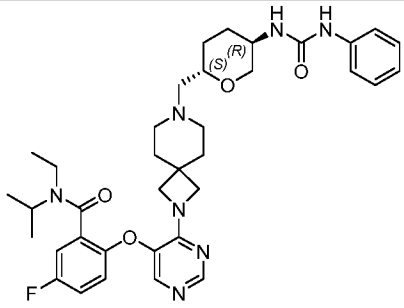
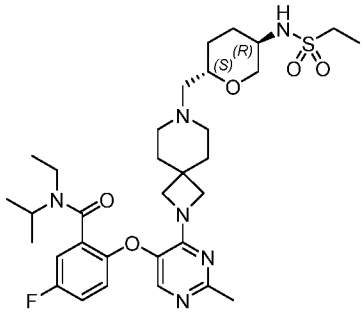
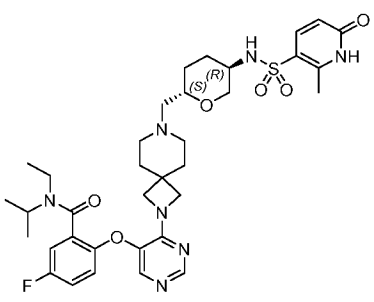
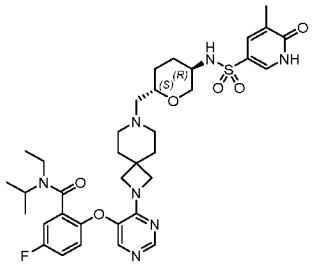
188		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
189		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
190		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
191		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
192		5-Фтор-N-изопропил-2-((5-(7-(((2R,5S)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид

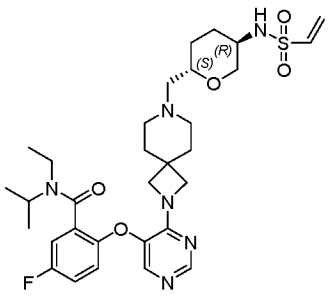
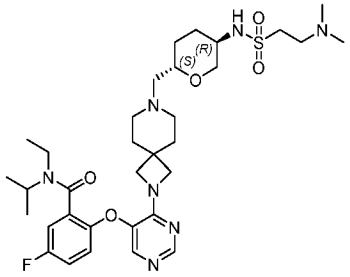
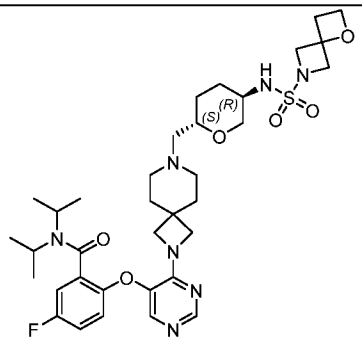
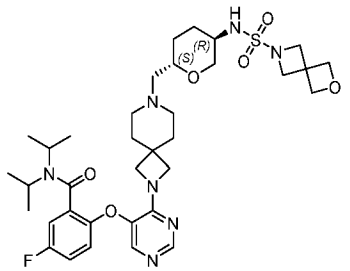
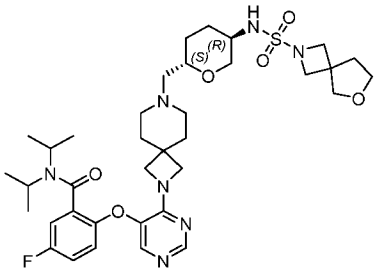
193		2-((5-(7-(((2R,5S)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
194		2-((5-(7-(((2R,5S)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
195		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
196		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
197		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

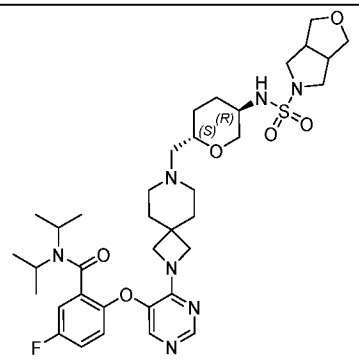
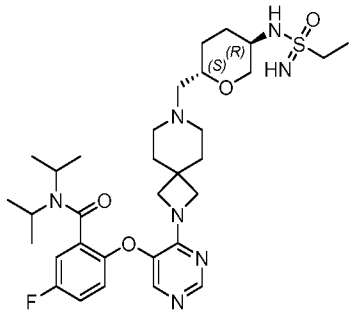
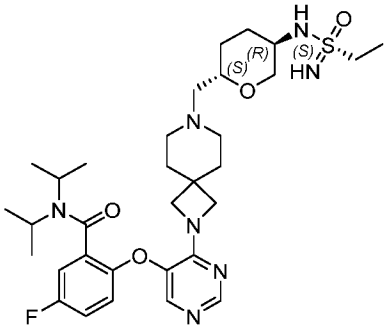
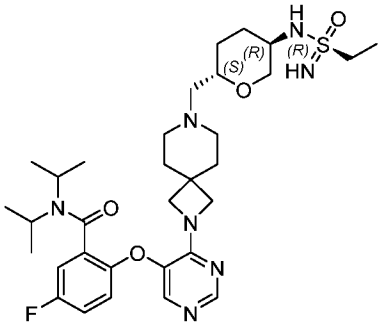
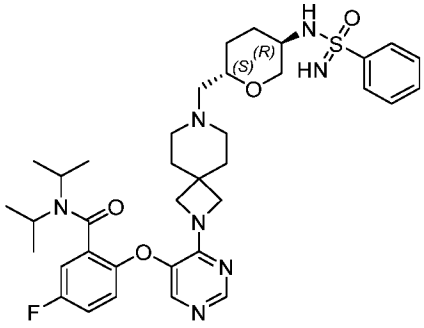
198		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
199		2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
200		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
201		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
202		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
203		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

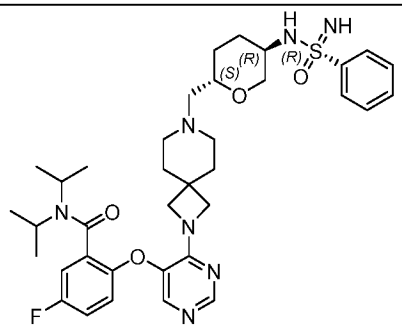
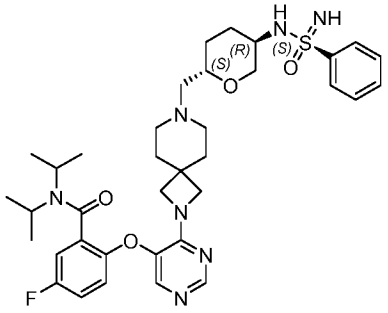
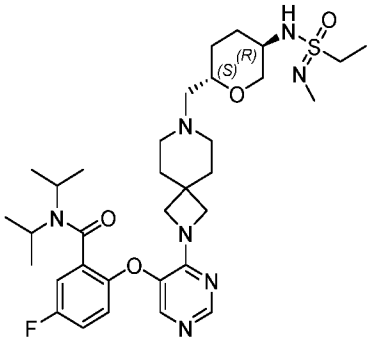
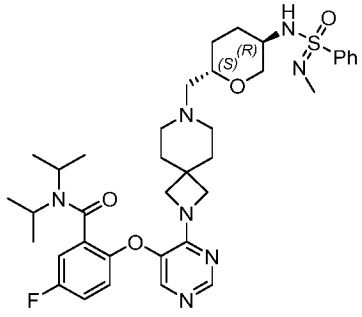
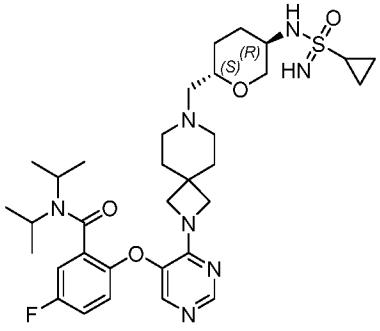
204		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
205		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
206		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
207		5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид
208		(R)-N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2-метилпирролидин-1-сульфонамид

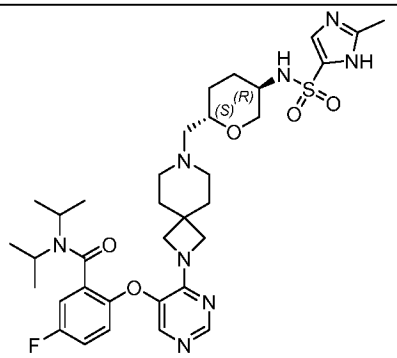
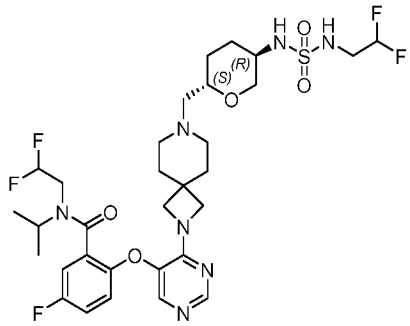
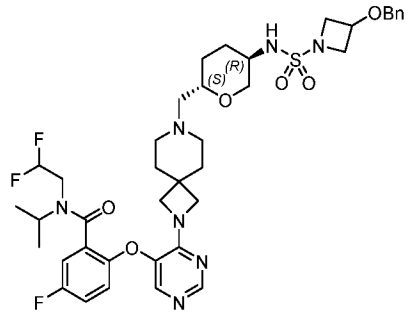
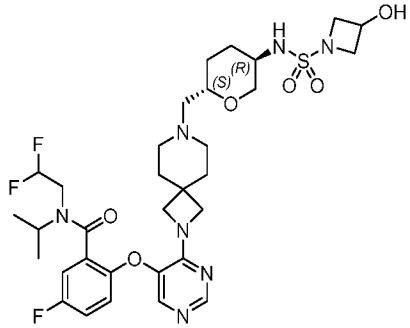
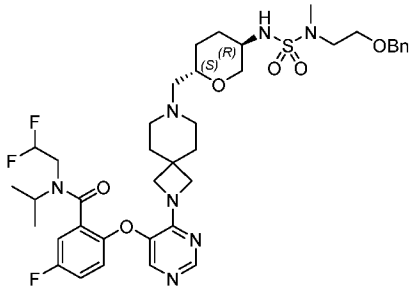
209		(S)-N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2-метилпирролидин-1-сульфонамид
210		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
211		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
212		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
213		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

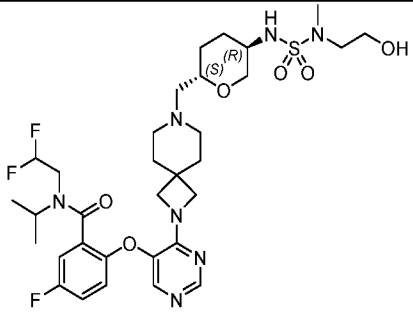
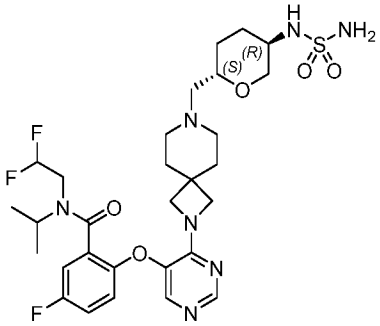
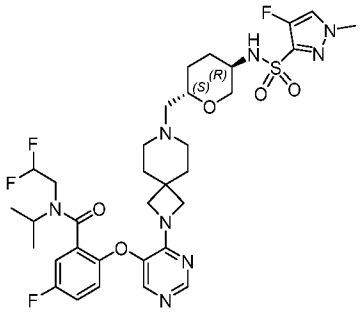
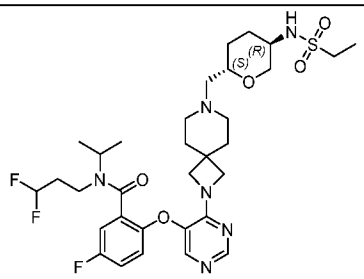
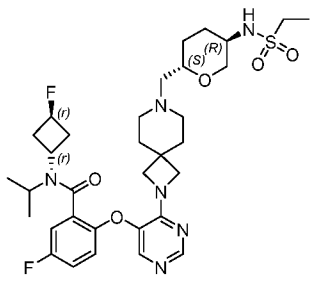
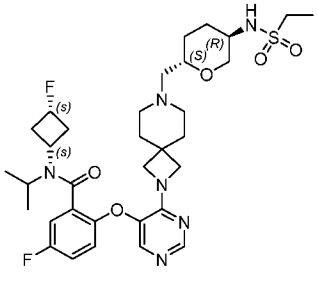
214		N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(3-гидроксипропил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид
215		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-фенилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
216		N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-метилпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
217		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
218		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

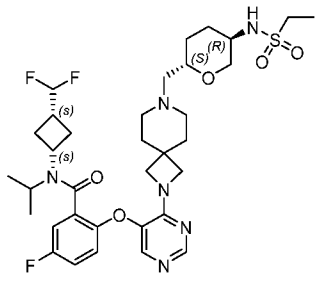
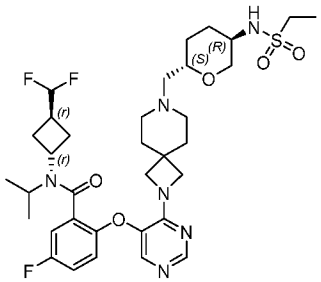
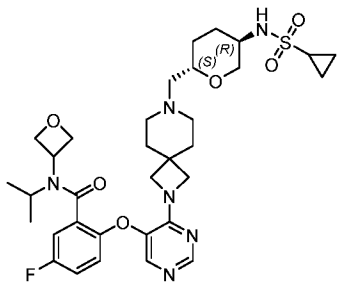
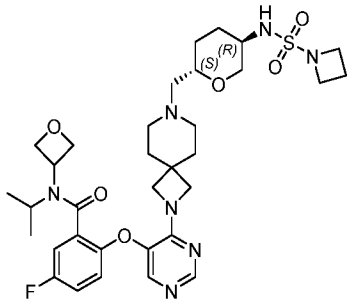
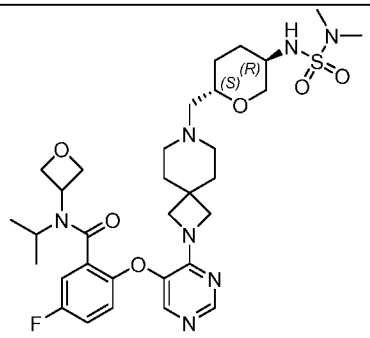
219		N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(винилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
220		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-(Диметиламино)этил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
221		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(1-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
222		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
223		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(6-Окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

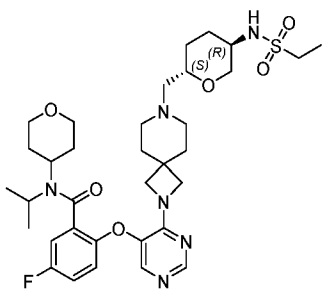
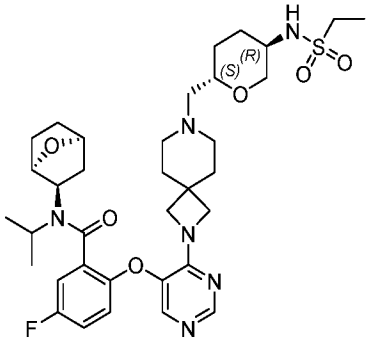
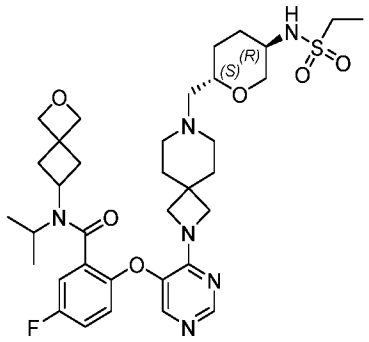
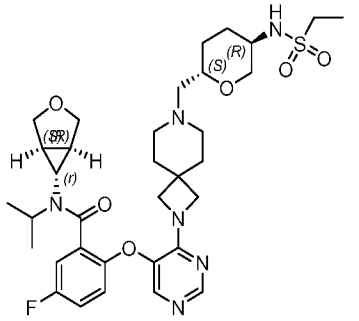
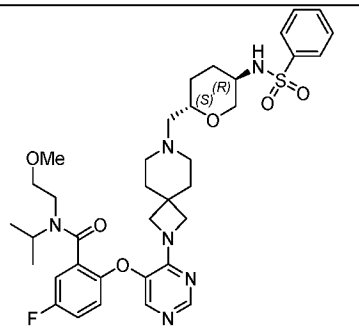
224		5-Фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N,N-диизопропилбензамид
225		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
226		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((S)-Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид и
227		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((R)-Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
228		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

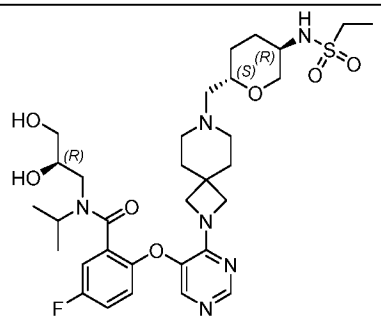
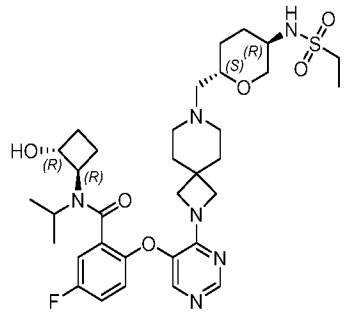
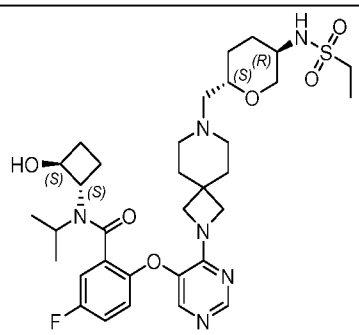
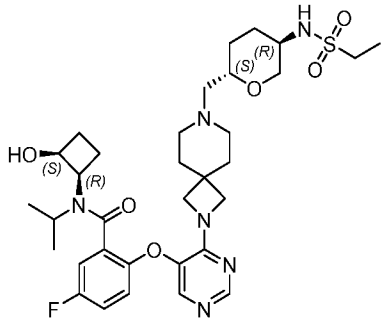
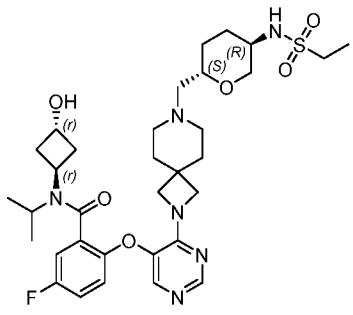
229		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((R)-фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
230		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((S)-фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
231		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
232		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
233		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

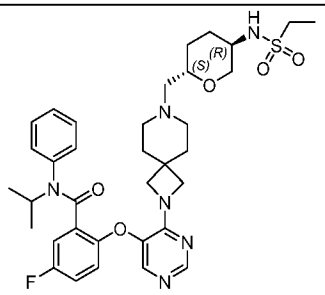
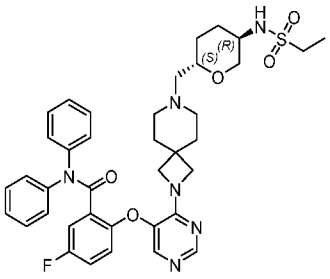
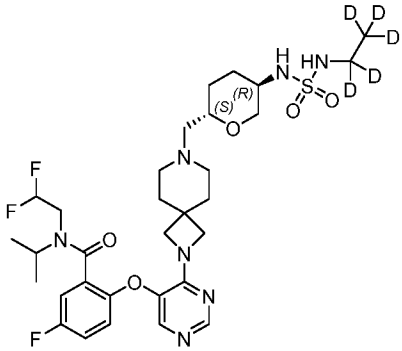
234		5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-1H-имидазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
235		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2,2-дифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
236		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-(Бензилокси)азетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид
237		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-гидроксиазетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид
238		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-Бензилокси)этил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид

239		N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-гидроксиэтил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид
240		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
241		N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-фтор-1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид
242		N-(3,3-Дифторпропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
243		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамид
244		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-N-

		изопропилбензамид
245		N-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
246		N-((1r,3r)-3-(Дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
247		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид
248		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид
249		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид

250		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид
251		N-((1R,2R,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
252		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензамид
253		N-((1R,5S,6r)-3-c)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
254		5-Фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

255		N-((R)-2,3-Дигидроксипропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
256		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E1)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид
257		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E2)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид
258		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид
259		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид

260		2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамид
261		N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид
262		N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(этил-d_5)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид

В некоторых вариантах осуществления соединение в соответствии с любыми вариантами осуществления данного изобретения (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) проявляет ингибирующую активность в отношении связывания менина и MLL. В некоторых вариантах осуществления соединение в соответствии с любыми вариантами осуществления данного изобретения (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) проявляет ингибирующую активность в отношении связывания менина и MLL. В некоторых вариантах осуществления соединение в соответствии с любыми вариантами осуществления данного изобретения, например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1), проявляет ингибирующую активность в отношении связывания менина и MLL, что пригодно при лечении и/или профилактике одного или более заболеваний, в которых играют роль менин и MLL. В некоторых вариантах осуществления соединение в соответствии с любыми вариантами осуществления данного изобретения (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) демонстрирует низкое связывание hERG. В некоторых вариантах осуществления соединение в соответствии с любыми вариантами осуществления данного изобретения (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) пригодно для лечения одного или более заболеваний, в которых играют роль менин и MLL, и минимизирует связывание hERG. Не привязываясь к какой-либо теории,

одной из основных причин удлинения интервала QT считается блокада калиевого канала hERG в кардиомиоцитах. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) незначительно блокируют калиевый канал hERG.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) незначительно блокируют калиевый канал hERG (например, IC_{50} более 1 мкМ, 5 мкМ , 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 35 мкМ, 40 мкМ или 50 мкМ), измеренные с помощью стандартного анализа локальной фиксации потенциала hERG.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) незначительно блокируют калиевый канал hERG (например, IC_{50} более 1 мкМ, 5 мкМ , 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 35 мкМ, 40 мкМ или 50 мкМ).

В некоторых вариантах осуществления, без привязки к какой-либо теории, данное изобретение относится к ингибиторам взаимодействия менин-MLL, содержащим замещение пираном (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa, и таблицы 1), где было обнаружено, что замещение пираном снижает ингибирование hERG.

В некоторых вариантах осуществления, без привязки к какой-либо теории, данное изобретение относится к ингибиторам взаимодействия менин-MLL (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1), которые устойчивы к метаболизму. В некоторых вариантах осуществления, без привязки к какой-либо теории, данное изобретение относится к ингибиторам взаимодействия менин-MLL (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1), которые устойчивы к метаболизму, где метаболиты являются ингибиторами калиевого канала hERG. В некоторых вариантах осуществления, без привязки к какой-либо теории, данное изобретение относится к ингибиторам взаимодействия менин-MLL (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1), которые устойчивы к метаболизму, где метаболизм снижает биодоступность ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, без привязки к какой-либо теории, данное изобретение относится к ингибиторам взаимодействия менин-MLL (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1), которые устойчивы к метаболизму, где метаболизм снижает биодоступность ингибитора и соответствующие метаболиты более эффективны (например, IC50 и т. д.) при связывании калиевого канала hERG.

Другим аспектом является меченое изотопами соединение любой из формул, описанных в данном документе. Такие соединения имеют один или более атомов изотопа, которые могут быть или не быть радиоактивными (*например*, ^{3}H, ^{2}H, ^{14}C, ^{13}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{32}P,

^{125}I и ^{131}I), введенными в соединение. Такие соединения пригодны для изучения и диагностики метаболизма лекарств, а также для терапевтического применения. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в таблице I, или его фармацевтически приемлемую соль.

Понятно, что меченное дейтерием соединение содержит атом дейтерия, содержание которого существенно превышает естественное содержание дейтерия, которое составляет 0,015%.

В некоторых вариантах осуществления меченное дейтерием соединение имеет коэффициент обогащения дейтерием для каждого атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия в каждый атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%). Используемый в данном документе термин «коэффициент обогащения дейтерием» означает соотношение между содержанием дейтерия и естественным содержанием дейтерия.

Понятно, что меченное дейтерием соединение можно получить с использованием любого из множества известных в данной области технологий. Например, меченное дейтерием соединение обычно можно получить, выполняя процедуры, раскрытые на схемах и/или в примерах, описанных в данном документе, путем замены реагента, меченного дейтерием, на реагент, не меченный дейтерием.

Соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которое содержит вышеупомянутый атом(ы) дейтерия, находится в объеме данного изобретения. Кроме того, замена дейтерием (т. е. 2H) может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полураспада in vivo или снижением требований к дозировке.

Во избежание сомнений следует понимать, что там, где в данном описании группа определяется термином «описано в данном документе», указанная группа включает первое встречающееся и самое широкое определение, а также каждое и все конкретные определения для данной группы.

Эффективность также можно определить по значению IC_{50}. Соединение с более низким значением IC_{50}, как определено в практически аналогичных условиях, является

более эффективным по сравнению с соединением с более высоким значением IC_{50}.

Соединения по данному изобретению определены в данном документе по их химическим структурам и/или химическим названиям. В случае, если соединение упоминается как согласно его химической структуре, так и согласно химическому названию, а химическая структура и химическое название конфликтуют, химическая структура является определяющей для идентичности соединения.

В другом аспекте в данной заявке предложен способ синтеза соединения, раскрытого в данном документе. Синтез соединений по данному изобретению можно найти в данном документе и в примерах ниже. Другие варианты осуществления представляют собой способ получения соединения любой из формул, представленных в данном документе, с использованием любой одной реакции или комбинации реакций, описанных в данном документе. Способ может включать применение одного или более промежуточных продуктов или химических реагентов, описанных в данном документе.

Понятно, что определенные признаки данного раскрытия, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте осуществления. С другой стороны разнообразные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В разнообразных местах настоящего описания заместители соединений по данному изобретения раскрыты в группах или в диапазонах. В частности предполагается, что изобретение включает в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп или рядов. Например, в частности предполагается, что термин «C_{1-6} алкил» отдельно раскрывает метил, этил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил и C_6 алкил.

В различных местах настоящего описания описаны различные циклоалкильные и гетероциклильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы в любом члене кольца, если это разрешено валентностью. Например, термин «пиридиновое кольцо» или «пиридинил» может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

Для соединений по изобретению, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может быть различным фрагментом, независимо выбранным из группы, определяющей переменную. Например, если описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять разные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

Используемый в данном документе термин «алкил», «C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 алкил» или «C_1-C_6 алкил» предназначен для включения C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 насыщенных алифатических углеводородных групп с прямой цепью (линейные) и C_3, C_4, C_5 или C_6 разветвленных насыщенных алифатических углеводородных групп. Например, C_1-C_6, алкил предназначен для того, чтобы включать C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, имеющие от одного до шести атомов углерода, такие как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или н-гексил. В некоторых вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или менее атомов углерода (*например*, C_1-C_6 для прямой цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи), а в другом варианте осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью имеет четыре или меньше атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный алкил» относится к незамещенному алкилу или алкилу, имеющему указанные заместители, заменяющие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Используемый в данном документе термин «алкокси» или «алкоксил» включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентоксигруппы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещены такими группами, как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато,

амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагменты. Примеры галогензамещенных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

В контексте данного документа термин «амино», использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы $–NH_2$. В некоторых вариантах осуществления амин может быть замещен одной или более группами, например, $-N-(C_1-C_6$ алкил$)_2$. В некоторых вариантах осуществления когда к амину присоединены две группы, они могут быть одинаковыми или разными. Каждая группа выбрана независимо друг от друга и каждая может быть независимо необязательно замещена.

Используемый в данном документе термин «C_{i-j} галогеналкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы –O-галогеналкил, имеющей от i до j атомов углерода. Примером галогеналкоксигруппы является OCF_3. Дополнительным примером галогеналкоксигруппы является $OCHF_2$. В некоторых вариантах осуществления галоалкокси группа только фторирована. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксигруппа представляет собой C_{1-4} галогеналкокси.

Используемый в данном документе термин «галоген», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к атому галогена, выбранному из F, Cl, I или Br. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «галогено» относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления галогеновый заместитель представляет собой F.

Термин «галогеналкил» или «галогеналкоксил» относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа является фторированой. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа является только фторированой. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой 2,2,2-трифторэтил. В

некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой 2,2-дифторэтил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «алкенил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает алкенильные группы с прямой цепью (*например*, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (*например*, C_2-C_6 для прямой цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Термин «C_2-C_6» включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C_3-C_6» включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный алкенил» относится к незамещенному алкенилу или алкенилу, имеющему указанные заместители, заменяющие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода основной цепи углеводорода. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Используемый в данном документе термин «алкинил» включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну тройную связь. Например, «алкинил» включает алкинильные группы с прямой цепью (*например*, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкиниловые группы. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа с прямой или разветвленной цепью имеет шесть или менее атомов углерода в своей основной цепи (*например*, C_2-C_6 для прямой цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Термин «C_2-C_6»

включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин «C_3-C_6» включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. Используемый в данном документе термин «C_2-C_6 алкениленовый линкер» или «C_2-C_6 алкиниленовый линкер» включает C_2, C_3, C_4, C_5 или C_6 цепи (линейные или разветвленные) двухвалентных ненасыщенных алифатических углеводородных групп. Например, C_2-C_6 алкениленовый линкер предназначен для включения C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкениленовых линкерных групп.

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный алкинил» относится к незамещенному алкинилу или алкинилу, имеющему указанные заместители, заменяющие один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода основной цепи углеводорода. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные фрагменты, так и фрагменты, имеющие один или более указанных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает те, которые замещены одной или более алкильными группами, такими как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и с.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной моноциклической или полициклической (например, конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) системе, имеющей 3-30 атомов углерода (например, С3-С12, С3-С10 или С3-С8). Примеры циклоалкила включают, но не ограниваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и адамантил. В случае полициклического циклоалкила только одно из колец циклоалкила должно быть неароматическим. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил может необязательно содержать одну или более алкениленовых групп как часть кольцевой структуры. Циклоалкильные группы могут включать моно- или

полициклические кольцевые системы. Полициклические кольцевые системы могут включать конденсированные кольцевые системы и спироциклы. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, конденсированных (*т. е.* имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или пиридо производные циклопентана, циклопентена, циклогексана и тому подобное. Гетероциклильная группа, которая включает конденсированный ароматический (*например*, арил или гетероарил) фрагмент, может быть присоединен к молекуле через атом либо из ароматической, либо из неароматической части. Один или более образующих кольцо атомов углерода циклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильных связей. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил или C_{5-6} циклоалкил. Иллюстративные примеры циклоалкильных группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил и т. п. Дополнительные иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Дополнительные примеры циклоалкильных групп, где циклоалкильная группа имеет конденсированный арильный или гетероариловый фрагмент, включают тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил; 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-7-ил; 2,6,7,8-тетрагидробензо[cd]индазол-4-ил; и 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклогепта[b]индол-3-ил.

Используемый в данном документе термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому углеводороду, такому как, но не ограничиваясь им, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценил, фенантренил и т. п. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C_{6-14} арил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой нафталиновое кольцо или фенильное кольцо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения арильная группа представляет собой фенил.

В данном документе термин «гетероарил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклическому фрагменту, имеющему один или более гетероатомных членов кольца, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная

группа имеет 1, 2 или 3 гетероатома в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 1 или 2 гетероатома в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 1 гетероатом в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является 5-10-членным или 5-6-членным. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является 5-членной. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является 6-членной. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является 9- или 10-членной бициклической. В некоторых вариантах осуществления гетероарил является 9-членным бициклическим. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут окисляться с образованием N-оксидов. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, бензоимидазолил, имидазо[1, 2-b]тиазолил, пуринил, триазинил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 9H-карбазол-2-ил; 1H-бензо[d]имидазол-6-ил; 1H-индол-6-ил; 1H-индазол-6-ил; 2H-индазол-4-ил; 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил; бензо[d]оксазол-2-ил; хинолин-6-ил; или бензо[d]тиазол-2-ил.

Кроме того, термины «арил» и «гетероарил» включают мультициклические арильные и гетероариловые группы, *например*, трициклические, бициклические, *например*, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, деазапурин, индолизин.

Циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероариловое кольцо может быть замещено в одном или более положениях кольца (например, образующего кольцо углерода или гетероатома, такого как N) заместителями, как описано выше, например, такими как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, аралкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкилтиокарбонил, фосфат, фосфонато, фосфинато, амино (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил,

сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматическая или гетероароматическая группа. Арильные и гетероарильные группы также могут быть конденсированы или соединены мостиками с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием мультициклической системы (*например*, тетралина, метилендиоксифенила, такого как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил).

Как использовано в данном описании, фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Используемый в данном документе термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода в обозначенном атоме заменен выбранным из указанных групп, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышается и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместителем является оксо или кето (*т. е.* =O), то в атоме замещаются 2 атома водорода. Кето-заместители в ароматических фрагментах отсутствуют. Двойные связи кольца, используемые в данном документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами кольца (*например*, C=C, C=N или N=N). «Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с подходящей степенью чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент.

Если проиллюстрировано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в такой формуле. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда какая-либо переменная (*например*, R) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если проиллюстрировано, что группа замещена 0-2 фрагментами R, то группа необязательно может быть замещена максимум двумя фрагментами R, и R в каждом случае выбран независимо от определения R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый в данном документе термин «гетероциклил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматической гетероциклической кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или более ненасыщенных

групп как часть кольцевой структуры и которая имеет по меньшей мере один гетероатом кольца, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа имеет 1, 2 или 3 гетероатома в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа имеет 1 или 2 гетероатома в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильная группа имеет 1 гетероатом в кольце. Когда гетероциклильная группа содержит более одного гетероатома в кольце, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры членов, образующих кольцо, включают CH, CH_2, C(O), N, NH, O, S, S(O) и $S(=O)_2$. Гетероциклильные группы могут включать моно- или полициклические (*например*, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы. Полициклические кольца могут включать как конденсированные системы, так и спироциклы. В определение гетероциклила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (*т. е.* имеющих общую связь) с неароматическим кольцом, например, 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолин, дигидробензофуран и тому подобное. Гетероциклильная группа, включающая конденсированную ароматическую группу, может быть присоединена к молекуле через атом как ароматической, так и неароматической части. Атомы углерода или гетероатомы в кольце (ах) гетероциклильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, сульфинильной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил является 5-10-членным, 4-10-членным, 4-7-членным, 5-членным или 6-членным. Примеры гетероциклильных групп включают 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолинил, дигидробензофуранил, азетидинил, азепанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиранил. Примеры гетероциклильных групп, которые включают одну или более конденсированных ароматических групп (*например*, арил или гетероарил), включают N-(2'-оксоспиро[циклогексан-1,3'-индолин]-6'-ил; 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил; 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил; 1,3-дигидроспиро[инден-2,3'-индолин]-6'-ил; 2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил; 1,2-дигидрохинолин-7-ил; индолин-6-ил; спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил; спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-6'-ил; хроман-6-ил; 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил; и бензо[d][1,3]диоксол-5-ил.

Используемый в данном документе термин «изомерия» означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются

«стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называются «диастереоизомерами», а стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называются «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется «рацемической смесью».

Используемый в данном документе термин «хиральный центр» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями.

Используемый в данном документе термин «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 «диастереомерной смесью». Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) данного хирального центра. Абсолютная конфигурация означает расположение в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с Правилом последовательности Кана, Ингольда и Прелога. (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).

Используемый в данном документе термин «геометрический изомер» означает диастереомеры, существование которых обусловлено затрудненным вращением вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутил). Данные конфигурации различаются в своих названиях префиксами цис и транс, или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся на одной или противоположной стороне двойной связи в молекуле согласно правилам Кана-Ингольда-Прелога.

Следует понимать, что соединения по данному изобретению могут быть изображены как различные хиральные изомеры или геометрические изомеры. Также следует понимать, что когда соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, предполагается, что все изомерные формы включены в объем данного изобретения, и наименование соединений не исключает каких-либо изомерных форм, при этом подразумевается, что не все изомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

Следует понимать, что структуры и другие соединения, обсуждаемые в данном описании, включают все их атропные изомеры. Также следует понимать, что не все атропоизомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

Используемый в данном документе термин «атропные изомеры» представляет собой

тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров расположены по-разному в пространстве. Атропоизомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, вызванному затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропные изомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в методах хроматографии в некоторых случаях стало возможным разделять смеси двух атропоизомеров.

Используемый в данном документе термин «таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко преобразуются из одной изомерной формы в другую. Это преобразование приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождаемой перераспределением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В растворах, где таутомеризация равно возможна, будет достигнуто химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые взаимопревращаются посредством таутомеризации, называется таутомерией. Из разнообразных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное смещение электронов и атома водорода. Таутомерия с кольцевой цепью возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле с получением её циклической (кольцеобразной) формы, которую демонстрирует глюкоза.

Следует понимать, что соединения по данному изобретению могут быть изображены в виде разных таутомеров. Следует также понимать, что когда соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы предназначены для включения в объем данного описания, и наименование соединений не исключает какую-либо таутомерную форму. Понятно, что некоторые таутомеры могут иметь более высокий уровень активности, чем другие.

Соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но различающиеся природой или последовательностью связей атомов или расположением атомов в пространстве, называются изомерами. Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереомерами», а таковые, которые не являются наложенными зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, он связан с четырьмя различными группами, возможно существование пары энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного

центра и описываться правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или тем, как молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначаться как правовращающий или левовращающий изомер (т. е. как (+) или (-)-изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде индивидуального энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью». Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (*например*, имеющими один или большее количество стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Если название соединения или структура ничего не говорит о стереохимии стереоцентра, подразумеваются все возможные конфигурации стереоцентра. Соединения по настоящему описанию, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, как, например, разделение рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. В описанных в данном документе соединениях также могут присутствовать геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем описании. Цис и транс геометрические изомеры соединений по настоящему описанию описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Когда соединения по данному изобретению содержат хиральный центр, соединения могут представлять собой любой из возможных стереоизомеров. В соединениях с одним хиральным центром стереохимия хирального центра может быть (R) или (S). В соединениях с двумя хиральными центрами стереохимия хиральных центров может быть независимой (R) или (S), поэтому конфигурация хиральных центров может быть (R) и (R), (R) и (S); (S) и (R) или (S) и (S). В соединениях с тремя хиральными центрами стереохимия каждого из трех хиральных центров может быть независимой (R) или (S), поэтому конфигурация хиральных центров может быть (R), (R) и (R); (R), (R) и (S); (R), (S) и (R); (R), (S) и (S); (S), (R) и (R); (S), (R) и (S); (S), (S) и (R); или (S), (S) и (S).

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной

кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или разнообразных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β-камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов фракционной перекристаллизации, включают в себя стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (*например, S* и *R* формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (*например,* динитробензоилфенилглицин). Подходящую композицию растворителей для элюирования может определить специалист в данной области техники.

Когда раскрытое соединение названо или изображено без указания стереохимии одного или более стереоцентров, подразумевается, что охватывается каждый из стереоизомеров, возникающих в результате возможной стереохимии в неопределенном стереоцентре(ах). Например, если стереоцентр не обозначен как R или S, то один или оба предусматриваются.

Соединения по данному изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают вследствие обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующего перехода протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые отличаются местом присоединения протона и имеют одинаковую эмпирическую форму и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары амид-имид, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме с использованием подходящего замещения.

Соединения по данному изобретению могут также содержать все изотопы атомов, которые встречаются в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. Изотопы составляющих атомов соединений по данному изобретению могут присутствовать в естественном или неестественном количестве. Примеры изотопов водорода включают дейтерий и тритий. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению являются дейтерированными, что означает, что по меньшей мере один атом дейтерия присутствует вместо атома водорода. В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода в соединении по данному изобретению заменены

дейтерием. Способы замены водорода на дейтерий в молекуле известны в данной области техники.

Термин «соединение», используемый в данном документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Соединения, указанные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, предназначены для включения других таутомерных форм, если не указано иное (*например*, в случае пуриновых колец, если не указано иное, когда название соединения или структура имеет таутомер 9H, подразумевается, что таутомер 7H также охватывается).

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

Следует понимать, что соединения по данному изобретению и любые их фармацевтически приемлемые соли содержат стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм указанных соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению или их соли, или кристаллические формы любого из вышеупомянутых, очищены или по существу выделены. Под «по существу изолированным» подразумевается, что соединение, по меньшей мере, частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по данному изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединения по данному изобретению или его соли. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению или их соли или кристаллические формы любого из вышеупомянутых могут быть получены с чистотой около 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более, 98% и более или 99% и более.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как используется в данном документе, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая является близкой к комнатной температуре, при которой проводят реакцию, например, температуре от около 20 °C до около 30 °C.

Данное описание также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают в себя принятые нетоксичные соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основный или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения в контакт данных соединений в свободной кислотной или основной формах со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе или в их смеси; в целом предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (*например*, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN).

Соединения, раскрытые в данном документе, включают сами соединения, а также их соли, их сольваты и их пролекарства, если применимо. Например, соль может образовываться между анионом и положительно заряженной группой (например, протонированной аминогруппой) соединения по данному изобретению. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, иодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат). Термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, пригодному для образования фармацевтически приемлемой соли. Аналогично, соль также может образовываться между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилат) в соединении по данному изобретению. Подходящие катионы

включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Соединения по данному изобретению также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота. Примеры пролекарств включают сложные эфиры и другие фармацевтически приемлемые производные, которые при введении субъекту способны обеспечивать активные соединения по данному изобретению.

Кроме того, физиологически приемлемые, т. е. фармацевтически совместимые соли могут представлять собой соли соединений, раскрытых в данном документе, с неорганическими или органическими кислотами. Предпочтение отдается солям с неорганическими кислотами, такими как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота или серная кислота, или солям с органическими карбоновыми или сульфоновыми кислотами, такими как, например, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота. кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, молочная кислота, бензойная кислота или метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота или нафталиндисульфоновая кислота.

Другими фармацевтически совместимыми солями, которые можно упомянуть, являются соли с обычными основаниями, такие как, например, соли щелочных металлов (например, соли натрия или калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция или магния) или соли аммония, полученные из аммиака или органических аминов, таких как, например, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, дигидроабиэтиламин или метилпиперидин.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» может относиться к производным соединений по данному изобретению, причем исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, гидрокарбоновой, угольной, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой,

гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, соляной, иодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памоевой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфанильной, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислоты и обычно встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

Другие примеры фармацевтически приемлемых солей могут включать гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксибензоил)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 т. п. Данное изобретение также охватывает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла или ионом щелочноземельного металла, например, ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин, диэтиламин, диэтиламиноэтанол, этилендиамин, имидазол, лизин, аргинин, морфолин, 2-гидроксиэтилморфолин, дибензилэтилендиамин, триметиламин, пиперидин, пирролидин, бензиламин, гидроксид тетраметиламмония и тому подобное.

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

Следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения или профилактики включает применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в данном документе.Кроме того, следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения или профилактики включает применение соединений для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения такого состояния.Лечение или профилактика включает лечение или профилактику человека или животных, включая грызунов и другие модели заболеваний.

Следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений для обеспечения такого лечения, как описано в данном

документе. Кроме того, следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений для приготовления лекарственного средства для лечения такого состояния. Лечение включает лечение людей или животных, не являющихся людьми, включая грызунов и другие модели заболеваний.

Используемый в данном документе термин «субъект» включает человека и животных, отличных от человека, а также клеточные линии, клеточные культуры, ткани и органы. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. Млекопитающим может быть, *например*, человек или подходящее млекопитающее, отличное от человека, такое как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Объектом также может быть птица или домашняя птица. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

В данном документе термин «субъект, нуждающийся в этом» относится к субъекту, имеющему заболевание или имеющему повышенный риск развития заболевания. Субъектом, нуждающимся в этом, может быть тот, у кого ранее было диагностировано или идентифицировано заболевание или расстройство, описанное в данном документе. Субъект, нуждающийся в этом, также может быть человеком, страдающим заболеванием или расстройством, описанным в данном документе. Альтернативно, субъектом, нуждающимся в этом, может быть субъект, который имеет повышенный риск развития такого заболевания или расстройства по сравнению с населением в целом (т. е. субъект, который предрасположен к развитию такого заболевания по сравнению с населением в целом). Субъект, нуждающийся в этом, может иметь рефрактерное или резистентное заболевание или расстройство, раскрытое в данном документе (т. е. заболевание или расстройство, раскрытое в данном документе, которое не отвечает или еще не ответило на лечение). Субъект может быть устойчивым в начале лечения или может стать устойчивым во время лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получил все известные эффективные методы лечения заболевания или расстройства, описанного в данном документе, но потерпел неудачу. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получил по меньшей мере одну предварительную терапию.

Используемый в данном документе термин «лечение» или «лечить» описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством и включает введение соединения по данному изобретению или фармацевтически приемлемой соли, его полиморф или сольват, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства или для устранения заболевания, состояния или расстройства. Термин «лечение» может также включать обработку клетки *in*

vitro или на животной модели. Следует понимать, что ссылки на «лечащий» или «лечение» включают облегчение установленных симптомов состояния. Таким образом, «лечащий» или «лечение» состояния, расстройства или состояния включает: (1) предотвращение или задержку появления клинических симптомов состояния, расстройства или состояния, развивающихся у человека, который может быть поражен данным состоянием или предрасположен к нему, расстройством или состоянием, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов состояния, расстройства или состояния, (2) ингибирование состояния, расстройства или состояния, т. е. купирование, уменьшение или задержка развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) облегчение или ослабление заболевания, то есть вызывание регресса состояния, расстройства или патологического состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

Следует понимать, что соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, полиморф или сольват можно или также можно применять для профилактики соответствующего заболевания, состояния или расстройства или применять для идентификации подходящих кандидатов для таких целей.

Используемый в данном термин «профилактика», «предотвращать» или «защита от» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или расстройства.

Следует понимать, что специалист в данной области техники может обратиться к общим справочным текстам для подробного описания известных технологий, обсуждаемых в данном документе, или эквивалентных технологий. Эти тексты включают Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3^{e} издание), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, 18^{e} издание (1990). Разумеется, на эти тексты также можно ссылаться при создании или применении аспекта данного изобретения.

Следует понимать, что данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим любое соединение, описанное в данном документе, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

Соединения по данному изобретению можно вводить в форме пролекарства, которое

расщепляется в организме человека или животного с высвобождением соединения по данному изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по данному изобретению. Пролекарство может быть образовано, когда соединение по данному изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают производные, содержащие расщепляемые in vivo алкильные или ацильные заместители у сульфонилмочевинной группы в соединении любой из формул, раскрытых в данном документе.

Соответственно, данное изобретение включает те соединения по данному изобретению, которые определены выше, когда они становятся доступными посредством органического синтеза и когда становятся доступными в организме человека или животного путем расщепления их пролекарства. Соответственно, данное изобретение включает те соединения по данному изобретению, которые производятся органическими синтетическими способами, а также такие соединения, которые производятся в организме человека или животного путем метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение по данному изобретению может быть синтетически полученным соединением или метаболически полученным соединением.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения по данному изобретению является лекарство, которое, по обоснованному медицинскому заключению, подходит для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Различные формы пролекарств были описаны, например, в следующих документах: a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, под редакцией K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 «Design and Application of Pro-drugs», H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, «Pro-Drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, том 14; и h) E. Roche (редактор), «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения по данному изобретению, которое обладает гидроксильной группой, является, например, расщепляемый in vivo сложный эфир или его простой эфир. Расщепляемый in vivo сложный эфир или простой эфир соединения по данному изобретению, содержащий гидроксильную группу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или

простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложные эфиры для гидроксильной группы, включают неорганические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фосфорной кислоты (включая сложные эфиры фосфорамидных циклических соединений). Дополнительные подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложный эфир для гидроксильной группы, включают C1-C10 алканоильные группы, такие как ацетил, бензоил, фенилацетил и замещенные бензоильные и фенилацетильные группы, C1-C10 алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, N,N-(C1-C6 алкил)2карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей фенилацетильной и бензоильной групп включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C1-C4 алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие простой эфир для гидроксильной группы, включают □-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильные и пивалоилоксиметильные группы.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения по данному изобретению, которое обладает карбоксильной группой, является, например, его расщепляемый in vivo амид, например амид, образованный с амином, таким как аммиак, C_1-C_4 алкиламин, такой как метиламин, (C_1-C_4 алкил)$_2$амин, такой как диметиламин, N-этил N-метиламин или диэтиламин, C1-C4 алкокси C2-C4 алкиламин, такой как 2 метоксиэтиламин, фенил C_1-C_4 алкиламин, такой как бензиламин и аминокислоты, такие как глицин или его сложный эфир.

Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения по данному изобретению, которое обладает аминогруппой, является, например, его расщепляемое in vivo амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды из аминогруппы включают, например, амид, образованный C_1-C_{10} алканоильными группами, такими как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей фенилацетильной и бензоильной групп включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C1-C4 алкил)пиперазин-1-илметил.

in vivo эффекты соединения по данному изобретению могут частично оказываться одним или более метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения по данному изобретению. Как указано выше, эффекты соединения по данному изобретению in vivo могут также проявляться посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

Все проценты и отношения, используемые в данном документе, если не указано иное, даны по весу. Другие особенности и преимущества данного изобретения очевидны из различных примеров. Предложенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные при практическом применении по данному изобретению. Примеры не ограничивают заявленное раскрытие. На основании данного изобретения специалист в данной области техники может идентифицировать и применять другие компоненты и методологию, пригодные для практического применения данного изобретения.

В синтетических схемах, описанных в данном документе, для простоты соединения могут быть изображены с одной конкретной конфигурацией. Такие конкретные конфигурации не следует рассматривать как ограничение описания тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, а также не исключают смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может иметь более высокий уровень активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

Все публикации и патентные документы, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ была конкретно и индивидуально указана как включенная в данный документ посредством ссылки.Цитирование публикаций и патентных документов не является признанием того, что какие-либо из них относятся к предшествующему уровню техники, а также не является признанием их содержания или даты.Поскольку данное изобретение теперь описано посредством письменного описания, специалисты в данной области техники поймут, что данное изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах осуществления и что приведенное выше описание и приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, а не ограничения формулы изобретения, что следует ниже.

При применении в данном документе фраза «соединение по данном изобретению» относится к тем соединениям, которые раскрыты в данном документе, как в общем, так и конкретно.

Синтез

В некоторых аспектах данное изобретение обеспечивает способ получения соединения, раскрытого в данном документе.

В некоторых аспектах данное изобретение обеспечивает способ получения соединения, включающий одну или более стадий, как описано в данном документе.

В некоторых аспектах данное изобретение относится к соединению, которое можно

получить, или получить, или получить непосредственно с помощью способа получения соединения, описанного в данном документе.

В некоторых аспектах данное изобретение обеспечивает промежуточное соединение, подходящее для применения в способе получения соединения, описанного в данном документе.

Соединения по данному изобретению можно получить любым подходящим способом, известным в данной области техники. Конкретные способы получения данных соединений описаны далее в прилагаемых примерах.

В описании методов синтеза, описанных в данном документе, и в любых упомянутых методах синтеза, которые используются для получения исходных материалов, следует понимать, что все предложенные условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки могут быть выбраны специалистом в данной области.

Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместима с используемыми реагентами и условиями реакции.

Следует понимать, что во время синтеза соединений по данному изобретению в способах, определенных в данном документе, или во время синтеза некоторых исходных материалов может быть желательно защитить определенные группы заместителей, чтобы предотвратить их нежелательную реакцию. Опытный химик поймет, когда такая защита необходима и как такие защитные группы могут быть установлены, а затем удалены. Примеры защитных групп см. в одном из многих общих текстов по данной теме, например, «Protective Groups in Organic Synthesis» Theodora Green (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть удалены любым удобным методом, описанным в литературе или известным опытному химику, который подходит для удаления рассматриваемой защитной группы, причем такие методы выбираются так, чтобы обеспечить удаление защитной группы с минимальным нарушением групп в другом месте молекулы. Таким образом, если реагенты включают, например, такие группы, как амино, карбокси или гидрокси, может быть желательно защитить группу в некоторых реакциях, упомянутых в данном документе.

В качестве примера подходящей защитной группой для амино- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например бензилоксикарбонильная или ароильная группа, например бензоил (Bn).

Условия снятия защиты для вышеуказанных защитных групп обязательно варьируются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа может быть удалена, например, гидролизом подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная группа, такая как трет-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, путем обработки подходящей кислотой, такой как соляная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа может быть удалена, например, путем гидрирования на катализаторе, таком как палладий на угле, или обработкой кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетат)бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить обработкой алкиламином, например диметиламинопропиламином или гидразином..

Подходящей защитной группой для гидроксильной группы является, например, ацильная группа, например алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например бензоил, или арилметильная группа, например бензил. Условия снятия защиты для вышеуказанных защитных групп обязательно будет варьироваться в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития, гидроксид натрия или аммиак. Альтернативно, арилметильную группу, такую как бензильная группа, можно удалить, например, путем гидрирования на катализаторе, таком как палладий на угле.

Подходящей защитной группой для карбоксигруппы является, например, образующая сложный эфир группа, например метильная или этильная группа, которая может быть удалена, например, гидролизом с помощью такого основания, как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которая может быть удалена, например, обработкой кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть удалена, например, путем гидрирования на катализаторе, таком как палладий на угле.

После того как соединение по данному изобретению было синтезировано любым из способов, определенных в данном документе, данные процессы могут дополнительно включать дополнительные стадии: (i) удаление любых присутствующих защитных групп; (ii) превращение соединения по данному изобретению в другое соединение по данному изобретению; (iii) образование его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или

сольвата; и/или (iv) образование его пролекарства.

Полученные соединения по данному изобретению могут быть выделены и очищены с использованием методов, хорошо известных в данной области техники.

Удобно, что реакцию соединений проводят в присутствии подходящего растворителя, который предпочтительно является инертным в соответствующих условиях реакции. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлорформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран, циклопентилметиловый эфир (CPME), метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) или диоксан; простые эфиры гликоля, такие как монометиловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля или диметиловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон, метилизобутилкетон (MIBK) или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид, диметилформамид (ДМФА) или N-метилпирролидинон (NMP); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат или метилацетат, или смеси указанных растворителей или смеси с водой.

Температура реакционной смеси обычно составляет от -100 °С до 300 °С, в зависимости от стадии реакции и используемых условий.

Время реакции обычно находится в диапазоне от долей минуты до нескольких дней, в зависимости от реакционной способности соответствующих соединений и соответствующих условий реакции. Подходящее время реакции легко определить методами, известными в данной области техники, например, наблюдением за ходом реакции. Учитывая значения температуры реакции, указанные выше, подходящее время реакции обычно лежит в диапазоне от 10 минут до 48 часов.

Более того, используя описанные в данном документе процедуры в сочетании с обычными знаниями в данной области, можно легко получить дополнительные соединения по данному изобретению. Специалисты в данной области техники легко поймут, что для получения данных соединений можно использовать известные вариации условий и процессов следующих препаративных процедур.

Как будет понятно специалисту в области органического синтеза, соединения по данному изобретению легко доступны различными способами синтеза, некоторые из которых проиллюстрированы в сопроводительных примерах. Специалист в данной области

легко поймет, какие реагенты и условия реакции следует использовать и как их следует применять и адаптировать в любом конкретном случае – там, где это необходимо или пригодно – для получения соединений по данному изобретению. Кроме того, некоторые из соединений по данному изобретению могут быть легко синтезированы путем взаимодействия с другими соединениями по данному изобретению в подходящих условиях, например, путем преобразования одной конкретной функциональной группы, присутствующей в соединении по данному изобретению, или подходящей его молекулы-предшественника в другой, применяя стандартные синтетические методы, такие как реакции восстановления, окисления, присоединения или замещения; данные способы хорошо известны специалисту в данной области техники. Аналогично, специалист в данной области техники будет применять – когда это необходимо или подходит – синтетические защитные (или защитные) группы; подходящие защитные группы, а также способы их введения и удаления хорошо известны специалистам в области химического синтеза и более подробно описаны, например, в, P.G.M. Wuts, T.W. Greene, «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», 4-е издание (2006) (John Wiley & Sons). Соединения по данному изобретению можно синтезировать способами, описанными на схемах 1-8 ниже. Синтез различных гидроксилзамещенных гетероциклов хорошо описан в литературе и может быть синтезирован известными из литературы методами. Изображенные промежуточные соединения также могут быть доступны в виде коммерческих реагентов от многочисленных поставщиков.

Соединения по данному изобретению могут быть получены в соответствии с общими способами, проиллюстрированными на следующих схемах.

Общая схема 1

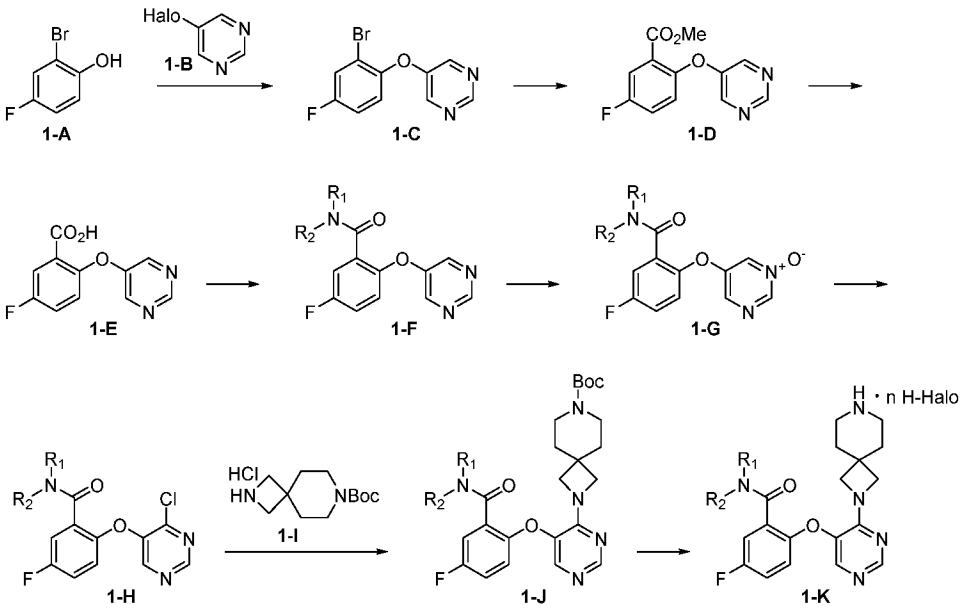


Схема 1 иллюстрирует общие методы получения ключевых промежуточных

соединений, таких как соединения **1-K**. Например, подходящим образом замещенный 2-галогенфенол, например, 4-фтор-2-бромфенол (**1-A**), вводят в реакцию с 5-галогенпиримидином (**1-B**), например 5-бромпиримидином или 5-иодпиримидином, с получением соответствующего диарилового эфира (**1-C**). Данную реакцию обычно проводят в присутствии поглотителя кислоты, такого как Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, Et_3N (триэтиламин) или $(iPr)_2NEt$ (диизопропиламин, также известный как основание Хюнига), в подходящем нейтральном растворителе, таком как ДМА (диметилацетамид) или NMP (*N*-метилпирролидинон). В некоторых случаях это превращение можно облегчить добавлением соответствующего катализатора, обычно Cu_2O или CuI, в присутствии подходящего лиганда, например *отн*-(1*R*,2*R*)-N^1,N^2-бис(2-пиридинилметилен)-1,2-циклогександиамин или 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин. Превращение соединения **1-C** в соединение **1-D** может быть легко достигнуто путем карбонилирования под действием палладия в присутствии поглотителя кислоты и подходящего спирта (обычно используемого в качестве растворителя в реакции). Часто $Pd(dppf)Cl_2$ (dppf = 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен) используют в качестве палладиевого катализатора, но также могут быть использованы другие каталитические системы, такие как $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (Ph_3P = трифенилфосфин) или $Pd(OAc)_2$ с Ph_3P. Обычно, Et_3N или $(i\text{-}Pr)_2NEt$ используют в качестве поглотителей кислоты, а метанол используют в качестве растворителя. Данные реакции чаще всего проводят в атмосфере CO, но в некоторых случаях можно использовать и другие источники CO, например щавелевую кислоту. Сложноэфирную группу соединения **1-D** впоследствии омыляют до соответствующей карбоновой кислоты **1-E**. Обычно это преобразование осуществляют с использованием LiOH, NaOH или KOH в водной системе растворителей, такой как метанол/вода или ТГФ/вода. Карбоновую кислоту затем превращают в амид (**1-F**). Для достижения такого типа трансформации было разработано множество различных условий, которые, как правило, известны специалистам в данной области. Например, карбоновая кислота может быть введена в реакцию с тионилхлоридом или оксалилхлоридом, в результате чего образуется соответствующий хлорангидрид. Данную реакцию можно проводить в подходящем нейтральном растворителе, таком как CH_2Cl_2, или, если используется тионилхлорид, можно использовать тионилхлорид в качестве реагента и растворителя. Хлорангидрид впоследствии подвергают реакции с подходящим амином, R_1R_2NH, в присутствии соответствующего поглотителя кислоты, например Et_3N, $(i\text{-}Pr)_2NEt$ или пиридин, в нейтральном растворителе, таком как CH_2Cl_2 или ТГФ. В некоторых случаях пиридин можно использовать в качестве поглотителя кислоты и растворителя реакции. Альтернативно, карбоновую кислоту и амин R1R2NH можно объединить вместе и связать

с использованием такого реагента, как DCC (дициклогексилкарбодиимид), EDC (1-этил-3-(4-диметиламинопропил)карбодиимид) или HATU (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида гексафторфосфат), в нейтральном растворителе, часто ДМФА, CH_2Cl_2 или ТГФ. В некоторых случаях, когда в качестве конденсирующего реагента используют DCC или EDC, к реакции можно добавить HOBt (гидроксибензотриазол), чтобы облегчить желаемую реакцию конденсации. Реакция **1-F** с подходящим окислителем, таким как гидропероксид мочевины, в присутствии трифторуксусного ангидрида, или *мета*-хлорпероксибензойной кислоты (мХПБК), в подходящем растворителе, обычно CH_2Cl_2 или ТГФ, позволяет получить пиримидин *N*-оксид **1-G**. Затем его можно хлорировать полученным соединением **1-H** с использованием соответствующего хлорирующего агента, обычно $POCl_3$ или оксалилхлорида, в присутствии поглотителя кислоты, обычно Et_3N, $(i\text{-}Pr)_2NEt$, в нейтральном растворителе, таком как CH_2Cl_2 или изопропилацетат. Хлорид соединения **1-H** можно легко заменить, амином или соответствующим образом защищенным диамином, например, *трет-бутил* 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (**1-I**), с получением соединений как **1-J**. Эту реакцию проводят в присутствии поглотителя кислоты, обычно Et_3N или $(i\text{-}Pr)_2NEt$, в нейтральном растворителе, таком как CH_2Cl_2, ТГФ, ДМФА или изопропилацетат. При использовании защищенного диамина защитную группу можно впоследствии удалить в зависимости от природы защитной группы. Использование защитных групп в органическом синтезе хорошо известно специалистам в данной области, а условия добавления и удаления защитных групп описаны в установленных справочных томах, например Greene Protective Groups in Organic Synthesis, 4^{e} издание (ISBN:9780470053485). Например, Boc (*трет-бутил*оксикарбонил) защитная группа в соединении **1-J** можно удалить в кислой среде с помощью таких кислот, как HCl, ТФУ (трифторуксусная кислота) или *p*-TsOH (*пара*-толуолсульфокислота), в подходящем растворителе, часто CH_2Cl_2 или ТГФ. Группу Boc также можно удалить с помощью TMSCl в 2,2,2-трифторэтаноле. Желаемый амин со снятой защитой может быть выделен в виде соли, например, соли **1-K**, где HX обозначает форму соли, или в виде свободного основания после обработки в стандартных основных условиях. После удаления защитной группы амин можно алкилировать с помощью широкого спектра алкилирующих агентов, как показано на схеме 3.

Общая схема 2

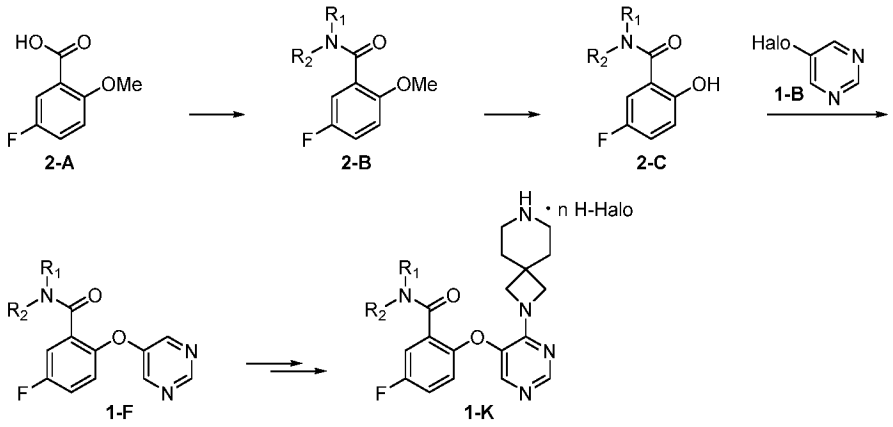


Схема 2 иллюстрирует альтернативный метод получения ключевого промежуточного соединения **1-K**. Производное бензойной кислоты **2-A** превращают в соответствующий амид **2-B**, по общим условиям получения амидов из карбоновых кислот, описанным на схеме 1 (см. **1-E**-**1-F**). Защитную группу метилового эфира в **2-B** можно затем удалить различными способами, как описано в разделе Greene Protective Groups in Organic Synthesis, 4[e] издание (ISBN:9780470053485). Например, реакция **2-B** с трибромидом бора (BBr_3) в нейтральном растворителе, как правило, CH_2Cl_2, дает фенол **2-C**. Данный фенол может быть введен в реакцию с 5-галогенпиримидином (**1-B**), как описано на схеме 1 (см. **1-A**-**1-C**), с получением диарилового эфира **1-F**. Затем данное соединение можно превратить в ключевое промежуточное соединение **1-K**, как описано на схеме 1.

Общая схема 3

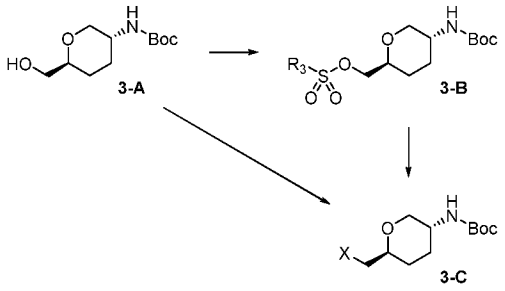


Схема 3 иллюстрирует методы получения выбранных алкилирующих агентов на основе пирана, которые можно использовать для алкилирования ключевых промежуточных соединений, таких как **1-K**. Коммерчески доступный 1,5-ангидро-2,3,4-тридеокси-2-[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-D-эритрогекситол (**3-A**) вводят в реакцию с подходящим сульфонилхлоридом, предпочтительно *p*-толуолсульфонилхлоридом (TsCl) или метансульфонилхлоридом (MsCl), с получением сульфонатной производной **3-B** (R_3 = *p*-MePh или Me) Альтернативно, **3-A** может быть преобразован в соответствующий бромид или иодид в стандартных условиях, известных специалистам в данной области. Например, реакция **3-A** с CBr_4 в присутствии PPh_3, в нейтральном растворителе, обычно CH_2Cl_2, может дать галогенид **3-C** (X = Br). Соединение **2-C** (X = Br или I) также может быть получено

реакцией **3-B** с источником анионного галогенида, такого как LiBr или LiI, в нейтральном растворителе, таком как ТГФ или диэтиловый эфир. Соединения **3-B** и **3-C** можно использовать для алкилирования ключевых промежуточных соединений, таких как **1-K**, как проиллюстрировано на схеме 4.

Общая схема 4

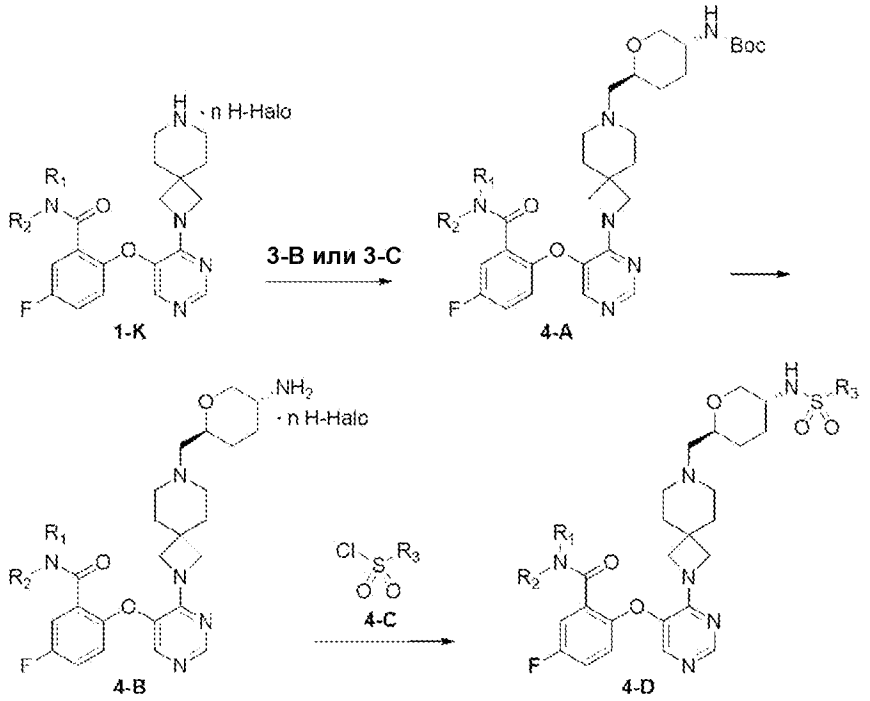


Схема 4 иллюстрирует способы превращения ключевого промежуточного соединения **1-K** в соединения по данному изобретению (**4-D**). Реакция **1-K**, который можно получить в соответствии с общими процедурами, описанными на схемах 1 и 2, с подходящим алкилирующим агентом, например соединениями **3-B** или **3-C**, в присутствии поглотителя кислоты, такого как Et_3N или $(iPr)_2NEt$, в нейтральном растворителе, таком как CH_2Cl_2, ТГФ, ДМФА или NMP, дает соединения **4-A**. Иногда для облегчения реакции можно добавить KI или иодид тетрабутиламмония (TBAI). Boc-защитную группу в **4-A** можно удалить в соответствии с общими методами удаления Boc-групп, описанными на схеме 1 (см. **1-J- 1-K**), с получением **4-B**, которое можно получить в виде свободного основания или подходящей соли, как описано на схеме 1. Реакция **4-B** с подходящим ацилирующим или сульфонилирующим агентом, в присутствии поглотителя кислоты, такого как Et_3N или $(iPr)_2NEt$, в нейтральном растворителе, таком как CH_2Cl_2, ТГФ, ДМФА или NMP, дает соединения по данному изобретению (**4-D**). Для иллюстративных целей реакция **4-B** с алкилсульфонилхлоридом (**4-C**, R3 = алкильная группа) дает сульфонильное производное **4-D**. Другие соединения данного изобретения могут быть образованы

аналогичным образом посредством реакции с соответствующими ацилирующими агентами, такими как хлорангидриды (с получением амидов), алкилхлорформиаты (с получением карбаматов) или алкилкарбамоилхлориды или алкилизоцианаты (с получением мочевин).

Общая схема 5

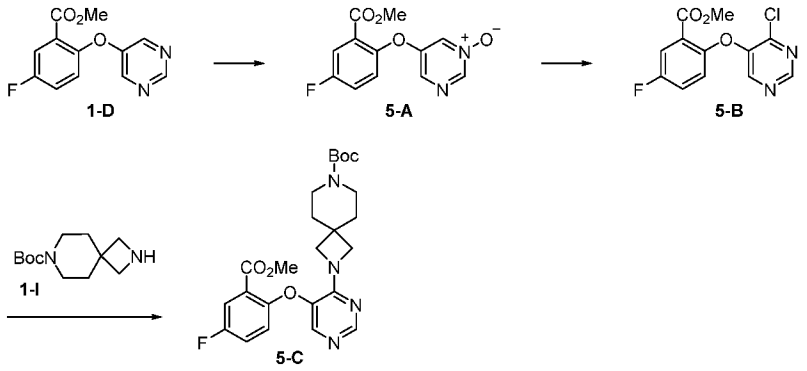


Схема 5 иллюстрирует общие методы получения ключевого промежуточного соединения **5-C**. Соединение **1-D**, которое можно получить в соответствии с общими процедурами, описанными на схеме 1, можно окислить до пиримидин-*N*-оксида **5-A** в соответствии с общими методами, описанными на схеме 1 (см. **1-F- 1-G**). *N*-оксид **5-A** затем можно хлорировать до производного 4-хлорпиримидина **5-B** в соответствии с общими методами, описанными на схеме 1 (см. **1-G-1-H**). Впоследствии хлоргруппу **5-B** можно заменить подходящим амином, например *трет-бутил-* 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (**1-I**), с получением соединения **5-C**, по общим методикам, описанным на схеме 1 (см.**1-H-1-J**). Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение **5-C** представляет собой способное к изменениям промежуточное соединение, которое можно превратить в соединения по данному изобретению (**4-D**) различными способами. Некоторые из данных способов описаны ниже (см. схемы 6-8).

Общая схема 6

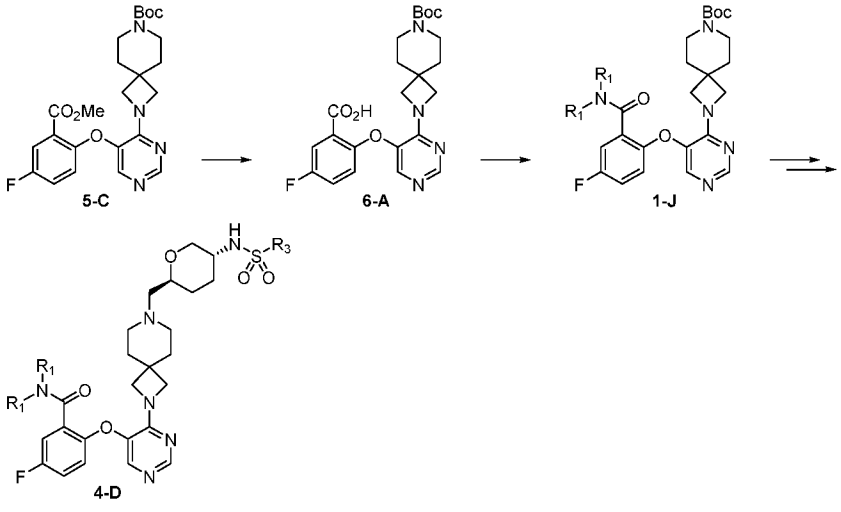


Схема 6 иллюстрирует один общий метод превращения соединения **5-C** в соединения по данному изобретению. Сложный эфир соединения **5-C** (полученный в соответствии с общими процедурами, описанными на схеме 5) может быть омылен в соответствии с общими процедурами, описанными в схеме 1 (см. **1-D**-**1-E**). Полученная карбоновая кислота **6-A** может быть превращена в соответствующий амид **1-J** по общим методам получения амидов из карбоновых кислот, описанным на схеме 1 (см. **1-E**-**1-F**). Затем соединение **1-J** можно превратить в соединения по данному изобретению (**4-D**), как описано выше (см. схемы 1 и 4).

Общая схема 7

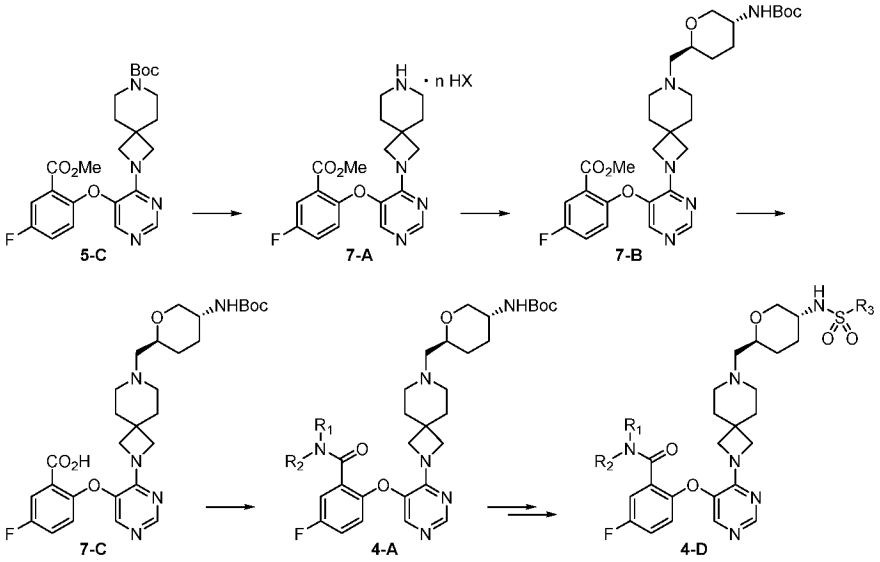


Схема 7 иллюстрирует другой общий метод превращения соединения **5-C** в соединения по данному изобретению. Удаление Boc-группы **5-C** можно осуществить, используя общие процедуры удаления Boc-групп, описанные на схеме 1 (см. **1-J**-**1-K**). Полученный амин **7-A** можно выделить в виде свободного основания или подходящей соли, как описано на схеме 1. Амин соединения **7-A** можно алкилировать, как описано на схеме 4 (см. **1-K**-**4-A**), с получением соединения **7-B**. Омыление сложного эфира **7-B**, как описано на схеме 1 (см. **1-D**-**1-E**), дает производное карбоновой кислоты **7-C**. Его можно превратить в соответствующий амид **4-A** в соответствии с общими методами образования амида, описанными на схеме 1 (см. **1-E**-**1-F**). Затем соединение **4-A** можно превратить в соединения по данному изобретению (**4-D**), как описано на схеме 4.

Общая схема 8

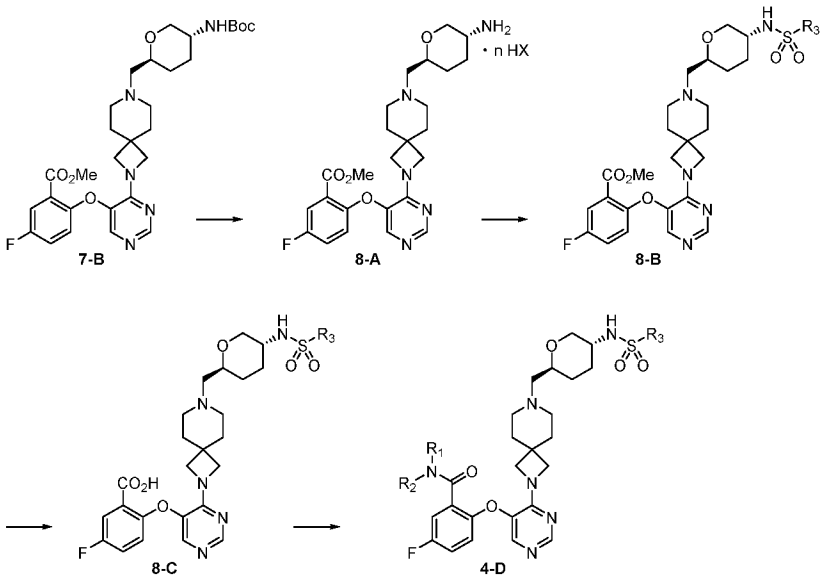


Схема 8 иллюстрирует другой общий метод превращения соединения **7-B** в соединения по данному изобретению. Boc-группу в соединении **7-B** (полученном в соответствии с общими процедурами, описанными на схеме 7) можно удалить, используя общие процедуры удаления Boc-групп, описанные на схеме 1 (см. **1-J-1-K**). Полученный амин **8-A** можно выделить в виде свободного основания или подходящей соли, как описано на схеме 1. Амин соединения **8-A** можно ацилировать общими методами, описанными на схеме 4 (см. **4-B-4-D**), с получением соединения **8-B**. Омыление сложного эфира соединения **8-B** можно осуществить с помощью общих процедур омыления сложного эфира, описанных на схеме 1 (см. **1-D-1-E**). Полученную карбоновую кислоту **8-C** затем можно преобразовать в соответствующий амид, используя общие методы образования амида, описанные на схеме 1 (см. **1-E-1-F**), с получением соединений по данному изобретению (**4-D**).

Общие биологические способы

Гомогенная флуоресценция с временным разрешением (HTRF)

HTRF, — это ведущая технология TR-FRET (резонансная передача энергии флуоресценции с временным разрешением) на рынке. Технологии TR-FRET, такие как HTRF, объединяют чувствительность флуоресценции с гомогенной природой FRET (флуоресцентно-резонансной передачи энергии) и низким фоновым временным разрешением. HTRF использует два флуорофора, донорный и акцепторный краситель, которые передают энергию, находясь в непосредственной близости друг от друга. Это создает гомогенный формат анализа, в котором нет необходимости разделять связанных и несвязанных партнеров, поскольку излучение флуоресценции от акцептора генерируется только при связывании. HTRF можно использовать в конкурентных и неконкурентных форматах и проводить в качестве клеточных или биохимических анализов в 96-, 384- и 1536-луночных планшетах. Он использовался в различных целях, включая GPCR, киназы,

эпигенетику, биотерапию и количественную оценку ряда биомаркеров, и может быть использован, согласно знаниям специалиста в данной области, для оценки соединений по данному изобретению.

Анализ локальной фиксации потенциала hERG

Анализ ингибирования hERG использует высокопроизводительный подход планарного патч-зажима с одной ячейкой. Клетки яичников китайского хомячка, трансфицированные геном hERG (CHO-hERG), распределяются в PatchPlate. Амфотерицин используется в качестве перфорирующего агента для получения электрического доступа к клеткам. Хвостовой ток hERG измеряют перед добавлением тестируемого соединения путем зажима перфорированной пластинки. После добавления тестируемого соединения в определенной концентрации или диапазоне концентраций проводят вторую запись тока hERG. Степень ингибирования (%) получают путем измерения амплитуды хвостового тока, который индуцируется односекундным тестовым импульсом до - 40 мВ, после двухсекундного импульса до + 20 мВ, до и после инкубации лекарственного средства (разностный ток нормируют для контроля и умножают на 100 с получением процента ингибирования). Согласно знаниям специалиста в данной области анализ локальной фиксации потенциала может быть использован для соответствующей оценки соединений по данному изобретению.

В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, соединение имеет IC_{50} более 10, 15, 20, 25 или 30 мкМ в стандартном анализе локальной фиксации потенциала гена ether-a-go-go человека (hERG).

Ряд препаратов был исключен из клинических испытаний на поздних стадиях из-за кардиотоксических эффектов, поэтому важно выявлять и избегать соединений, потенциально способных оказывать кардиотоксическое действие, на ранних стадиях открытия лекарств. Сердечно-сосудистую токсичность соединения можно измерить с помощью стандартного анализа гена ether-a-go-go человека (hERG). Ген ether-a-go-go человека (hERG) кодирует внутренний выпрямляющий потенциалзависимый калиевый канал в сердце (IKr), который участвует в реполяризации сердца. Подавление тока hERG вызывает удлинение интервала QT, что приводит к потенциально смертельной желудочковой тахиаритмии, называемой пируэтной тахикардией. Соединение, имеющее IC50 более чем около 10 мкМ или более чем около 15 мкМ в анализе hERG, может считаться свободным от какой-либо сердечно-сосудистой токсичности. В некоторых вариантах осуществления соединения формул 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и/или таблицы 1 имеют пониженное связывание hERG по сравнению со структурными аналогами. В некоторых вариантах осуществления соединения формул 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и/или таблицы 1

IC50 более 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ или 30 мкМ в стандартном анализе локальной фиксации потенциала hERG.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению (например, формулы 0, 0a, I, Ia, II, IIa, III, IIIa и таблицы 1) незначительно блокируют калиевый канал hERG (например, IC_{50} более 1 мкМ, мкМ , 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 35 мкМ, 40 мкМ или 50 мкМ), в стандартном анализе локальной фиксации потенциала hERG.

Способы применения

Соединения по данному изобретению являются ингибиторами взаимодействия менина с MLL и слитыми белками MLL. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение направлено на способ ингибирования взаимодействия между менином и MLL или слитым белком MLL путем приведения в контакт менина и MLL или слитого белка MLL с соединением по данному изобретению. Приведение в контакт может быть выполнено *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут связываться с менином, тем самым препятствуя связыванию MLL с менином. В некоторых вариантах осуществления в данном описании предложен способ ингибирования активности менина путем приведения менина в контакт с соединением по данному изобретению в присутствии MLL или слитого белка MLL. В дополнительных вариантах осуществления в данном изобретении предложен способ ингибирования связывания MLL или слитого белка MLL с менином, включающий приведение менина в контакт с соединением по данному изобретению в присутствии MLL или слитого белка MLL.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению минимизируют взаимодействия hERG. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение направлено на способ ингибирования взаимодействия между менином и MLL или слитым белком MLL путем приведения в контакт менина и MLL или слитого белка MLL с соединением по данному изобретению, в то время как соединения по данному изобретению минимизируют активность hERG. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение направлено на способ ингибирования взаимодействия между менином и MLL или слитым белком MLL путем приведения в контакт менина и MLL или слитого белка MLL с соединением по данному изобретению, в то время как соединение по данному изобретению позволяет избежать вызванной лекарственным средством блокады hERG.

Оценку активности hERG можно выполнить многими методами, известными в данной области. В том числе, такими методами оценки подверженности hERG является электрофизиологический анализ локальной фиксации потенциала на клетках,

трансфицированных hERG. Разнообразные другие стратегии, включая анализы связывания с радиоактивной меткой, функциональные анализы и анализы оттока рубидия, также позволяют количественно оценить эффективность hERG.

Соединения по данному изобретению также пригодны при лечении заболеваний, связанных с взаимодействием менин-MLL или взаимодействием слитого белка менин-MLL. Например, заболевания и состояния, поддающиеся лечению в соответствии со способами по данному изобретению, включают рак, такой как лейкоз, и другие заболевания или расстройства, опосредованные взаимодействием менина-MLL или взаимодействием слитого белка менина-MLL, такие как диабет.

Соответственно, соединения по данному изобретению считаются эффективными против широкого спектра раковых заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, гематологический рак (*например*, лейкемию и лимфому), рак мочевого пузыря, рак головного мозга (*например*, глиому, диффузную внутреннюю глиому моста (DIPG)), рак молочной железы (*например*, тройной негативный рак молочной железы, рак молочной железы с положительной реакцией на эстрогеновые рецепторы (*т. е.*, ER+ рак молочной железы)), колоректальный рак, рак шейки матки, рак желудочно-кишечного тракта (*например*, колоректальная карцинома, рак желудка), рак мочеполовой системы, рак головы и шеи, рак печени, рак легких, меланома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты (*например*, резистентный к кастрации рак предстательной железы), рак почки (*например*, почечно-клеточный рак), рак кожи, рак щитовидной железы (*например*, папиллярный рак щитовидной железы), рак яичек, саркома (*например*, саркома Юинга) и рак, связанный со СПИДом. В некоторых вариантах осуществления рак связан с реаранжированным геном MLL. В некоторых вариантах осуществления патофизиология рака зависит от гена MLL. В некоторых вариантах осуществления рак связан с усилением функции мутантного p53.

В некоторых вариантах осуществления конкретные виды рака, которые можно лечить с помощью соединений, композиций и способов, описанных в данном документе, включают рак сердца, такой как, например, саркома (*например*, ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома и липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; рак легких, включая, например, бронхогенную карциному (*например*, плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная и аденокарцинома), альвеолярную и бронхиолярную карциному, бронхиальную аденому, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому, мезотелиома, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, бронхиальные аденомы/карциноиды и плевролегочная бластома; рак желудочно-кишечного тракта,

включая, например, рак пищевода (*например*, плоскоклеточный рак, аденокарциному, лейомиосаркому и лимфому), рак желудка (*например*, рак, лимфома и лейомиосаркома), рак поджелудочной железы (*например*, протоковый рак, аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли и випома), рак тонкой кишки (*например*, аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма и фиброма), рак толстой кишки или толстой кишки (*например*, аденокарцинома, трубчатая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома и лейомиома) и другие виды рака пищеварительного тракта (*например*, анальный рак, аноректальный рак, рак аппендикса, рак анального канала, рак языка, рак желчного пузыря, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), рак толстой кишки, колоректальный рак, рак внепеченочных желчных протоков, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак прямой кишки и рак тонкой кишки); рак мочеполового тракта, включая, например, рак почки (*например*, аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома и лейкоз), рак мочевого пузыря и уретры (*например*, плоскоклеточный рак, переходно-клеточная карцинома и аденокарцинома), рак предстательной железы (*например*, аденокарцинома и саркома), рак яичка (*например*, семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли и липома), как а также переходно-клеточный рак, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника и других органов мочевыделения, рак уретры и рак мочевого пузыря.; рак печени, включая, например, гепатому (*например*, гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому; рак костей, включая, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (сетчато-клеточная саркома), множественную миелому, хордому злокачественной гигантоклеточной опухоли, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоидную остеому и гигантоклеточные опухоли; рак нервной системы, включая, например, рак черепа (*например*, остеома, гемангиома, гранулема, ксантома и деформирующий остит); рак мозговых оболочек (*например*, менингиома, менингиосаркома и глиоматоз); рак головного мозга (*например*, астроцитома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинелома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома и врожденные опухоли); рак спинного мозга (*например*, нейрофиброма, менингиома, глиома и саркома) и другие виды рака нервной системы (например, глиома ствола головного мозга, диффузная внутренняя глиома моста (DIPG), опухоль головного

мозга, рак центральной нервной системы, астроцитома мозжечка, церебральная астроцитома/злокачественная глиома, астроцитома мозжечка у детей, астроцитома головного мозга у детей, первичная лимфома центральной нервной системы, глиома зрительных путей и гипоталамуса, лимфома нервной системы, супратенториальные примитивные нейроэктодемальные опухоли), пинеобластома и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; гинекологические раковые заболевания, включая, например, рак матки (*например*, карцинома эндометрия), рак шейки матки (*например*, карцинома шейки матки и предопухолевая дисплазия шейки матки), рак яичников (*например*, карцинома яичников, включая серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному, гранулезно-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому и злокачественную тератому), рак вульвы (*например*, плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома и меланома), рак влагалища (*например*, светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома и эмбриональная рабдомиосаркома) и рак маточных труб (*например*, карцинома); другие виды рака репродуктивного тракта, включая, например, рак эндометрия, рак эндометрия матки, герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, глиома гестационной трофобластической опухоли, эпителиальный рак яичника, герминогенная опухоль яичника, опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности, рак полового члена, рак влагалища, рак вульвы, экстракраниальная опухоль зародышевых клеток, внегонадная опухоль зародышевых клеток, рак матки, рак тела матки, саркома матки; лимфатические и гематологические раковые заболевания, включая, например, рак крови (*например*, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественные миелома и миелодиспластический синдром, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрема), а также другие лимфатические или гематологические виды рака, включая, например, детский лейкоз, миелопролиферативные заболевания (*например*, первичный миелофиброз), плазмоклеточное новообразование/множественную миелому, миелодисплазия, миелодиспластический синдром, кожная Т-клеточная лимфома, лимфоидное новообразование, лимфома, связанная со СПИДом, тимома, тимома и карцинома тимуса, грибовидный микоз и синдром Сезари; рак кожи, включая, например, злокачественную меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму,

келоиды, псориаз, карциному Меркеля, карциному кожи Меркеля, меланому и карциноидную опухоль; рак надпочечников, включая, например, нейробластому; другие виды рака, связанные с эндокринной системой, включая, например, адренокортикальную карциному, множественную эндокринную неоплазию (*например*, множественная эндокринная неоплазия типа I), синдром множественной эндокринной неоплазии, рак паращитовидной железы, опухоль гипофиза, феохромоцитому, островоклеточный рак поджелудочной железы и опухоли островковых клеток); рак соединительной ткани (*например*, рак кости, рак костей и суставов, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома); рак, связанный с головой, шеей и ртом (*например*, рак головы и шеи, рак околоносовых пазух и полости носа, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак рта, рак горла, рак пищевода, рак гортани, рак глотки, рак гортаноглотки, губ и рак полости рта, рак носоглотки, рак полости рта, рак ротоглотки и рак слюнной железы); и рак, связанный с глазом (*например*, рак глаза, внутриглазная меланома). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому Юинга.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак, такой как лейкоз или лимфома. Лейкоз и лимфомы, поддающиеся лечению соединениями по данному изобретению, включают лейкоз смешанной линии (MLL), лейкоз, связанный с MLL, лейкоз, связанный с MLL, MLL-положительный лейкоз, MLL-индуцированный лейкоз, реаранжированный лейкоз смешанной линии (MLL-r), лейкоз связанный с реаранжировкой *MLL* или реаранжировкой гена MLL, острый лейкоз, хронический лейкоз, индолентный лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, миелолейкоз, миелогенный лейкоз, детский лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (также называемый острым лимфобластным лейкозом или острым лимфоидным лейкозом), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (также называемый острым миелогенным лейкозом или острым миелобластным лейкозом), острый гранулоцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) (также называемым хроническим лимфобластным лейкозом), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) (также называемым хроническим миелоидным лейкозом), лейкоз, связанный с терапией, миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ) (например, первичный миелофиброз (ПМФ)), миелопролиферативная неоплазия (МПН), плазмоклеточное новообразование, множественную миелому, миелодисплазию, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидное новообразование, лимфому, связанную со СПИДом, тимому, карциному тимуса, грибовидный микоз, синдром Алибера-Базэна, грибовидную гранулему, синдром Сезари, волосатоклеточный лейкоз, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ), большой гранулярный лимфоцитарный лейкоз, менингеальный лейкоз,

лейкемический лептоменингит, лейкемический менингит, множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (злокачественная лимфома) и макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой острый миелоидный лейкоз с абстрактной мутацией нуклеофосмина (NPM1) (*m. e*. острый миелоидный лейкоз $NPM1^{mut}$).

В конкретных вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют для лечения лейкоза, связанного с реаранжированным MLL, острого лимфоцитарного лейкоза, связанного с реаранжированным MLL, острого лимфобластного лейкоза, связанного с реаранжированным MLL, острого лимфоидного лейкоза, связанного с реаранжированным MLL, острого миелобластного лейкоза, связанного с реаранжированным MLL, острого миелогенного лейкоза, связанного с реаранжированным MLL, или острого миелобластного лейкоза, связанного с реаранжированным MLL. Используемый в данном документе термин «реаранжированный MLL» означает перегруппировку гена *MLL* .

В некоторых вариантах осуществления заболевания и состояния, поддающиеся лечению соединениями по данному изобретению, включают резистентность к инсулину, преддиабет, диабет (*например*, диабет 2 типа или диабет 1 типа) и риск развития диабета. В некоторых вариантах осуществления заболевания и состояния, поддающиеся лечению соединениями по данному изобретению, включают гипергликемию. В некоторых вариантах осуществления гипергликемия связана с диабетом, таким как диабет 2 типа. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют для лечения потери ответа на другие противодиабетические средства и/или снижения функции бета-клеток у пациента или субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют для восстановления ответа на другие противодиабетические агенты и/или для восстановления функции бета-клеток и/или для снижения потребности в инсулине у пациента или субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют для снижения резистентности к инсулину, снижения риска развития диабета или уменьшения повышения уровня глюкозы в крови, вызванного статинами, у субъекта, принимающего статин. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют для лечения диабета у субъекта, принимающего статин, или для предотвращения диабета у субъекта, принимающего статин. Способы по данному изобретению включают снижение, уменьшение, ингибирование, подавление, ограничение или контроль повышенных уровней глюкозы в крови пациента. В дополнительных аспектах способы по данному изобретению включают повышение, стимуляцию, усиление, поощрение, индуцирование или активацию

чувствительности субъекта к инсулину. Статины включают, но не ограничиваются ими, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин.

В некоторых вариантах осуществления пациента лечат (*например*, вводят) соединением по данному изобретению в количестве, достаточном для лечения или облегчения одного или более заболеваний и состояний, перечисленных выше (*например*, терапевтически эффективное количество). Соединения по данному изобретению также могут быть пригодны для профилактики одного или более перечисленных в данном документе заболеваний.

Комбинированная терапия

Данное изобретение также относится к комбинированной терапии для лечения заболевания или расстройства, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение по меньшей мере одного соединения по данному изобретению в сочетании с одним или более другими фармацевтически активными агентами для лечения рака или других нарушений, опосредованных менином/MLL. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение по меньшей мере одного соединения по данному изобретению в комбинации с одним или более другими фармацевтически активными агентами, например, для лечения рака. Фармацевтически активные агенты можно комбинировать с соединением по данному изобретению в одной лекарственной форме, или терапевтические средства можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм .

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена комбинированная терапия, включающая ингибитор менина по данному изобретению (*например*, соединение формулы 0, формулы 0a, формулы I, формулы Ia, формулы II, формулы IIa и т.д.) и ингибитор CYP3A4. В определенных вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая: (a) ингибитор менина по данному изобретению (*например*, соединение формулы 0, формулы 0a, формулы I, формулы Ia, формулы II, формулы IIa и т. д.) и (b) ингибитор CYP3A4. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение направлено на способ лечения пациента, включающий (a) введение ингибитора менина по данному изобретению (*например*, соединения формулы 0, формулы 0a, формулы I, формулы Ia, формулы II, формулы IIa и т. д.) и (b) введение ингибитора CYP3A4.

Некоторые варианты осуществления данного изобретения направлены на комбинированную терапию, предназначенную для лечения или контроля рака у субъекта,

причем комбинированная терапия включает введение ингибитора менина по данному изобретению (*например*, соединения формулы 0, формулы 0a, формулы I, формулы Ia, формула II, формула IIa и т. д.) в сочетании с ингибитором CYP3A4. В частности, некоторые варианты осуществления данного изобретения направлены на способы лечения или контроля рака у субъекта, включающие введение ингибитора менина в сочетании с терапевтически эффективным количеством ингибитора CYP3A4, вводимого одновременно, отдельно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CYP3A представляет собой: антиаритмическое средство; антигистаминный препарат; азоловое противогрибковое средство; бензодиазепин; блокатор кальциевых каналов; противовирусное средство от ВИЧ; ингибитор HMG-CoA-редуктазы; макролидный антибиотик; прокинетик; ингибитор протеазы; или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CYP3A представляет собой: позаконазол, алпразолам; амиодарон; амлодипин; апрепитант; арипипразол; астемизол; аторвастатин; боцепревир; буспирон; хлорфенирамин; циметидин; ципрофлоксацин; цизаприд; кларитромицин; кобицистат (GS-9350); аналоги или производные кобицистата (GS-9350); циклоспорин; делавиридин; диазепам→3-OH; диэтил-дитиокарбамат; дилтиазем; эритромицин; фелодипин; флуконазол; флувоксамин; гестоден; гливек; грейпфрутовый сок; галоперидол; иматиниб; индинавир; итраконазол; кетоконазол; ловастатин; метадон; мибефрадил; мидазолам; мифепристон; нефазодон; нелфинавир; нифедипин; нисолдипин; нитрендипин; норфлоксацин; норфлуоксетин; пимозид; хинин; хинидин→3-OH; ритонавир; саквинавир; силденафил; симвастатин; карамбола; такролимус (FK506); тамоксифен; телапревир; телитромицин; тразодон; триазолам; верапамил; телапревир; винкристин; вориконазол; или любые их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CYP3A4 представляет собой позаконазол, кобицистат (GS-9350) или аналоги или производные кобицистата (GS-9350). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CYP3A4 является кетоконазолом. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CYP3A4 является ритонавиром. В некоторых вариантах осуществления ингибитор менина и ингибитор CYP3A4 находятся в отдельных лекарственных формах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в комбинированной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CYP3A4 является позаконазолом.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит такое количество ингибитора CYP3A4, которое эффективно для увеличения пероральной биодоступности ингибитора менина. Соединения по данному изобретению также можно применять в сочетании с иммунотерапией, включая, но не ограничиваясь ими, клеточную

терапию, терапию антителами и цитокиновую терапию, для лечения заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе.

В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению используют в сочетании с одним или более методами пассивной иммунотерапии, включая, но не ограничиваясь ими, лекарственные средства на основе голых моноклональных антител и лекарственные средства на основе конъюгированных моноклональных антител. Примеры препаратов на основе голых моноклональных антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, ритуксимаб (Rituxan®), антитело против антигена CD20; трастузумаб (Rituxan®), антитело против белка HER2; алемтузумаб (Lemtrada®, Campath®), антитело против антигена CD52; цетуксимаб (Erbitux®), антитело против белка EGFR; и бевацизумаб (Avastin®), который является ингибитором ангиогенеза белка VEGF.

Примеры конъюгированных моноклональных антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, меченое радиоактивным изотопом антитело ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®); радиоактивно меченное антитело тозитумомаб (Bexxar®); и иммунотоксин гемтузумаб озогамицин (Mylotarg®), который содержит калихеамицин; BL22, конъюгат моноклонального антитела против CD22-иммунотоксина; радиоактивно меченные антитела, такие как OncoScint® и ProstaScint®; брентуксимаб ведотин (Adcetris®); адо-трастузумаб эмтанзин (Kadcyla®, также называемый TDM-1).

Дополнительные примеры терапевтических антител, которые можно использовать, включают, помимо прочего, REOPRO® (абциксимаб), антитело против рецептора гликопротеина IIb/IIIa на тромбоцитах; ZENAPAX® (даклизумаб) иммуносупрессивное гуманизированное моноклональное антитело против CD25; PANOREX™, мышиное антитело IgG2a против антигена клеточной поверхности 17-IA; BEC2, мышиное антиидиотипическое (эпитоп GD3) IgG-антитело; IMC-C225, химерное антитело IgG против EGFR; VITAXIN™ — гуманизированное антитело против интегрина αVβ3; Campath 1H/LDP-03, гуманизированное антитело против CD52 IgG1; Smart M195, гуманизированное антитело IgG против CD33; LYMPHOCIDE™, гуманизированное антитело против CD22 IgG; LYMPHOCIDE™ Y-90; лимфоскан; Nuvion® (против CD3; CM3, гуманизированное антитело анти-ICAM3; IDEC-114 приматизированное антитело анти-CD80; IDEC-131 гуманизированное антитело анти-CD40L; IDEC-151 приматизированное антитело анти-CD4; IDEC-152 приматизированное антитело анти-CD23; SMART анти-CD3, гуманизированное анти-CD3 IgG; 5G1.1, гуманизированное антитело против фактора комплемента 5 (C5); D2E7, гуманизированное антитело против TNF-α; CDP870, гуманизированный Fab-фрагмент анти-TNF-α; IDEC-151, приматизированное антитело

против CD4 IgG1; MDX-CD4, человеческое антитело IgG против CD4; CD20-стрептдавидин (+биотин-иттрий 90); CDP571, гуманизированное антитело IgG4 против TNF-α; LDP-02, гуманизированное антитело против α4β7; OrthoClone OKT4A, гуманизированное антитело IgG против CD4; ANTOVA™, гуманизированное антитело IgG против CD40L; ANTEGREN™, гуманизированное антитело IgG против VLA-4; и CAT-152, человеческое антитело против TGF-β_2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению используются в сочетании с одним или более средствами таргетной иммунотерапии, содержащими токсины, но не антителами, включая, но не ограничиваясь ими, денилейкин дифтитокс (Ontak®), IL-2, связанный с дифтерийным токсином.

Соединения по данному изобретению также можно применять в сочетании с адъювантной иммунотерапией для лечения заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе. Такая адъювантная иммунотерапия включает, но не ограничивается ими, цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF), макрофагальный воспалительный белок (MIP)-1-альфа, интерлейкины (в том числе IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-27), факторы некроза опухоли (включая TNF-альфа) и интерфероны (включая IFN-альфа, IFN-бета и IFN-гамма); гидроксид алюминия (квасцы); бациллу Кальмет-Герен (БЦЖ); гемоцианин моллюск-замочной скважины (KLH); неполный адъювант Фрейнда (ИФА); КС-21; DETOX; левамизол; и динитрофенил (DNP), и их комбинации, такие как, например, комбинации интерлейкинов, например IL-2, с другими цитокинами, такими как IFN-альфа.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют в сочетании с вакцинной терапией, включая, но не ограничиваясь ими, аутологичные и аллогенные вакцины из опухолевых клеток, антигенные вакцины (включая поливалентные антигенные вакцины), дендритно-клеточные вакцины и вирусные вакцины.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает введение субъекту с раком эффективного количества соединения по данному изобретению и одного или более дополнительных противораковых методов лечения, выбранных из: хирургического вмешательства, противораковых агентов/лекарственных средств, биологической терапии, лучевой терапии, антиангиогенезной терапии, иммунотерапии, адоптивного переноса эффекторных клеток, генной терапии или гормональной терапии. Примеры противораковых агентов/лекарственных средств описаны ниже.

В некоторых вариантах осуществления противораковым агентом/лекарственным средством является, например, адриамицин, аактиномицин, блеомицин, винбластин,

цисплатин, ацивицин; акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; альтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоглютетимид; амсакринный; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетепа; азотомицин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; брекинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицин гидрохлорид; карцелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; кринатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромастанолона пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; флуроцитабин; фоскидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; ипроплатин; иринотекан гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лосоксантрона гидрохлорид; масопрокол; майтанзин; мехлорэтамин гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; прокарбазин гидрохлорид; пуромицин; пуромицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолона ацетат; трицирибинфосфат; триметрексат; триметрексат глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урациловую горчицу; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винопидина сульфат; винглицината сульфат; винлейрозина сульфат;

винорелбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид; палбоциклиб; Yervoy® (ипилимумаб); Mekinist™ (траметиниб); пегинтерферон альфа-2b, рекомбинантный интерферон альфа-2b; Sylatron™ (пегинтерферон альфа-2b); Tafinlar® (дабрафениб); Zelboraf® (вемурафениб); или ниволумаб.

Соединения по данному изобретению можно вводить в сочетании с существующими способами лечения рака, например, химиотерапией, облучением или хирургическим вмешательством. Таким образом, дополнительно предложен способ лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой солевой формы субъекту, нуждающемуся в таком лечении, причем субъекту вводят эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного химиотерапевтического агента против рака. Примеры подходящих противоопухолевых химиотерапевтических средств включают любые из: абареликса, адо-трастузумаба, эмтанзина, альдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, аллопуринола, альтретамина, анастрозола, триоксида мышьяка, аспарагиназы, азацитидина, бевацизумаба, бексаротена, блеомицина, бортезомби, бортезомиба, бусульфана внутривенно, бусульфана перорально, калустерона, капецитабина, карбоплатина, кармустина, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, дальтепарина натрия, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, денилейкина, денилейкина дифтитокса, дексразоксана, доцетаксела, доксорубицина, дромастанолона пропионата, экулизумаба, эмтанзина, эпирубицина, эрибулина, эрлотиниба, эстрамустина, этопозидфосфата, этопозида, эверолимуса, экземестана, фентанилцитрата, филграстима, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фруктинтиниба, фулвестранта, гефитиниба, гемцитабина, гемтузумаба озогамицина, госерелина ацетат, гистрелина ацетата, ибритумомаба тиуксетана, идарубицина, ифосфамида, мезилата иматиниба, интерферона альфа 2a, иринотекана, иксабепилона, дитозилата лапатиниба, леналидомида, летрозола, лейковорина, лейпролида ацетата, левамизола, ломустина, меклоретамина, мегестрола ацетат, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, метоксалена, митомицина С, митотана, митоксантрона, нандролона фенпропионата, неларабина, нофетумомаба, оксалиплатина, паклитаксела, состава наночастиц паклитаксела, стабилизированных альбумином, памидроната, панитумумаба, пегаспаргазы, пегфилграстима, динатрия пеметрекседа, пентостатина, пертузума, пипобромана, пликамицина, прокарбазина, хинакрина, расбуриказы, ритуксимаба, сорафениба, стрептозоцина, сульфатиниба, сунитиниба, сунитиниба малеата, тамоксифена, темозоломида, тенипозида, тестолактона, талидомида, тиогуанина, тиотепа, топотекана,

торемифена, тозитумомаба, трастузумаба, третиноина, урацила иприта, валрубицина, винбластина, винкристина, винорелбина, волитиниба, вориностата и золедроната.

В конкретных вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют в комбинации с одним или более противораковыми агентами, выбранными из метотрексата, состава наночастиц паклитаксела, стабилизированных альбумином, адо-трастузумаба эмтанзина, эрибулина, доксорубицина, фторурацила, эверолимуса, анастрозола, динатрий памидроната, экземестана, капецитабина, циклофосфамида, доцетаксела, эпирубицина, торемифена, фулвестранта, летрозола, гемцитабина, гемцитабина гидрохлорида, гозерелина ацетата, трастузумаба, иксабепилона, дитозилата лапатиниба, мегестрола ацетата, тамоксифена цитрата, динатрия памидроната, палбоциклиба и пертузумаба для лечения рака молочной железы.

Другие противораковые агенты/лекарства включают, но не ограничиваются ими: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид;; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактамов; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен A; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; IL-2 канареечной оспы; капецитабин; карбоксамид-аминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; КАРН 700; ингибитор хрящевого происхождения; карцелезин; ингибиторы казеинкиназы; кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалинсульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллизмицин A; коллизмицин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; кринатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; ингибиторы циклинзависимых киназ; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабина окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; дезлорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон;

дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозида фосфат; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордауноруцина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперицин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; иобенгуан; иоддоксорубицин; ипомеанол, 4-; иролакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин B; итасетрон; ясплакинолид; кахалалид F; ламеллярина-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор, ингибирующий лейкоз; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный полиаминный аналог; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеция тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтансин; манностатин A; маримастат; масопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксных металлопротеиназ; меногарил; мербарон; метрелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; несовпадающую двухцепочечную РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид A+ск клеточной стенки миобактерии; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапию на основе множественных супрессоров опухолей 1; горчичное противораковое средство; микапероксид B; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксид антиоксидант; нитруллин; O6-бензилгуанин; октреотид; оксиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин;

памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пельдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; платин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины; платино-триаминовый комплекс; порфимер натрия; порфиромицин; преднизолон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибиторы протеинкиназы С; микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; полиоксиэтиленовый конъюгат пиридоксилированного гемоглобина; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; ретеллиптин деметилированный; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; РИИ ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон В1; рубокс; сафингол; Сентопен; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; полустина; ингибитор 1, производный старения; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; сольрол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфосовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сверхактивный антагонист вазоактивных кишечных пептидов; сурадишта; сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреотропный гормон; олово этил этиопурпурин; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор, ингибирующий рост урогенитального синуса; антагонисты рецепторов урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторную систему, генную терапию эритроцитов; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; занотерон; зиласкорб; стималамер зиностатина; 5-фторурацил; и лейковорин.

В некоторых вариантах осуществления противораковый агент/лекарственное средство представляет собой агент, который стабилизирует микротрубочки. Используемый в данном документе термин «стабилизатор микротубулина» означает противораковый агент/лекарственное средство, которое действует путем остановки клеток в фазах G2-M за счет стабилизации микротрубочек. Примеры стабилизаторов микротубулина включают аналоги ACLITAXEL® и Taxol®. Дополнительные примеры стабилизаторов микротубулина включают, но не ограничиваются ими, следующие имеющиеся в продаже лекарственные средства и лекарственные средства, находящиеся в разработке: дискодермолид (также известный как NVP-XX-A-296); эпотилоны (такие как эпотилон A, эпотилон B, эпотилон C (также известный как дезоксиэпотилон A или dEpoA)); эпотилон D (также называемый KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон B); эпотилон E; эпотилон F; эпотилон B N- оксид; эпотилон A N-оксид; 16-аза-эпотилон B; 21-аминоэпотилон B (также известный как BMS-310705); 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон; FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651); AC-7739 (Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A); фиджианолид B; лаулималид; карибеозид; карибеолин; таккалонолид; элеутеробин; саркодиктин; лаулималид; диктиостатин-1, сложные эфиры ятрофана; и их аналоги и производные.

В другом варианте осуществления противораковый агент/лекарственное средство представляет собой агент, ингибирующий микротрубочки. Используемый в данном документе термин «ингибитор микротубулина» означает противораковый агент, который действует путем ингибирования полимеризации тубулина или сборки микротрубочек. Примеры ингибиторов микротубулина включают, помимо прочего, следующие имеющиеся в продаже лекарственные средства и лекарственные средства, находящиеся в стадии разработки: эрбулозол (также известный как R-55104); доластатин 10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128); мивобулина изетионат (также известный как CI-980); винкристин; НСК-639829; ABT-751 (Abbott, также известный как E-7010); алториртины (такие как алториртин A и алториртин C); спонгистатины (такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9); цемадотина гидрохлорид (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356); ауристатин PE (также известный как NSC-654663); соблидотин (также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577); LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); винкристина сульфат; DZ-3358 (Daiichi); GS-164 (Takeda); GS-198

(Takeda); KAR-2 (Венгерская академия наук); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); криптофицин 52 (также известный как LY-355703); витилевуамид; тубулизин A; канаденсол; центауреидин (также известный как NSC-106969); T-138067 (Tularik, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067); COBRA-1 (Институт Паркера Хьюза, также известный как DDE-261 и WHI-261); H10 (Университет штата Канзас); H16 (Университет штата Канзас); Онкоцидин A1 (также известный как BTO-956 и DIME); DDE-313 (Институт Паркера Хьюза); SPA-2 (Институт Паркера Хьюза); SPA-1 (Институт Паркера Хьюза, также известный как SPIKET-P); 3-IAABU (Цитоскелет/Медицинская школа горы Синай, также известный как MF-569); наркозин (также известный как NSC-5366); наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott); гемиастерлин; 3-BAABU (Cytoskeleton/Медицинская школа горы Синай, также известный как MF-191); TMPN (Университет штата Аризона); ванадоценацетила ацетонат; T-138026 (Tularik); монсатрол; инаноцин (также известный как NSC-698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/Медицинская школа горы Синай); A-204197 (Abbott); T-607 (Abbott, также известный как T-900607); RPR-115781 (Aventis); Элеутеробины (такие как дезметилэлеутеробин, дезаэтилелеутеробин, изоэлеутеробин A и Z-элеутеробин); галихондрин B; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); диазонамид A; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); диозостатин; (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037); D-68838 (Asta Medica); D-68836 (Asta Medica); миосеверин Б; D-43411 (Zentaris, также известный как D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (также известный как SPA-110, трифторацетатная соль) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); СК-12983 (НЦИ); ресверастатина фосфат натрия; BPR-0Y-007 (Национальные научно-исследовательские институты здравоохранения); SSR-250411 (Sanofi); комбретастатин A4; эрибулин (Halaven®), и их аналоги и производные.

В дополнительных вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют в комбинации с одним или более алкилирующими агентами, антиметаболитами, природными продуктами или гормонами.

Примеры алкилирующих агентов, подходящие в способах по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты (*например*, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и *т. д.*), этинимин и метилмеламины (*например*, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (*например*, бусульфан), нитромочевины (*например,* кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и *т. д.*) или триазены (декарбазин, *и т. д.*).

Примеры антиметаболитов, подходящие в способах по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, аналог фолиевой кислоты (*например*, метотрексат) или аналоги пиримидина *(например*, фторурацил, флоксуридин, цитарабин) и аналоги пурина (*например*, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин). Примеры природных продуктов, пригодных в способах по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды барвинка (*например*, винбластин, винкристин), эпиподофиллотоксины (*например*, этопозид, тенипозид), антибиотики (*например*, актиномицин D, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, пликамицин, митомицин) или ферменты (*например*, L-аспарагиназа).

Примеры гормонов и антагонистов, подходящих для лечения рака, включают, но не ограничиваются ими, адренокортикостероиды (*например*, преднизолон), прогестины (*например*, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (*например*, диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), антиэстрогены (*например*, тамоксифен), андрогены (*например*, тестостерона пропионат, флюоксиместерон), антиандрогены (*например*, флутамид) и аналог гонадотропин-высвобождающего гормона (*например*, лейпролид).

Другие агенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями по данному изобретению для лечения рака, включают координационные комплексы платины (*например*, цисплатин, карбоблатин), антрацендион (*например*, митоксантрон), замещенную мочевину (*например*, гидроксимочевина), производное метилгидразина (*например*, прокарбазин) и супрессоры надпочечников (*например*, митотан, аминоглутетимид). Другие противораковые агенты/лекарства, которые можно использовать в сочетании с соединениями по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, модуляторы рецептора X печени (LXR), включая агонисты LXR и бета-селективные агонисты LXR; ингибиторы арилуглеводородных рецепторов (AhR); ингибиторы фермента поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP), в том числе олапариб, инипариб, рукапариб, велипариб; ингибиторы тирозинкиназ рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), включая цедираниб; ингибиторы белка 1 программируемой клеточной смерти (PD-1), включая ниволумаб (Bristol-Myers Squibb Co.) и пембролизумаб (Merck & Co., Inc.; MK-3475); ингибиторы МЕК, включая кобиметиниб; Ингибиторы фермента B-Raf, включая вемурафениб; ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов (CTLA-4), включая тремелимумаб; ингибиторы программируемого лиганда смерти 1 (PD-L1), включая MEDI4736 (AstraZeneca); ингибиторы пути Wnt; ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), включая AZD9291 (AstraZeneca), эрлотиниб, гефитиниб, панитумумаб и цетуксимаб; ингибиторы аденозиновых рецепторов

A2A; ингибиторы аденозиновых рецепторов A2B; ингибиторы рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R), включая PLX3397 (Plexxikon), и ингибиторы CD73.

Соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с одной или более терапевтическими стратегиями, включая ингибиторы иммунных контрольных точек, включая ингибиторы PD-1, PD-L1 и CTLA-4.

Соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с одним или более противораковыми агентами, выбранными из ингибиторов MCL-1, *например*, гомохаррингтонина (HHT) и омацетаксина; ингибиторы BCL-2, *например*, венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, госсипол (AT-101), апогоссиполон (ApoG2) и обатоклакс; селективных ингибиторов ядерного экспорта (SINE), *например* селинексора (KPT-330).

В конкретных вариантах осуществления соединения по данному изобретению применяют в комбинации с одним или более противораковыми агентами, выбранными из метотрексата (Abitrexate®; Folex®; Folex PFS®; Mexate®; Mexate-AQ®); неларабина (Arranon®); блинатумомаба (Blincyto®); гидрохлорид рубидомицина или гидрохлорид даунорубицина (Cerubidine®); циклофосфамида (Clafen®; Cytoxan®; Neosar®); клофарабина (Clofarex®; Clolar®); цитарабина (Cytosar-U®; Tarabine PFS®); дазатиниба (Sprycel®); доксорубицина гидрохлорида; аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (Erwinaze); иматиниба мезилата (Gleevec®); понатиниба гидрохлорида (Iclusig®); меркаптопурина (Purinethol; Purixan); пегаспаргазы (Oncaspar®); преднизона; винкристина сульфата (Oncovin®, Vincasar PFS®, Vincrex®); липосомы винкристина сульфата (Marqibo®); гипер-CVAD (фракционированный циклофосфамид, винкристин, адриамицин и дексаметазон); триоксида мышьяка (-Trisenox®); идарубицина гидрохлорида (Idamycin®); митоксантрона гидрохлорида; тиогуанина (Tabloid®); ADE (цитарабин, даунорубицин и этопозид); алемтузумаба (Lemtrada®, Campath®); хлорамбуцила (Ambochlorin®, Amboclorin®, Leukeran®, Linfolizin®); офатумумаба (Arzerra®); бендамустина гидрохлорида (Treanda®); флударабина фосфата (Fludara®); обинутузумаба (Gazyva®); ибрутиниба (Imbruvica®); иделализиба (Zydelig®); мехлорэтамина гидрохлорида (Mustargen®); ритуксимаба (Rituxan®); хлорамбуцил-преднизолона; CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизолон); босутиниба (Bosulif®); бусульфана (Busulfex®; Myleran®); омацетаксина мепесукцината (Synribo®); нилотиниба (Tasigna®); Intron® A (рекомбинантный интерферон Alfa-2b); ингибиторов DOT1L, включая EPZ-5676 (Epizyme, Inc.); и ингибиторов белков бромдомена и экстратерминального мотива (BET) (ингибиторы BET), включая MS417, JQ1, I-BET 762 и I-BET 151 для лечения лейкоза.

Соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с одним или более другими агентами или методами лечения для лечения резистентности к инсулину, преддиабета, диабета (*например*, диабета 2 типа или диабета 1 типа) и риска развития диабета, включая, но не ограничиваясь ими, к инсулинам и аналогам инсулина, таким как Humulin® (Eli Lilly), Lantus® (Sanofi Aventis), Novolin® (Novo Nordisk) и Exubera® (Pfizer); Avandamet® (метформина гидрохлорид и росиглитазона малеат, GSK); Avandaryl® (глимепирид и росиглитазона малеат, GSK); Metaglip® (глипизид и метформин HCI, Bristol Myers Squibb); Glucovance® (глибурид и метформин HCI, Bristol Myers Squibb); агонисты гамма-PPAR, такие как Avandia® (росиглитазона малеат, GSK) и Actos® (пиоглитазона гидрохлорид, Takeda/Eli Lilly); сульфонилмочевины, такие как Amaryl® (глимепирид, Sanofi Aventis), Diabeta® (глибурид, Sanofi Aventis), Micronase®/Glynase® (глибурид, Pfizer) и Glucotrol®/Glucotrol XL® (глипизид, Pfizer); меглитиниды, такие как Prandin®/NovoNorm® (репаглинид, Novo Nordisk), Starlix® (натеглинид, Novartis) и Glufast® (митиглинид, Takeda); бигуаниды, такие как Glucophase®/Glucophase XR® (метформин HCI, Bristol Myers Squibb) и Glumetza® (метформин HCI, Depomed); тиазолидиндионы; аналоги амилина; аналоги GLP-1; ингибиторы DPP-IV, такие как Januvia® (ситаглиптин, Merck) и Galvus® (вилдаглиптин, Novartis); ингибиторы PTB-1 B; ингибиторы протеинкиназы (включая ингибиторы AMP-активируемой протеинкиназы); антагонисты глюкагона, ингибиторы бета-киназы гликогенсинтазы-3; ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы; ингибиторы гликогенфосфорилазы; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера; и ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как Glycet® (миглитол, Pfizer); статины, фибраты и Zetia® (эзетимиб); альфа-блокаторы; бета-блокаторы; блокаторы кальциевых каналов; диуретики; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); двойные ингибиторы АПФ и нейтральной эндопептидазы (NEP); блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB); ингибиторы альдостеронсинтазы; антагонисты рецепторов альдостерона; антагонисты рецептора эндотелина; орлистат; фентермин; сибутрамин; Acomplia® (римонабант); тиазолидиндионы (*например*, росиглитазон, пиоглитазон); ингибиторы SGLT 2 (*например*, дапаглифлозин, ремоглифлозин этабонат, серглифлозин, канаглифлозин и 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-[4-(('S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол); агонисты и антагонисты PPAR-гамма (*например*, Gl 262570); модуляторы PPAR-гамма/альфа (*например*, KRP 297); ингибиторы альфа-глюкозидазы (*например*, акарбоза, воглибоза); ингибиторы DPPIV (*например*, Januvia® (ситаглиптин), Galvus®/Zomelis® (вилдаглиптин), Onglyza® (саксаглиптин), Nesina®/Vipidia® (алоглиптин) и Tradjenta®/Trajenta® (линаглиптин)); альфа2-антагонисты; агонисты и аналоги рецептора глюкагоноподобного белка-1 (GLP-1) (*например*, эксендин-4); амилин; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы 1;

вещества, которые влияют на дерегулированное производство глюкозы в печени, *например*, ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы или фруктозо-1,6-бисфосфатазы, гликогенфосфорилазы; антагонисты рецепторов глюкагона; ингибиторы фосфоенолпируваткарбоксикиназы; активаторы гликогенсинтазной киназы и глюкокиназы; средства, снижающие уровень липидов, такие как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (*например*, симвастатин, аторвастатин); фибраты (*например*, безафибрат, фенофибрат), никотиновую кислоту и ее производные, агонисты PPAR-альфа, агонисты PPAR-дельта; ингибиторы ACAT (*например*, авасимиб); ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб; вещества, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин; ингибиторы транспорта желчных кислот в подвздошной кишке; соединения, повышающие уровень ЛПВП, такие как ингибиторы CETP и регуляторы ABC1; активные вещества для лечения ожирения, такие как сибутрамин и тетрагидролипостатин; SDRI; аксокин; лептин; миметики лептина; антагонисты каннабиноидного 1-рецептора; и антагонисты рецептора MCH-1; агонисты рецептора MC4; антагонисты NPY5 и NPY2; бета3-адренергические агонисты, такие как SB-418790 и AD-9677; агонисты рецептора 5HT2c; Антагонисты ГАМК-рецепторов; блокаторы Na-каналов; топирамат; ингибиторы протеинкиназы C; усовершенствованные ингибиторы конечных продуктов гликирования; и ингибиторы альдозоредуктазы.

Фармацевтические составы, применение и лекарственные формы

При применении в качестве фармацевтических препаратов соединения по данному изобретению можно вводить в форме фармацевтической композиции, которая относится к комбинации соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальным, интраназальным, эпидермальным и чрескожным), глазным, пероральным или парентеральным. Способы доставки в глаза могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с помощью баллонного катетера или офтальмологических вставок, хирургически помещаемых в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное, *например*, интратекальное или внутрижелудочковое

введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или более соединений по данному изобретению, указанных выше, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Для приготовления композиций по данному описанию активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Соединения или композиции, описанные в данном документе, можно вводить пациенту с применением любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний и состояний, описанных в данном документе. Точное необходимое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, заболевания или расстройства, конкретного агента, способа его введения и т. п. Предложенные соединения предпочтительно составлены в конкретной стандартной дозированной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Выражение «стандартная лекарственная форма», используемое здесь, относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, подлежащего лечению.

Терапевтическая дозировка соединений по данному изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции

может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (*например*, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения по данному изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 % масс./об. соединения, для парентерального введения. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав эксципиента и путь введения.

ПРИМЕРЫ

Как проиллюстрировано в примерах ниже, соединения по данному изобретению получали и выделяли в соответствии со следующими общими процедурами. Понятно, что, хотя общие способы могут изображать синтез некоторых соединений по данному изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, могут применяться ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в данном документе.

Сокращения	**Значение**
ACN	ацетонитрил
BEH	гибрид с этиленовым мостиком
BOP	(бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
BTC	бис(трихлорметил)карбонат
CDI	карбонилдиимидазол
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
ДХМ	метиленхлорид
DIEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
ДМФА	диметилформамид
dppf	1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
DVS	динамическая сорбция/десорбция паров
EDX	энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия
EtN или Et_3N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат

EtOH	этанол
ч	часы
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HBTU	2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Im	имидазол
ИПС	изопропиловый спирт
KI	Иодид калия
K3PO4	Фосфат калия
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOTf	метил трифторметансульфонат
мин	минута(ы)
Me	метил
мл	милилитры
ммоль	миллимоли
мг	миллиграммы
$NaBH_3CN$	цианоборгидрид натрия
NMP	N-метил-2-пирролидон
PLM	микроскопия поляризованного света
psig	Фунты на кв. дюйм по манометру Манометрическое давление измеряют относительно окружающей среды.
RP	Обращенная фаза
комн. темп.	комнатная температура
Rt	Время удерживания
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos поколения 2	Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),
$t_{R;}$ t_r, R_t,	Время удерживания
TBAF	Фторид тетра-бутиламмония
TBDMS	*трет*бутилдиметилсилил
TEA	триэтиламин

ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТФУА	ангидрид трифторуксусной кислоты
ТГФ	тетрагидрофуран
ТГА	термогравиметрический анализ
ТСХ	тонкослойная хроматография
СВЭЖХ	Ультраэффективная жидкостная хроматография
XPhos	дициклогексифосфино-2',4',6' триизопропил-1,1'-бифенил
^{1}H кЯМР	количественный 1H ядерный магнитный резонанс

ЖХМС

Названия приборов: Shimadzu LC2020 серии Nexera; Shimadzu MS2020 серии N; Agilent 1290

Способ A: подвижная фаза A: 10 мМ гидрокарбонат аммония в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: X Bridge C8 (50 x 4,6 мм), 3,5 мкм

Способ B: подвижная фаза: 0,1% HCOOH в воде / ACN (95:5); скорость потока: 0,8 мл/мин; колонка: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50 x 2,1 мм), 1,8 мкм

Способ C: подвижная фаза: 10мМ NH4OAc в воде/ ACN (95:5); скорость потока: 0,6 мл/мин; колонка: Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 мм), 1,7 мкм

Способ D: Подвижная фаза: A: 0,1% ТФУ в воде, B: ACN; колонка: Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50) мм,1,7 мкм.

Способ E: подвижная фаза: A: 10 мМ NH_4HCO_3 в воде, B: ACN; колонка: Phenomenex Kinetex EVO C18 (3,0 x 50 мм), 2,6 мкм.

Способ F: подвижная фаза: A: 0,1% ТФУ в воде, B: ACN; колонка: ZORBAX ECLIPSE PLUS C18 (50 x 2,1 мм), 1,8 мкм.

ВЭЖХ

Названия инструментов: Shimadzu LC; приборы серии Prominence-I используют % с УФ-обнаружением (Maxplot)

Способ A: подвижная фаза: A-10 мМ NH_4HCO_3 в воде, B: ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: X-Bridge C8 (150 x 4,6 мм, 5 мкм).

Способ B: подвижная фаза: A; 0,1% ТФУ в воде, B: ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: X-Bridge C8 (50 x 4,6 мм, 3,5 мкм).

Способ C: подвижная фаза: A-0,1% ТФУ в воде, B: ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: Atlantis колонка C18 (4,6 x 250 мм, 5 мкм).

Способ D: подвижная фаза: A- 10 мм NH4OAc в воде, B: ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: Gemini NX C18 (4,6X150 мм, 3 мкм).

Способ E: подвижная фаза A: 0,1% HCOOH в воде, B: ACN; скорость потока: 2,0

мл/мин; колонка: X-Select C18 (4,6X150 мм, 5 мкм).

Способ F: Подвижная фаза A: 0,1% HCOOH в воде, B: ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: X-Select C18 (4,6X150 мм, 5 мкм).

Способ G: Подвижная фаза A: 0,1% ТФУ в воде, B: ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: X-Select C18 (4,6X150 мм, 5 мкм).

Препаративная ВЭЖХ

Названия приборов: Agilent Technologies 1260 Infinity II серии LC / квадрупольный MSD 6125

Shimadzu Nexera препаративная ВЭЖХ с ЖХМС 2020

Способ A: Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4HCO_3 в воде; Подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15 мл/мин; колонка: XBridge C18 (150 x 19 мм), 5 мкм

Препаративная ВЭЖХ

Названия приборов: Agilent Technologies 1260 Infinity II серии LC / 6125 MSD; Shimadzu препаративная ВЭЖХ-MS2020

Способ A: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: ZORBAX C 18 (50 x 21,2 мм), 5 мкм.

Способ B: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: X-Bridge C18 (150 x 19,0 мм), 5 мкм.

Способ C: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: SHIMPACK GIST C18 (150 x 20,0 мм) 5 мкм.

Способ D: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: SHIMPACK GIST C18 (250 x 20,0 мм) 5 мкм.

Способ E: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: SHIMPACK SCEPTER C8 (150 x 20,0 мм) 5 мкм.

Способ F: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: SHIMPACK SCEPTER C8 (250 x 20,0 мм) 5 мкм.

Способ G: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: Gemini -NX-C18 ((250 x 21,2 мм), 5 мкм.

Способ H: Подвижная фаза A: 0,1% муравьиная кислота в воде, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: X-Select - C18 (250 x 19,0 мм), 5 мкм.

Способ I: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: X-Bridge C18 (250 x 19,0 мм), 5 мкм.

Способ J: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: ZORBAX C18 (50 x 21,2 мм), 5 мкм.

Способ K: Подвижная фаза A: 0,1% муравьиная кислота в воде, подвижная фаза B:

ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: ZORBAX C 18 (250 x 21,2 мм), 5 мкм.

Способ L: Подвижная фаза A: 10 мм NH_4HCO_3 в воде; подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 15,0 мл/мин; колонка: YMC C18 (250 x 20,0 мм), 5 мкм.

Хиральная СФХ

Названия приборов: СФХ Analytical — PIC 10-20 и Shimadzu Analytical с детекторами MS и ELSD.

Способ A: подвижная фаза A: CO2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в ИПС:MeOH (50:50); скорость потока: 4,0 мл/мин; % совместного растворителя: 35%, колонка: Lux-A1 (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ B: Подвижная фаза A: CO2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в ИПС; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%, колонка: Lux-A1 (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ C: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%, колонка: Lux-A1(250 x 4,6), 5 мкм.

Способ D: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%, время прогона: 12 мин; колонка: LUX-C4, (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ E: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 4,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%, время прогона: 12 мин; колонка: LUX-C4, (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ F: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместного растворителя: 50%, время прогона: 12 мин; колонка: LUX-C4, (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ G: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в ИПС; скорость потока: 4,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%; колонка: I-Cellulose B (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ H: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в ИПС; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместного растворителя: 50%; колонка: I-Cellulose B (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ I: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 4,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%; колонка: I-Cellulose B (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ J: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 4,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%, колонка: Whelk-

01_(R,R) (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ K: подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель - 0,1 % NH_3 в ИПС:MeOH (50:50); скорость потока: 4,0 мл/мин; % совместного растворителя: 20%, колонка: Reflect I-Amylose A (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ L: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в ИПС; скорость потока: 4,0 мл/мин; % совместного растворителя: 40%, колонка: YMC Amylose-SA (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ M: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместного растворителя: 50%, колонка: Chiralpak AS-H, (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ K: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в ИПС; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместного растворителя: 35%, колонка: Lux-A3, (250 x 4,6), 5 мкм.

Способ L: Подвижная фаза A: CO_2; совместный растворитель- 0,5% изопропиламина в MeOH; скорость потока: 5,0 мл/мин; % совместный растворитель: 30%; колонка: I-Cellulose B (250 x 4,6), 5 мкм.

Препаративная СФХ

Названия приборов препаративной СФХ - PIC-175

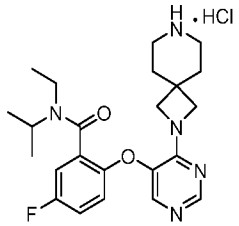
Способ A: подвижная фаза: CO2: 0,5% изопропиламина в ИПС: ACN (70:30); скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Lux Amylose-1 (250*30) мм, 5 мкм.

Способ B: подвижная фаза: CO2: 0,5% изопропиламина в ИПС (65:35); скорость потока: 100 мл/мин; колонка: YMC Amylose-SA (250*30) мм, 5 мкм.

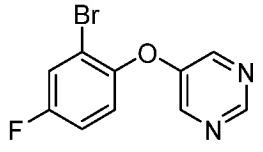
Способ C: Подвижная фаза: CO2: 0,5% изопропиламина в ИПС:ACN(1:1) [65:35]; скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Lux Amylose-3(250*30) мм, 5 мкм.

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид

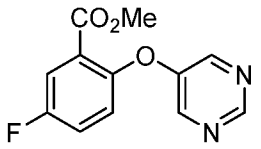


Стадия 1. 5-(2-Бром-4-фторфенокси)пиримидин



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 1000 мл в атмосфере азота 2-бром-4-фторфенол (50 г, 262 ммоль) растворяли в DMA (300 мл). К данной реакционной смеси добавляли карбонат цезия (111 г, 340 ммоль) и 5-бромпиримидин (42,9 г, 270 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 64 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС (Способ B; 58% продукта, 20,7% бромпиридина, 14,5% фенольного соединения). После указанного времени реакционную смесь охлаждали до 25 °C и гасили обращением фаз в воде (1000 мл). Водный слой затем экстрагировали МТБЭ (3 x 300 мл). Объединенный органический слой промывали 2 N раствором гидроксида натрия (250 мл) с последующей промывкой 0,5 M раствором лимонной кислоты (250 мл) и, наконец, 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия (250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного соединения в виде желтого масла (51,4 г). Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке Isolera, используя силикагель 100-200 и элюируя этилацетатом в гексане (желаемый продукт элюировали 20% этилацетата в гексане) с получением 5-(2-бром-4-фторфенокси)пиримидина (38 г, 117 ммоль, выход 44,8%) в виде бледно-желтого масла: Rf = 0,52 (20% EtOAc в петролейном эфире; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,99 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H); ЖХМС (Способ B): Rt =1,97 мин, 271,9 $(M+2)^+$.

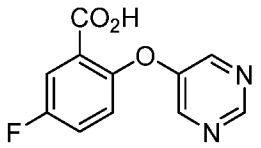
Стадия 2. Метил-5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоат



В маленьком сосуде емкостью 250 мл 5-(2-бром-4-фторфенокси)пиримидин (9 г, 33,4 ммоль) и метанол (125 мл) продували азотом, добавляли триэтиламин (23,34 мл, 167 ммоль) с последующим добавлением комплекса дихлорметана и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) (2,447 г, 3,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под давлением угарного газа 100 фунтов на кв. дюйм (Внимание: токсичный газ) при 80 °C в течение 48 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % EtOAc в гексане; при 36 ч, ЖХМС Способ B показал наличие 34% продукта, 30% SM). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 25 °C, и фильтровали через слой целита® для удаления палладиевого катализатора. Слой целита® промывали метанолом (2 x 50 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного продукта (12 г, окрашенная в коричневый цвет жидкость).

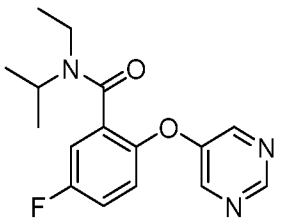
Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя этилацетат и гексан в качестве элюирующей системы растворителей (продукт элюировали при 20 % этилацетата в гексане) с получением чистого метил-5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоата (3,6 г, выход 41,5%) в виде бесцветной жидкости: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ м. д. 8,96 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 7,75 (дд, J = 2,8, 8,6 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,15 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt = 1,77 мин, 249,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3. 5-Фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойная кислота



В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 500 мл метил 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоат (16 г, 64,5 ммоль) растворяли в MeOH (112 мл) и воде (48 мл). К данной реакционной смеси добавляли NaOH (10,31 г, 258 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). После полного потребления сложного эфира, реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) и разбавляли водой (200 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Данные органические экстракты отбрасывали. Оставшийся водный слой подкисляли добавлением по каплям 6N HCl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойной кислоты (14,1 г, 91%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,92 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 7,70 (дд, J = 3,20, 8,80 Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,40 (дд, J = 4,80, 9,00 Гц, 1H); ЖХМС (Способ B): Rt = 1,49 мин, 235,2 $(M + H)^+$.

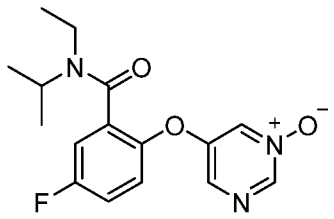
Стадия 4. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 500 мл в атмосфере азота 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси) бензойную кислоту (14 г, 59,8 ммоль) растворяли в ДМФА (140 мл). К данному раствору N-этилпропан-2-амина (7,96 мл, 65,8 ммоль), HATU (27,3 г, 71,7 ммоль) и TEA (16,67 мл, 120 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 11 ч. За ходом реакции следили с

помощью ТСХ (100% EtOAc). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (500 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагелем 100-200, элюируя этилацетатом в гексане (желаемый продукт элюировали в 55-60% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамида (16,1 г, выход 86,0%) в виде маслянистой массы: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,95 (с, 1H), 8,52 (д, J = 8,80 Гц, 2H), 7,37-7,34 (м, 3H), 4,27-3,74 (м, 1H), 3,38-3,36 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 1,14-0,96 (м, 9H). ЖХМС (Способ B): Rt = 1,85 мин, 304,0 $(M+H)^+$.

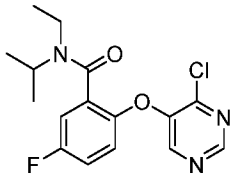
Стадия 5. 5-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксид



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид (16 г, 52,7 ммоль) в тетрагидрофуране (160 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли мочевину-пероксид водорода (1/1; 9,92 г, 105 ммоль) с последующим добавлением по каплям TFAA (15,17 мл, 108 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже 10 °С. Реакционную смесь затем перемешивали при 0-10 °С в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% этилацетат). Через 1 ч реакционную смесь гасили, добавляя 5% $NaHCO_3$ (60 мл), поддерживая температуры ниже 10 °С. Продукт экстрагировали ДХМ (2 х 150 мл), а органический слой промывали 5% $NaHCO_3$ (2 х 60 мл). К органическому слою добавляли 1М $Na_2S_2O_3$ раствор (70 мл), а смесь перемешивали в течение 15 мин. Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 30 °С) приблизительно до одного объема, оставшегося в колбе. Этилацетат (2 х 60 мл) добавляли к одному объему раствора, оставшемуся в колбе, и снова концентрировали на роторном испарителе до одного объема, оставшегося в колбе (Примечание: не высушивайте массу полностью). Гексан (250 мл) добавляли в колбу, содержащую концентрат. Полученный осадок перемешивали в течение 30 мин при 25 °С. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением 5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-

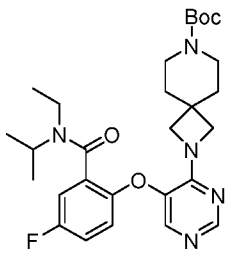
фторфенокси)пиримидин-1-оксида (16,0 г, выход 77,0%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ЖХМС (Способ B): Rt = 1,58 мин, 320,0 $(M+H)^+$.

Стадия 6. 2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл в атмосфере азота 5-(2-(этил-(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин 1-оксид (16 г, 50,1 ммоль) добавляли к этилацетату (200 мл). DIPEA (43,6 мл, 251 ммоль) добавляли при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °C, а затем добавляли фосфорилтрихлорид (5,62 мл, 60,1 ммоль) по каплям при 0 °C. После завершения прибавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C, оставляли медленно нагреваться до 25 °C и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). После завершения реакции реакционную смесь гасили холодной водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия, фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагель размером 100-200 меш и элюируя этилацетатом в гексане (желаемый продукт элюировали в 25% этилацетата в гексане). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (5,82 г, выход 30,0%) в виде коричневой смолистой жидкости: ЖХМС (Способ B): Rt = 1,96 мин, 338,0 $(M+H)^+$.

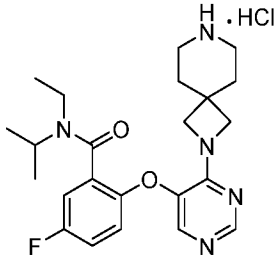
Стадия 7. трет-Бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (5,82 г, 17,23 ммоль) растворяли в 2-пропаноле (50 мл). К данному раствору добавляли TEA (7,20 мл, 51,7 ммоль) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат гидрохлорид (5,43 г, 20,68 ммоль)

при 25 °С в атмосфере азота, а полученную реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). После полного израсходования амина, растворитель отгоняли, а остаток гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °С) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагель размером 100-200 меш и элюируя этилацетатом в гексане (желаемый продукт элюировали в 30-70% этилацетата в гексане). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (6,1 г, выход 61,5%) в виде полутвердого вещества: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,40 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,05-7,01 (м, 2Н), 6,77-6,74 (м, 1Н), 4,00-3,85 (м, 5Н), 3,50-3,20 (м, 6Н), 1,72 (т, J = 6,80 Гц, 3Н), 1,47 (с, 9Н), 1,29-1,15 (м, 9Н).); ЖХМС (Способ С): Rt = 2,12 мин, 528,2 $(M+H)^+$.

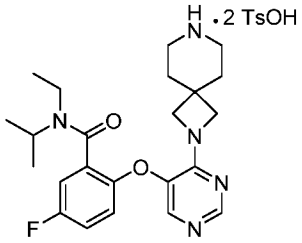
Стадия 8. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид, гидрохлорид



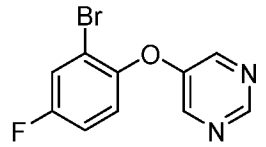
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота загружали трет-бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (6,8 г, 12,89 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (40 мл). К данному раствору TMS-Cl (6,59 мл, 51,6 ммоль) добавляли по каплям при 0 °С, а затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 2 ч растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток совместно отгоняли с этилацетатом (2 х 20 мл). Остаток растирали с гексаном с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5] нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорида (5,9 г, выход 86,0%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ЖХМС (Способ А): Rt =1,54 мин, 428,3 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 1 (крупномасштабная загрузка). 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-

изопропилбензамида, бис-тозилатная соль



Стадия 1. 5-(2-Бром-4-фторфенокси)пиримидин



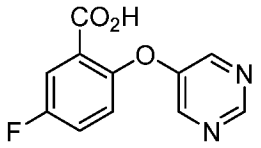
Стадию 1 выполняли тремя порциями: порцией по 8,00 кг (4,00 кг и 4,00 кг в одном реакторе и разделенными на два реактора для обработки) и порцией по 3,00 кг.

В цилиндрический реактор емкостью 100 л загружали 2-бром-4-фторфенол (8,00 кг, 41,9 моль, 1,00 экв), 5-бромпиримидин (6,86 кг, 43,1 моль, 1,03 экв), карбонат цезия (17,7 кг, 54,5 моль, 1,3 экв) и DMAc (48 л, 6 об.). Порцию нагревали до 119 °C в течение 9 ч и поддерживали при данной температуре в течение 82 ч. Затем порции охлаждали до 34 °C и был взят образец IPC, который показал 82,2% превращение из фенола согласно ЯМР. Внутреннюю температуру порции довели до 25 °C и порцию разделили на два реактора по 100 л. В каждую порцию добавляли МТБЭ (10,6 л, 2,66 об.) и деионизированную воду (48 л, 12 об.) и перемешивали 15 мин. Экстракцию полученной водной фазы повторяли на каждой порции 5 раз МТБЭ (5 × 10,6 л, 5 × 2,66 об. на каждую). Экстракты МТБЭ объединяли и промывали последовательно 2 N гидроксидом натрия (8 л, 2 об., 50% NaOH), 0,5 М лимонной кислотой (4 л, 1 об., твердая) и, наконец, 5% масс. гидрокарбоната натрия (4 л, 1 об.). Растворы МТБЭ объединяли и концентрировали посредством роторного испарения (температура бани 55 °C). Остаток из объединенной партии затем хранили в бутыли для очистки молекулярной дистилляцией. Аналогичным образом получали порцию весом 3,00 кг, и неочищенное масло хранили в бутыли при температуре окружающей среды до очистки (3,50 кг).

4-дюймовый пленочный испаритель Pope (WFE) использовали для очистки 8,17 кг неочищенного 5-(2-бром-4-фторфенокси)пиримидина посредством нескольких проходов. Условия проведения первого прохода перегонки WFE были следующими: вакуум 10–12 Торр (пустой), скорость скребка 328–333 об./мин, температура рубашки. 160 °C, температура холодильника 85 °C, скорость добавления ≈4 мл/мин. Условия второго прохода перегонки WFE были следующими: вакуум 0,8 Торр (пустой), скорость скребка 320–330 об./мин, температура рубашки. 150 °C, температура холодильника 50 °C, скорость

добавления ≈10 мл/мин. Третий проход выполняли для повторного пропускания фракций, содержащих большое количество продуктов. Условия третьего прохода перегонки WFE были следующими: вакуум 0,8 Торр (пустой), скорость скребка 320–330 об/мин, температура рубашки. 130 °C, температура холодильника 50 °C, скорость добавления ≈15 мл/мин. После третьего прохода продукт самопроизвольно кристаллизовался при охлаждении. Весь материал собирали и объединяли в несколько банок с очищенным материалом (6,58 кг, 43% выход в совокупности, 95,9% AUC, 91,2% масс.% 1H кЯМР).

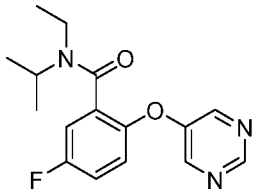
Стадии 2 и 3. 5-Фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойная кислота



В сосуд под давлением из нержавеющей стали емкостью 22 галлона с рубашкой загружали аддукт [1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (комплекс $Pd(dppf)Cl_2$ ДХМ, 0,989 кг, 1,21 моль, 0,05 экв.), 5-(2-бром-4-фторфенокси)пиримидин (6,52 кг, 24,2 моль, 1,00 экв.), триэтиламин (4,93 кг, 48,4 моль, 2,00 экв.) и метанол (32,6 л, 5 об.). Реактор продували азотом (3 раза до давления азота до 60 psig), а затем газообразным монооксидом углерода [3 раза до 50 psig монооксида углерода]. Внутреннюю температуру реактора доводили до 70 ± 5 °C в течение 1 часа, а внутреннее давление доводили до 40 ± 5 psig газообразным монооксидом углерода. Порцию перемешивали при 70 ± 5 °C в течение 13 ч, охлаждали до 25 °C и продували азотом три раза при давлении 50 psig. Порцию фильтровали через слой ®целита для удаления палладиевого катализатора, который промывали MeOH (6,5 л, 1 об.). Раствор, содержащий метил-5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоат, переносили в 100-литровый стеклянный реактор с рубашкой и разбавляли водой (13 л, 2 объема). Добавляли 50% масс. водный раствор гидроксида натрия (7,8 кг, 96,9 моль, 4 экв.), сохраняя внутреннюю температуру порции <45 °C (макс. температура 42,4 °C). Порцию перемешивали в течение 14 часов, затем концентрировали при пониженном освещении (28,5 дюйма Hg, 42 °C) до 4 об. (24 л). Порцию разбавляли водой (34 л, 7 об.), охлаждали до 25 °C и фильтровали через слой ®целита для удаления остатков катализатора. Слой промывали водой (6,5 л, 1 об.). Порцию экстрагировали МТБЭ (13 л, 2 об.) два раза по 30 мин каждый раз. Порцию подкисляли до pH ≈2 с помощью 6 М соляной кислоты (около 13 л, 2,3 об.; конц. HCl), поддерживая внутреннюю температуру порции 20°C. После завершения добавления кислоты порцию перемешивали в течение 20 ч, затем фильтровали через полипропиленовую ткань с использованием фильтра/осушителя. Фильтр-прессную лепешку трижды промывали водой (3 × 13 л, 3 × 2 об.) и сушили в токе азота при температуре 40–45 °C в течение пяти суток

до уровня воды 0,3% масс. по анализу KF. Продукт выделяли с выходом 98% (5,58 кг, 98,8% AUC).

Стадия 4. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид

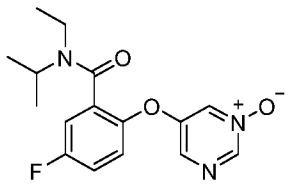


Стадию 4 выполняли по одной и той же процедуре в двух порциях: порции массой 2,80 кг и порции массой 5,00 кг.

Цилиндрический реактор со стеклянной рубашкой объемом 100 л продували N_2 и подключали к скрубберу с 2 N раствором NaOH. В реактор загружали 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойную кислоту (5,00 кг, 21,3 моль, 1,00 экв.) и ДХМ (50 л, 10 об.). В результате перемешивания начала образовываться светло-бежевая суспензия, а порцию охлаждали до <10 °C. Загружали ДМФА (100 мл, 1,28 моль, 0,06 экв,) с последующим добавлением оксалилхлорида (470 мл, 5,55 моль, 0,26 экв.) в течение 20 мин. -Триэтиламин (2,71 л, 19,4 моль) и оксалилхлорид (1,88 л, 22,2 моль, 1,04 экв.) загружали одновременно в течение 90 мин, при этом скорость добавления оксалилхлорида несколько превышала скорость добавления триэтиламина. Температуру доводили до 15 °C и поддерживали в течение 80 мин. Из порции отбирали пробы на IPC, которые показали 94,6% превращение в хлорангидрид (аликвота стандартной смеси гасили с бензиламином перед анализом). После выдерживания в течение 1 ч при 15 °C, порцию охлаждали до <5 °C, а раствор N-этил-2-пропанамина (5,16 л, 42,7 моль, 2,00 экв.) и триэтиламина (3,27 л, 23,5 моль, 1,10 экв.) загружали малыми порциями в течение 3 ч, поддерживая температуру порции <10 °C. После нагревания до 15 °C в течение 1 ч, реакционную смесь выдерживали при 15–20 °C в течение 12 ч, в этой точке ВЭЖХ указала 97,2% превращение (аликвоту стандартной смеси гасили бензиламином). Порцию последовательно промывали 1 N HCl (20,0 л, 4 об., концентрированная HCl) и 2 N NaOH (20,0 л, 4 об., 50% NaOH), перемешивая каждую в течение 20 мин и давая слоям разделиться в течение 10 мин. Затем порцию концентрировали почти досуха посредством роторного испарения до 1,6 об. (8 л) и порциями добавляли МТБЭ (6 л, 1,2 об.). Затем порцию снова перегоняли до почти сухого состояния (6,25 л) на роторном испарителе, после чего порция начала выпадать, что указывает на низкий уровень ДХМ. Порцию переносили обратно в реактор, используя 3 л МТБЭ в качестве промывки, и охлаждали до 0 °C. При достижении при 0 °C гептаны (9,3 л, 1,9 об., с 0,005% Statsafe 6000) загружали медленно в течение 1 часа с получением приблизительного соотношения МТБЭ/гептаны 1:1. Первоначально порция замаслилась и

после этого превратилась в густую суспензию с тонкой оболочкой вдоль стенок реактора в течение 1 ч при 20 °C. При охлаждении до 0–5 °C оставшиеся гептаны (60 л) медленно добавляли в течение 70 мин, а оболочку физически соскабливали со стенок реактора. Порцию выдерживали при 0 °C в течение 13 ч, затем фильтровали через фильтр Nutsche, снабженный полипропиленовой тканью. Реактор один раз промывали гептаном (5 л, 1 об.) и промывку наносили на фильтр-прессную лепешку. Выделенные твердые вещества сушили в вакуумной печи при 30–40 °C в течение пяти дней с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамида в виде твердого вещества коричневого цвета (5,60 кг, выход 87%, 96,4% AUC, 89,0% по массе).

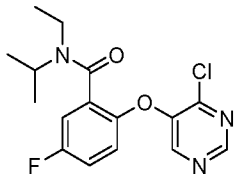
Стадия 5. 5-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксид



Стадию 5 выполняли по одной и той же процедуре в двух порциях: порции массой 3,40 кг и порции массой 4,65 кг. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид (4,65 кг, 15,3 моль, 1,00 экв.) и ДХМ (23 л, 4,9 об.) загружали в 100-литровый цилиндрический реактор с рубашкой и охлаждали до 5 °C в течение 15 мин. Заливали перекись водорода мочевины (UHP, 2,16 кг, 23,0 моль, 1,50 экв.) с последующей промывкой ДХМ (5 л, 1,1 об.). -Трифторуксусный ангидрид (TFAA, 1,6 л, 11,5 моль, 0,75 экв.) добавляли в течение 2 ч, поддерживая температуру порции <10 °C. Затем реактор продували N_2 в течение 30 минут, чтобы гарантировать отсутствие в атмосфере O_2, который мог образоваться. После этого добавляли вторую порцию TFAA (1,6 л, 11,5 моль, 0,75 экв.) в течение 2 ч. Реактор снова помещали в инертную среду N_2 на 30 мин. После перемешивания в течение 17 ч превращение по ВЭЖХ составило 92,0%. Для дальнейшего стимулирования конверсии загружали UHP (288 г, 3,06 моль, 0,2 экв.) и добавлялись TFAA (426 мл, 3,06 моль, 0,2 экв.) в течение 15 мин. После перемешивания в течение 1 ч превращение по ВЭЖХ достигло 96,7%. Реакционную смесь гасили с раствором 1 М сульфита натрия (12,4 л, 2,6 об., 0,8 экв.), который перемешивали в течение 30 мин перед загрузкой 5% $NaHCO_3$ (23,2 л, 5,0 об., твердый $NaHCO_3$), сохраняя <20 °C в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч из-за остаточного образования пузырьков, что указывало на продолжающуюся нейтрализацию. Слои разделяли, а органическая фаза получила отрицательный результат на пероксиды с использованием тест-бумаги с KI-крахмалом. Порцию промывали второй раз 5% раствором $NaHCO_3$ (32,9 л, 5 об.) в течение 15 мин. Органическую фазу распределяли по двум стеклянным бутылям, в них загружали

4Å молекулярные сита (3,0 кг, 10% масс./об.) и выдерживали при температуре окружающей среды. Порцию периодически перемешивали и проверяли KF. Через 135 ч содержание воды составило 416 частей на миллион. Порцию фильтровали в цилиндрический реактор с рубашкой емкостью 100 л. Сита промывали ДХМ (9,3 л, 2 об.), а промывку загружали в реактор. Порцию (88,5% AUC, 7,6 мас.% по кЯМР, что соответствует 3,58 кг, выход 73%) выдерживали при 0 °C в течение 18 часов перед выполнением стадии 6.

Стадия 6. 2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

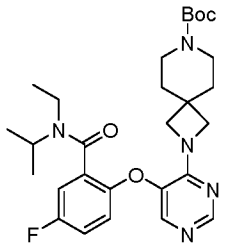


Стадию 6 выполняли по одной и той же процедуре в двух порциях: порции массой 2,86 кг и порции массой 3,58 кг.

В 100-литровый цилиндрический реактор с рубашкой загружали раствор 5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксида в ДХМ (общий объем ≈ 36 л). Количество 5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксида в растворе ДХМ составило 3,58 кг (11,2 моль, 1 экв.) по весовому анализу 1H кЯМР. Температуру порции регулировали от 4 °C до 11 °C и добавляли триэтиламин (2,34 л, 16,8 моль, 1,5 экв.) при поддержании температуры порции <15 °C. Оксалилхлорид (1,23 л, 14,6 моль, 1,3 экв.) загружали небольшими порциями в течение 3 часов для контроля интенсивного газовыделения. Порцию доводили до 30 °C в течение 1 часа и выдерживали при 30–35 °C в течение 1 часа, после чего оставалось 2,6% 5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксида, поэтому добавляли дополнительные порции триэтиламина (90 мл, 0,65 моль, 0,06 экв.) и оксалилхлорида (71 г, 0,56 моль, 0,05), а смесь перемешивали еще 15 ч. Загружали 1 N HCl (17,9 л, 5 об., концентрированная HCl) в течение 30 мин, поддерживая температуру порции <20 °C, а затем перемешивали в течение 2 часов, барботируя газ N_2 под давлением 10 фунтов на кв. дюйм через нижний выпускной клапан (BOV). Непрозрачные темно-коричневые фазы отделяли, органическую фазу выдерживали в течение ночи, а затем промывали 5% раствором $NaHCO_3$ (17,9 л, 5 об.). Порцию снова барботировали газом N_2 через BOV в течение 30 мин. Обе фазы снова стали темно-коричневыми и непрозрачными. Фазы разделяли, а органическую фазу отгоняли с помощью ротационного испарения (температура бани 35 °C) с получением 4,92 кг неочищенного 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор- N-изопропилбензамида в виде густого темно-коричневого масла (2,96 кг с учетом чистоты, 78% скорректированного выхода, 81,8% AUC, 60,1% активности

по 1H кЯМР), которое выдерживали в IPAc (19,6 л, 6,6 об. относительно 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида) при 0 °C перед использованием.

Стадия 7. трет-бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



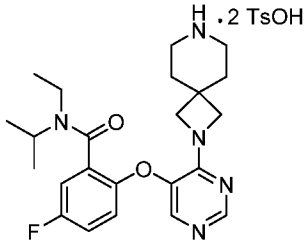
Стадию 7 выполняли по одной и той же процедуре в двух порциях: порции массой 2,06 кг и порции массой 2,96 кг.

Неочищенный 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (2,96 кг, скорректированный ввод исходя из массы активности, 8,8 моль), *трет-бутил* 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат HCl (2,5 г, 9,6 моль, 0,3 экв.) и IPAc (29,6 л, 6,0 об.) загружали в 100-литровый цилиндрический реактор с рубашкой. Загружали DIPEA (6,1 л, 35,1 моль), а баню нагревали до 75–80 °C в течение 3 ч и перемешивали при температуре в течение 8 ч. ВЭЖХ-анализ реакции показал превращение 95,0%, поэтому загружали еще 0,1 экв. *трет-бутил*-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата HCl (230 г, 0,88 моль, 0,1 экв.). Превращение достигло 96,5% после 3 часов нагревания, поэтому порцию охладили до 50 °C. 0,5 М раствор лимонной кислоты (14,8 л, 5 об.) загружали в течение 10 мин, поддерживая температуру >40 °C, и перемешивали при 40 °C в течение 20 мин. Темно-коричневые непрозрачные фазы отделяли и загружали 0,5 М раствор лимонной кислоты (14,8 л, 5 об.), перемешивали в течение 20 мин, а фазы разделяли. Порцию охлаждали и выдерживали при 20 °C в течение ночи, затем загружали 5% масс. $NaHCO_3$ (29,6 л, 5 об.) в течение 45 мин, поддерживая температуру порции 35–40 °C. После перемешивания в течение 20 мин фазы разделяли. Органическую фазу выпаривали на роторном испарителе в течение 1 часа до 4 об. (≈20 л). Порция самопроизвольно затвердевала в колбе роторного испарителя, ее переносили в реактор, затем коричневую суспензию охлаждали до 20 °C и загружали н-гептан в течение 1 ч (35,5 л, 12 об.). Светло-коричневую суспензию перемешивали при ≈20 °C в течение 13 ч, охлаждали до 5 °C в течение 1 ч и выдерживали при 5 °C в течение 2 ч перед фильтрацией. Фильтрат анализировали ВЭЖХ для подтверждения отсутствия дальнейшего осаждения в течение дополнительного часа, а затем порцию фильтровали в течение 2 часов через воронку Nutsche, снабженную полипропиленовой тканью. Затем для промывки реактора

использовали н-гептан (5,9 л, 2 об.), а промывную жидкость пропускали через влажный осадок в течение 20 мин. Влажную фильтр-прессную лепешку выдерживали в течение 42 часов перед сушкой в высоком вакууме при 40–45 °C с получением неочищенного *трет-бутил*-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде от белого до светло-коричневого твердого вещества с металлическим оттенком (3,99 кг, 92,2% AUC, 88,2% масс. по1H кЯМР, выход 76% скорректированный с учетом эффективности продукта).

трет-Бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат очищали в одной порции. Неочищенный *трет-бутил*-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (7,04 кг) загружали в 100-литровый цилиндрический реактор с рубашкой. Загружали IPAc (31,7 л, 4,5 об.) и МТБЭ (31,7 л, 4,5 об.), порцию нагревали до 70 ± 5 °C и выдерживали в течение 1 ч. После охлаждения до 5 °C (заданное значение 0 °C) в течение 4,5 ч порцию выдерживали в течение 16 ч и фильтровали с помощью фильтра Nutche с полипропиленовой тканью. Две порции МТБЭ (2 × 14 л, 2 × 2 об.) использовали для промывки реактора, охлаждали до 5 °C и промывали влажный осадок. Бледно-коричневое твердое вещество сушили в высоком вакууме при 40 °C с получением очищенного *трет-бутил*-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,54 кг, выход 76%, 98,9% AUC УФ-ВЭЖХ, 97,4% масс. 1H кЯМР, 99,4% AUC CAD-ВЭЖХ).

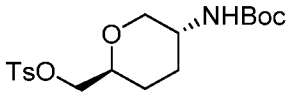
Стадия 8. 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид, бис-тозилатная соль



В цилиндрическом реакторе с рубашкой емкостью 100 л *трет-бутил*-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (3,50 кг, 6,63 моль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (36 л, 10 об.). Раствор переливали в стеклянную бутыль, затем моногидрат *п*-толуолсульфоновой кислоты (*p*TSA, 3,90 кг, 19,9 моль, 3,0 экв.) растворяли в ТГФ (18 л, 5 об.) и очищенной воде (540 мл, 0,15 об.), а раствор нагревали до 55 ± 5 °C. Раствор *трет-бутил*-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата переносили в реактор в течение 4 часов, поддерживая температуру порции

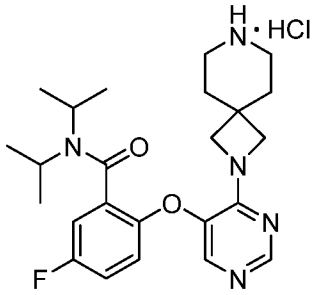
55 ± 5 °C. Через 16 ч порцию охлаждали до 20±5 °C в течение 1,5 ч и выдерживали 2 ч перед фильтрацией. Влажную фильтр-прессную лепешку трижды промывали ТГФ (3 × 18 л, 3 × 5 об.). Фильтрацию и промывку завершили за 1,75 ч, затем влажный осадок упаривали под вакуумом в течение 17,5 ч до сушки при пониженном давлении при 45 ± 5 °C. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, бис-тозилатная соль выделяли с выходом 94% (4,80 кг).

Промежуточное соединение 2. ((2S,5R)-5-((трет-Бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

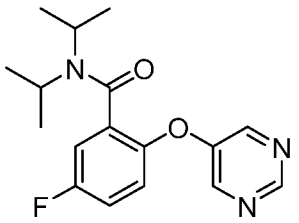


В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл трет-бутил((3R,6S)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (500 мг, 2,16 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл), а раствор охлаждали до 0 °C в течение 5 мин. К данному раствору добавляли DIPEA (1,15 мл, 6,49 ммоль) с последующим добавлением DMAP (31,7 мг, 0,25 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (495 мг, 2,59 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь доводили до 25 °C в течение периода 30 мин и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 x 25 мл) с последующим промыванием водным раствором $NaHCO_3$ (2 x 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта (810 мг). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SepaBean), используя 100-200 силикагеля и элюируя этилацетатом в гексане (требуемый продукт элюировали в 40% этилацетата в гексане). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (680 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,78 (д, J = 8,00 Гц, 2 H), 7,49 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,76-6,74 (м, 1 H), 4,00-3,98 (м, 1 H), 3,92-3,88 (м, 1 H), 3,73-3,71 (м, 1 H), 3,39-3,37 (м, 1 H), 3,32-3,24 (м, 1 H), 2,90-2,85 (м, 1 H), 2,43 (с, 3 H), 1,82-1,80 (м, 1 H), 1,56-1,52 (м, 1 H), 1,37 (с, 9 H), 1,37-1,21 (м, 2 H). ЖХМС (Способ B): Rt = 2,92 мин, 330,2 (M-56).

Промежуточное соединение 3: 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид, гидрохлорид

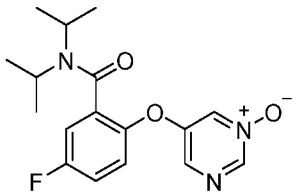


Стадия 1. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид



В двугорлой сухой круглодонной колбе емкостью 500 мл в атмосфере азота 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси) бензойную кислоту (10 г, 42,7 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл). К данному раствору диизопропиламина (9,00 мл, 64,1 ммоль), HATU (19,48 г, 51,2 ммоль) и DIPEA (38,1 мл, 214 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагель размером 100-200 меш и элюируя этилацетатом в гексане (желаемый продукт элюировали в 25% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамида (7,2 г, выход 48,9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,94 (с, 1 H), 8,51 (с, 2 H), 3,73-3,63 (м, 1 H), 3,56-3,46 (м, 1 H), 1,39 (д, J = 6,80 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,80 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,40 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt = 1,99 мин, 318,2 $(M+H)^+$.

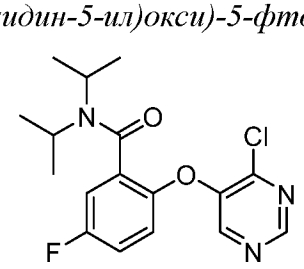
Стадия 2. 5-(2-(Диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксид



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид (6,0 г, 18,91 ммоль) растворяли

в тетрагидрофуране (60 мл). Полученный раствор охлаждали до 0 °С и добавляли мочевину-пероксид водорода (3,56 г, 37,8 ммоль) с последующим добавлением по каплям TFAA (5,42 мл, 38,4 ммоль), поддерживая температуру ниже 10 °С. Реакционную смесь при перемешивании при 0 °С-10 °С в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (100 % EtOAc). После полного потребления исходного материала реакционную смесь гасили, добавляя 5% $NaHCO_3$ (50 мл), поддерживая температуру ниже 10 °С. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2 х 100 мл) и последовательно промывали объединенный органический слой 5% раствором $NaHCO_3$ (2 х 50 мл) и 1М $Na_2S_2O_3$ (60 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а объем фильтрата уменьшали на роторном испарителе (температура бани 30 °С) до одного объема, оставшегося в круглодонной колбе. Это совместно отгоняли с этилацетатом (2 х 60 мл), а органический слой снова минимизировали до одного объема, оставшегося в круглодонной колбе (Примечание: не выпаривайте досуха). Гексан (250 мл) медленно добавляли к оставшемуся реакционному объему в испарительной колбе. Полученный осадок перемешивали в течение 30 мин при 25 °С, фильтровали и высушивали вакуумным фильтром с получением 5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксида (6 г, выход 77,64%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,87 (д, J = 1,60 Гц, 1H), 8,39 (т, J = 1,60 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,40 Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,37-7,36 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 1,40 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,80 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt = 1,64 мин, 334,0 $(M+H)^+$.

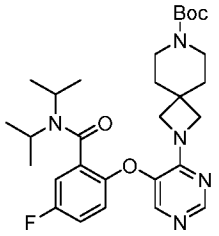
Стадия 3. 2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота 5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксид (5,0 г, 15,00 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл). К данному раствору DIPEA (43,6 мл, 251 ммоль) добавляли при -5 °С, а затем перемешивали в течение 10 мин. После этого $POCl_3$ (1,678 мл, 18,00 ммоль) добавляли по каплям при -5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, а затем оставляли медленно нагреваться до 25 °С и перемешивали в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили холодной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 40 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и

фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагель размером 100-200 меш и элюируя этилацетатом в гексане (желаемый продукт элюировали в 22% этилацетат в гексане). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (2,4 г, выход 39,0%) в виде желтого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,79 (с, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 7,40-7,33 (м, 3 H), 3,68-3,64 (м, 1 H), 3,55-3,51 (м, 1 H), 1,39 (д, J = 6,80 Гц, 3H), 1,21 (д, J = 6,80 Гц, 3H), 1,10 (д, J = 6,80 Гц, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt = 2,54 мин, 352,3 $(M+H)^+$.

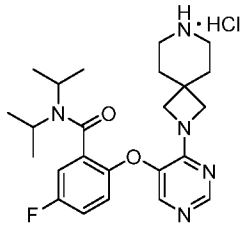
Стадия 4. трет-Бутил-2-(5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В трехгорлой сухой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (2,4 г, 6,82 ммоль) растворяли в 2-пропаноле (25 мл). К данному раствору TEA (2,85 мл, 20,47 ммоль) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (2,151 г, 8,19 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 13 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). Через 13 ч растворитель отгоняли, а остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя 100-200 силикагеля и элюируя этилацетатом в гексане (требуемый продукт элюировали в 67-70% этилацетата в гексане). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,7 г, выход 70,0%) в виде пены: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,27 (с, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,32-7,14 (м, 2 H), 7,13-7,02 (м, 1 H), 4,05-3,84 (м, 4H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,26 (с, 4H), 1,63 (т, J = 4,80 Гц, 4H), 1,44 (д, J = 6,80 Гц, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,34 (д, J = 6,80 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,40 Гц, 3H); ЖХМС (Способ

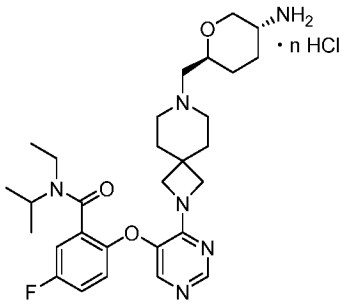
B): Rt = 2,25 мин, 542,4 $(M+H)^+$.

Стадия 5. 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорид

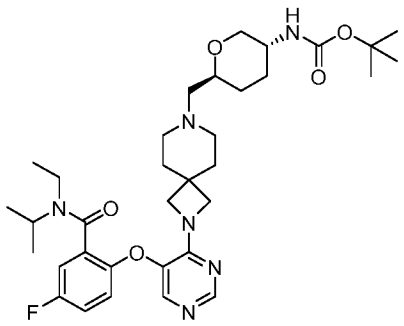


В трехгорлой сухой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота трет-бутил-2-(5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2,7 г, 4,98 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтаноле (27 мл). К данному раствору TMS-Cl (2,230 мл, 17,45 ммоль) добавляли по каплям при 10 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 1 ч растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток совместно отгоняли с этилацетатом (2 x 20 мл). Полученный остаток растирали с гексаном и сушили под вакуумом с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорида (2,5 г, выход 99,0%) в виде светло-коричневого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,05 (шир. с, 2H), 8,62 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,36-7,32 (м, 3H), 4,04-3,84 (м, 4H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 1,98 (т, J = 9,20 Гц, 4H), 1,43 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 6,80 Гц, 3H), 1,11 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 0,95 (д, J = 6,40 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt = 0,94 мин, 442,2 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 4. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид, гидрохлорид

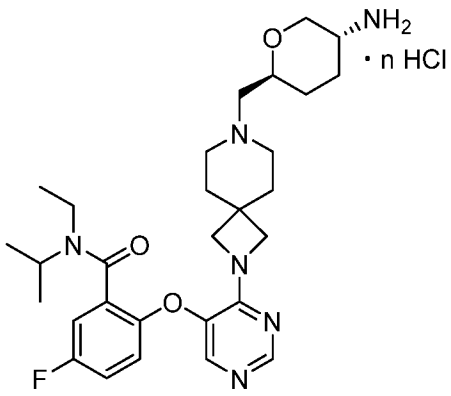


Стадия 1. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



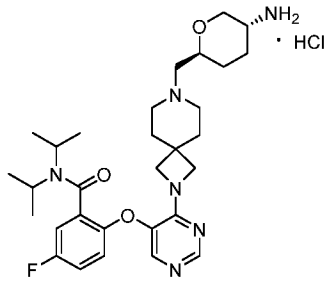
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид, бис-тозилатную соль (1,3 г, 1,68 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидиноне (5 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (0,93 г, 6,74 ммоль), KI (0,308 г, 1,853 ммоль) и ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,649 г, 1,68 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 17 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 25 °C и гасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта (1,2 г). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагель размером 100-200 меш и элюируя метанолом в ДХМ (желаемый продукт элюировали в 4-5% метанола в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (650 мг, выход 59,7%) в виде светло-коричневого сиропа: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,27-8,26 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,74 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 3,85-3,73 (м, 6H), 3,43-3,21 (м, 4H), 2,95-2,88 (м, 1H), 2,28-2,18 (м, 6H), 1,84-1,81 (м, 1H), 1,65 (т, J = 8,00 Гц, 4H), 1,37 (с, 9H), 1,26-1,16 (м, 4H), 1,01-0,98 (м, 7H); ЖХМС (Способ B): Rt. 1,49 мин, 641,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид, гидрохлорид

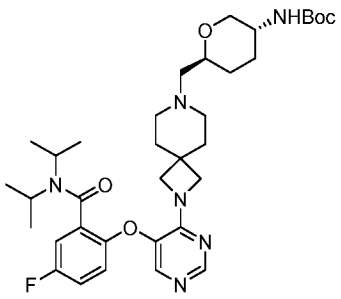


В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (300 мг, 0,468 ммоль) в трифторэтаноле (2 мл). Полученную смесь охлаждали до 10 °C и добавляли хлортриметилсилан (153 мг, 1,40 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 26 °C в течение 2,5 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). После полного расходования исходного материала реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт перемешивали с этилацетатом (10 мл), фильтровали через воронку Бюхнера и промывали этилацетатом (5 мл). Полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорида (230 мг, выход 90,0%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ЖХМС (Способ B): Rt = 0,321 мин, 541,40 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 5. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид, гидрохлорид

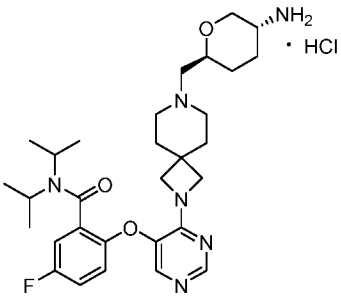


Стадия 1. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорид (2,5 г, 5,23 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидиноне (5 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (2,89 г, 20,92 ммоль), KI (0,868 г, 5,23 ммоль) и ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (2,419 г, 6,28 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 12 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершении реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (500 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя 100-200 силикагеля и, элюируя метанолом в ДХМ (желаемый продукт элюировали при 8-9% метанола в ДХМ). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (3,5 г, выход 73,6%) в виде светло-коричневого сиропа: ЖХМС (Способ A): Rt = 2,08 мин, 655,8 $(M+H)^+$.

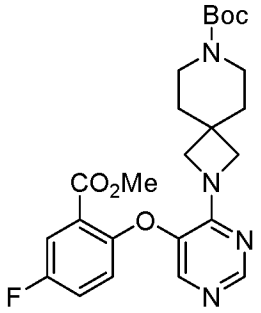
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид, гидрохлорид



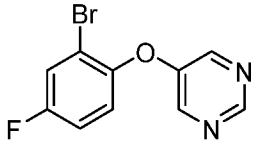
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-

2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (3,5 г, 5,34 ммоль) растворяли в 2,2,2 трифторэтаноле (35 мл). Полученный раствор охлаждали до 10 °C и к нему добавляли TMS-Cl (2,391 мл, 18,71 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение перемешивали с этилацетатом (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом (5 мл) и сушили под вакуумом с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорида (2,9 г, выход 75,0%) в виде светло-розового твердого вещества: ЖХМС (Способ А): Rt = 1,76 мин, 555,2 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 6. трет-Бутил-2-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



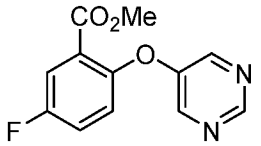
Стадия 1. 5-(2-Бром-4-фторфенокси)пиримидин



К смеси 2-бром-4-фторфенола (350 г, 1,83 моль, 1,00 экв.) в DMA (2,10 л) добавляли Cs_2CO_3 (776 г, 2,38 моль, 1,30 экв.) и 5-бромпиримидин (335 г, 2,11 моль, 1,15 экв.) при 25 °C в атмосфере азота. Смесь при перемешивании при 140 °C в течение 64 часов в атмосфере азота. ЖХМС_IPC показала, что большая часть исходного материала была израсходована. Реакционную смесь охлаждали до 20~25 °C. Множественные реакции (1 x 300 г и 8 x 350 г) объединяли и обрабатывали вместе. Объединенную смесь выливали в воду (61,4 л) и экстрагировали МТБЭ (18,6 л x 3). Объединенный органический слой промывали раствором гидроксида натрия (15,4 л, 2 N), раствором лимонной кислоты (15,4 л, 0,50 М) и раствором гидрокарбоната натрия (15,4 л, 5%), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш,

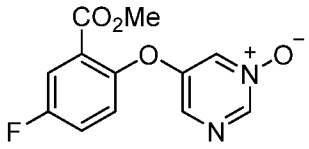
петролейный эфир/этилацетат = 50/1, 10/1, ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1, Rf (продукт = 0,3)) с получением 5-(2-бром-4-фторфенокси)пиримидина (2,00 кг, 4,79 моль, выход 29,5%, чистота 64,5%) в виде желтого масла, и неочищенного 5-(2-бром-4-фторфенокси)пиримидина (1,10 кг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,98 (д, 1H, J = 2,4 Гц), 8,55 (с, 2H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,44-7,36(м, 2H).

Стадия 2. Метил-5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоат



К раствору 5-(2-бром-4-фторфенокси)пиримидина (100, 372 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (700 мл) добавляли TEA (188 г, 1,86 моль, 259 мл, 5,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (9,11 г, 11,2 ммоль, 0,03 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и трижды продували CO. Смесь перемешивали в атмосфере CO (40 фунтов на кв. дюйм) при 80 °C в течение 48 часов. ЖХМС_IPC проиллюстрировала, что исходный материал был израсходован полностью. Реакционную смесь охлаждали до 20~25 °C. Пятнадцать реакций (15 x 100 г) объединяли и фильтровали через слой целита® для удаления палладиевого катализатора. Слой целита® промывали метанолом (200 мл, 200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 8/1, ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1, Rf (продукт) = 0,3)) с получением метил-5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоата (427 г, 1,54 моль, выход 43,0%, чистота 89,7%) в виде светло-желтого твердого вещества, и неочищенного метил-5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоата (500 г, выход 37,3%, чистота 66,5%): ^{1}H ЯМР (400 МГц $CDCl_3$) δ 8,96 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 7,73 (дд, J = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 4,4, 8,8 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H).

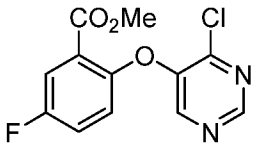
Стадия 3. 5-(4-Фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-1-оксид



К раствору метил-5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоата (190 г, 765 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,90 L) добавляли UHP (144 г, 1,53 моль, 2,00 экв.) и TFAA (322 г, 1,53 моль, 213 мл, 2,00 экв.) в атмосфере N_2 при 0~10 °C. Смесь при перемешивании при 0~10 °C в течение 1 часа. ЖХМС_IPC проиллюстрировала, что исходный материал был израсходован полностью. Реакционную смесь гасили добавлением 5% $NaHCO_3$ (950 мл), поддерживая температуру ниже 10 °C. Две реакции (2 x 190 г) объединили. Продукт экстрагировали ДХМ

(2 x 1,90 л). Органический слой промывали 5% $NaHCO_3$ (2 x 1,90 л). Органический слой обрабатывали 5% $NaHCO_3$ (2,30 л) и 1М раствором Na_2S2O_3 (1,90 л) и перемешивали в течение 15 мин при 20 °С. Органический слой отделяли, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45 °С с получением остатка. Объединяли три реакции (1 x 200 г и 2 x 190 г). Неочищенный продукт растирали с н-гептаном (8,0 л)) и перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. Смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали н-гептаном (800 мл) и сушили под вакуумом с получением 5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-1-оксида (552 г, 1,89 моль, выход 80,7%, чистота 90,3%) в виде белого твердого вещества: ^{1}Н ЯМР (400 МГц ДМСО-d_6) δ 8,86 (с, 1Н), 8,44 (т, J = 1,60 Гц, 1Н), 8,01 (д, J = 2,40 Гц, 1Н), 7,74 (дд, J = 3,6, 9,2 Гц, 1Н), 7,62-7,61 (м, 1Н), 7,52-7,50 (м, 1Н), 3,76 (с, 3Н).

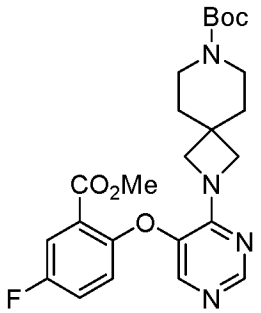
Стадия 4. Метил-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат



К раствору 5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-1-оксида (268 г, 1,01 моль, 1,00 экв.) в EtOAc (2,70 л) добавляли DIPEA (655 г, 5,07 моль, 883 мл, 5,00 экв.) в атмосфере N_2 при -5 °С. $POCl_3$ (187 г, 1,22 моль, 113 мл, 1,2 экв.) добавляли к реакционной смеси в атмосфере N_2 при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20~25 °С в течение 1,5 часов в атмосфере N_2. ЖХМС_IPC проиллюстрировала, что исходный материал был израсходован полностью. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 45 °С с получением неочищенного продукта (834 г). Множественные реакции (54,0 г неочищенного продукта из 2 x 9,5 г; 300 г неочищенного продукта из 1 x 100 г; 12,0 г неочищенного продукта из 1 x 4,00 г; 1,30 кг неочищенного продукта из 2 x 224 г; 834 г неочищенного продукта из 1 x 268 г) объединяли и очищали вместе. Неочищенный продукт (2,5 кг) очищали через слой диоксида кремния, а слой диоксида кремния элюировали предварительно смешанным раствором (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (575 г). Неочищенный продукт (575 г) растирали с н-гептаном/ этилацетатом (2/1, 3 об.) и перемешивали при 25 °С в течение 12 часов с получением желтой суспензии. Смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали н-гептаном/ этилацетатом (2/1, 0,2 об.) и сушили под вакуумом с получением метил-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата (415 г, 1,45 моль, выход 45,7%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества: ^{1}Н ЯМР (400 МГц $CDCl_3$) δ 8,72 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,76 (дд, J = 3,20, 8,40 Гц, 1Н), 7,34-7,31 (м, 1Н), 7,15-7,11 (м, 1Н), 3,82 (с, 3Н).

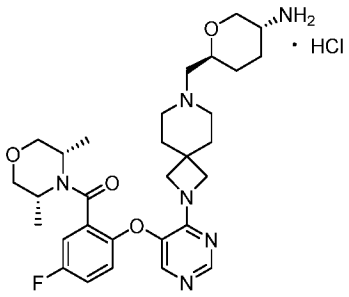
Стадия 5. трет-Бутил-2-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-4-

ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

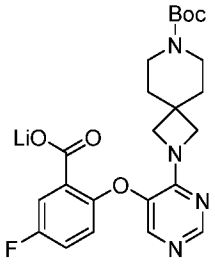


К смеси метил-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата (80,0 г, 283 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (800 мл) добавляли TEA (85,9 г, 849 ммоль, 118 мл, 3,00 экв.) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (89,2 г, 340 ммоль, 1,20 экв., HCl) при 25 °C в атмосфере азота. Смесь при перемешивании при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере азота. ВЭЖХ_IPC и ЖХМС_IPC проиллюстрировали, что исходный материал был израсходован полностью. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и концентрировали в вакууме при 50 °C. Множественные реакции (10,0 г неочищенного продукта из 1 x 5,00 г; 80,0 г неочищенного продукта из 2 x 20,0 г; неочищенного продукта из 2 x 80,0 г) объединяли. Неочищенный продукт (410 г) растирали с н-гептаном (600 мл) и перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали н-гептаном (60,0 мл) и сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта (330 г). Неочищенный продукт (330 г) растирали с водой (3,30 л) и перемешивали при 25 °C в течение 12 часов для удаления остаточного TEA.HCl. Смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали водой (300 мл) и сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта (300 г). Неочищенный продукт (300 г) растворяли в дихлорметане (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (265 г, 558 ммоль, выход 76,9%, чистота 99,5%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 1H), 3,91 (с, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,26 (с, 4H), 1,66 (т, J = 5,20 Гц, 4H), 1,38 (с, 9H).

Промежуточное соединение 7. (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид

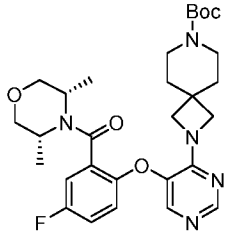


Стадия 1. 2-((4-(7-(Трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития



В трехгорлой реакционной колбе емкостью 250 мл добавляли трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (20 г, 42,3 ммоль) в MeOH (50 мл) и ТГФ (50 мл). К данной реакционной смеси добавляли раствор LiOH (1,216 г, 50,8 ммоль) в воде (25 мл) при 25 °С, а реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (20% MeOH в ДХМ). После полного израсходования сложного эфира реакционную смесь концентрировали досуха на роторном испарителе. Остаток подвергли азеотропной перегонке с толуолом (3 х 25 мл) для удаления следов воды и сушили под вакуумом с получением желаемого 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (19,5 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,12 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 3,20, 9,20 Гц, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 4,01-4,00 (м, 4H), 3,29 (шир. с, 4H), 1,67 (т, J = 5,60 Гц, 4H), 1,40 (с, 9H); ЖХМС (Способ В): Rt = 1,4 мин, 459,2 $(M+H)^+$.

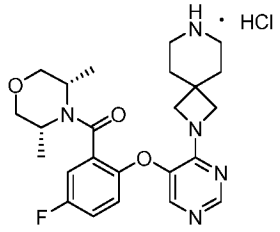
Стадия 2. трет-Бутил-2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В трехгорлой реакционной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (2,5 г, 5,38 ммоль) в ДМФА (10 мл). К полученному раствору добавляли

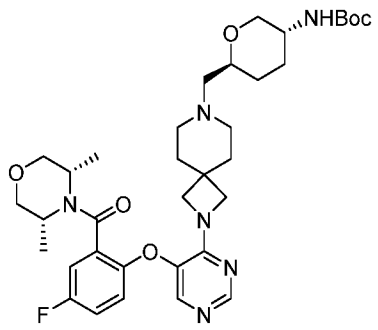
HATU (3,07 г, 8,07 ммоль) и DIPEA (3,13 г, 24,22 ммоль). После этого (3S,5R)-3,5-диметилморфолина гидрохлорид (1,224 г, 8,07 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 x 100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,9 г, выход 70,8%) в виде желтого смолистого твердого вещества: ЖХМС (Способ B): Rt = 1,48 мин, 556,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3. (2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанон, гидрохлорид



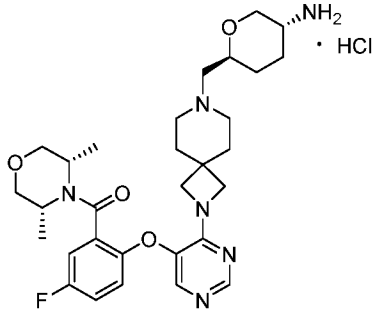
В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота трет-бутил-2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2,9 г, 5,22 ммоль) добавляли к диоксану (10 мл). К полученному раствору добавляли 4M HCl в диоксане (7,83 мл, 31,3 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали досуха на роторном испарителе с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток растирали с этилацетатом. Надосадочный слой декантировали, а оставшееся твердое вещество сушили под вакуумом с получением (2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорида (2,5 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (Способ A): Rt = 1,23 мин, 456,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4. трет-Бутил((3S,6R)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-тиран-3-ил)карбамат



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота (2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (2,5 г, 5,08 ммоль), K_2CO_3 (2,81 г, 20,33 ммоль) и KI (0,844 г, 5,08 ммоль) суспендировали в NMP (10 мл). К данной суспензии добавляли ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (1,959 г, 5,08 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 75 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Isolera), элюируя метанолом в ДХМ (желаемый продукт элюировали в 0-6%). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3S,6R)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (2,0 г, выход 58,82%) в виде желтого смолистого твердого вещества: ЖХМС (Способ B): Rt = 1,14 мин, 669,4 $(M+H)^+$.

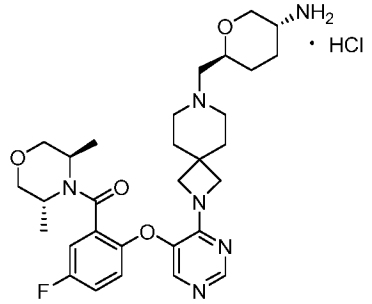
Стадия 5. (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазастиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид



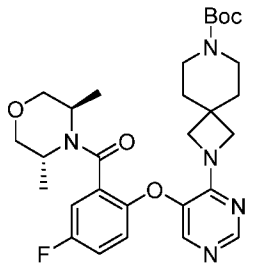
В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота трет-

бутил((3S,6R)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (2,5 г, 3,74 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтаноле (25 мл). К данному раствору добавляли TMS-Cl (1,911 мл, 14,95 ммоль) при 10 °C. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток растирали с этилацетатом. Надосадочный слой декантировали, а оставшееся твердое вещество сушили под вакуумом с получением (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорида (2,5 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (Способ A): Rt = 1,28 мин, 569,2 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 8. (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид



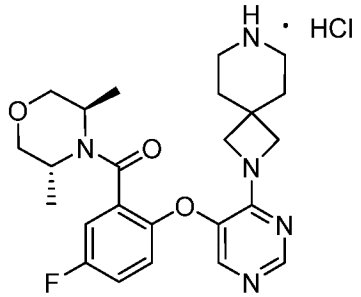
Стадия 1. трет-Бутил-2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (4 г, 8,61 ммоль), HATU (4,91 г, 12,92 ммоль) и DIPEA (5,01 г, 38,8 ммоль) к ДМФА (40 мл). К данному раствору добавляли (3R,5R)-3,5-диметилморфолина гидрохлорид (1,959 г, 12,92 ммоль) при 25 °C, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10%

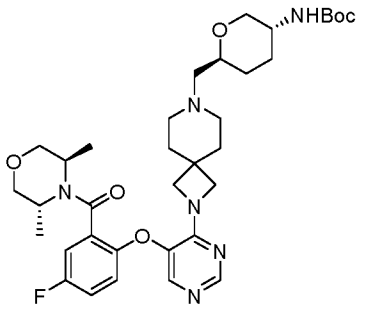
MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,4 г, выход 74,5%) в виде желтого смолистого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 4,04-3,89 (м, 8H), 3,30 (шир. с, 4H), 2,90-2,74 (м, 2H), 1,65 (т, J = 5,20 Гц, 4H), 1,39 (с, 9H), 1,28-1,16 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt = 1,59 мин, 556,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2. (2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанон, гидрохлорид



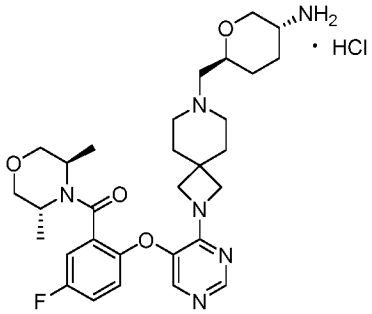
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота трет-бутил-2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4,4 г, 7,92 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл). К данному раствору медленно добавляли соляную кислоту (4М в диоксане, 19,80 мл, 79 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали досуха на роторном испарителе. Полученное липкое твердое вещество дважды растирали этилацетатом. Надосадочный слой декантировали, а полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением (2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорида (3,8 г, выход 73,6%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (Способ A): Rt = 1,17 мин, 456,2 $(M+H)^+$

Стадия 3. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота (2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (3,8 г, 7,72 ммоль), K_2CO_3 (4,27 г, 30,9 ммоль) и KI (1,282 г, 7,72 ммоль) суспендировали NMP (25 мл). К данной суспензии добавляли ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (2,98 г, 7,72 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 75 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3 x 150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Isolera), используя метанол в ДХМ (желаемый продукт элюировали в 0-6% MeOH в ДХМ). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (4,1 г, выход 66%) в виде желтого смолистого твердого вещества: ЖХМС (Способ B): Rt = 1,15 мин, 669,4 $(M+1)^+$.

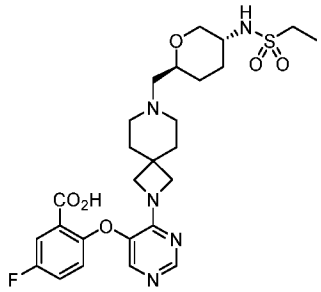
Стадия 4. (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид



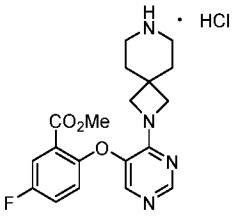
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамат (4 г, 5,98 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтаноле (30 мл). К данному раствору TMS-Cl (7,64 мл, 59,8 ммоль) медленно добавляли при 25 °С, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °С в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% МеОН в ДХМ). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали досуха на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток растирали с этилацетатом. Надосадочный слой декантировали, а оставшееся твердое вещество сушили под вакуумом с получением (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорида (3,1 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (Способ А): Rt = 1,28 мин, 569,3 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 9. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойная кислота



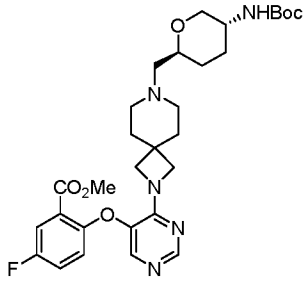
Стадия 1. Метил-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата, гидрохлорид



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 500 мл в атмосфере азота загружали трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (25 г, 52,9 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (200 мл). К данному раствору по каплям добавляли TMS-Cl (20,29 мл, 159 ммоль) при 10 °С. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч при 25 °С, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% МеОН в ДХМ). Через 1 ч растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток совместно отгоняли с этилацетатом (2 х 100 мл). Полученный остаток растирали с гексаном с получением метил-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата, гидрохлорида (20,1 г,

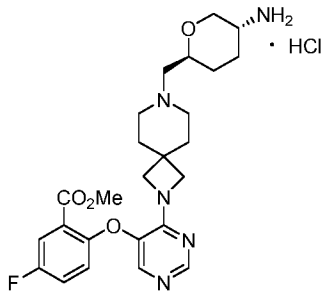
выход 93%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,17 (шир. с, 2H), 8,62 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 4,29-3,84 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,04 (с, 4H), 2,02 (т, J = 5,20 Гц, 4H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,33 мин, 373,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2. Метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат



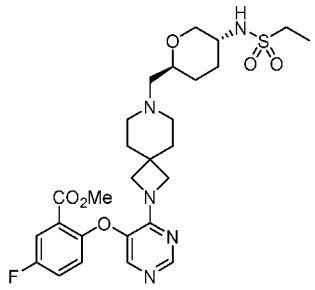
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота метил-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата, гидрохлорид (5 г, 12,23 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидиноне (50 мл). К данному раствору K_2CO_3 (6,76 г, 48,9 ммоль), KI (2,233 г, 13,45 ммоль) и ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (5,66 г, 14,68 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 12 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя 100-200 силикагель, элюируя метанолом в ДХМ (желаемый продукт элюировали при 4% метанола в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата (5 г, выход 59,1%) в виде светло-коричневого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,28 (с, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 6,74 (д, J = 7,60 Гц, 1H), 3,86-3,73 (м, 8H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,93-2,88 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 3H), 2,20-2,16 (м, 3H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,68-1,64 (м, 5H), 1,37 (с, 9H), 1,33-1,22 (м, 2H); ЖХМС (Способ B): Rt = 1,10 мин, 586,4 $(M+H)^+$.

Стадия 3. Метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат, гидрохлорид



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 500 мл в атмосфере азота загружали метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат (5 г, 8,54 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (50 мл). К данному раствору TMS-Cl (3,27 мл, 25,6 ммоль) добавляли по каплям при 10 °C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч при 25 °C, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 1 ч растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток совместно отгоняли с этилацетатом (2 x 50 мл). Полученный остаток растирали с гексаном и сушили с получением метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата, гидрохлорида (4,2 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ЖХМС (Способ А): Rt = 1,290 мин, 486,2 $(M+H)^+$.

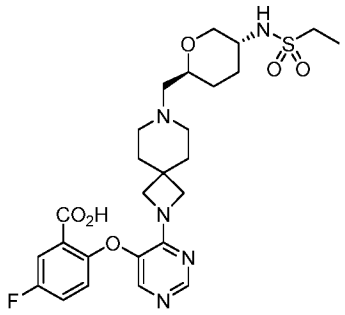
Стадия 4. Метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата, гидрохлорид (4,2 г, 8,65 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и охлаждали до 0 °C. К данному раствору добавляли TEA (12,16 мл, 86 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. После этого медленно добавляли этансульфонилхлорид (4,12 мл, 43,2 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % метанола в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Органический слой промывали насыщенным водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевым раствором (2 x 10 мл). Объединенный органический слой

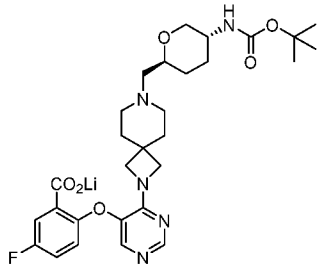
сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя 100-200 силикагеля и, элюируя метанолом в ДХМ (желаемый продукт элюировали при 5% метанола в ДХМ). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата (3,8 г, выход 64,6 %) в виде желтого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,28 (с, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,11-7,09 (м, 2H), 3,86-3,80 (м, 7H), 3,09-2,98 (м, 6H), 2,29-2,21 (м, 5H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,74-1,69 (м, 5H), 1,43-1,24 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,20 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt = 0,889 мин, 578,3 $(M+H)^+$.

Стадия 5. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойная кислота



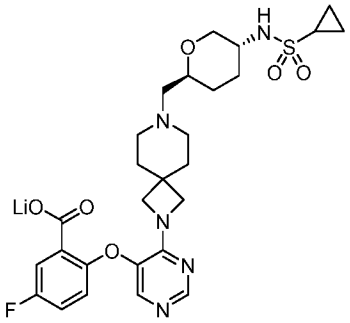
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат (3,8 г, 6,58 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл), MeOH (16,00 мл) и H_2O (4 мл). К полученному раствору добавляли LiOH (0,315 г, 13,16 ммоль) при 25 °C, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % MeOH в ДХМ). Через 16 ч растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток отгоняли с этилацетатом (2 x 25 мл) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойной кислоты (3,5 г, выход 92%) в виде светло-коричневого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,12 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 3,20, 8,80 Гц, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 4H), 3,66 (д, J = 5,20 Гц, 1H), 3,26-3,17 (м, 3H), 2,85 (д, J = 6,40 Гц, 2H), 2,57-2,51 (м, 2H), 2,36-2,26 (м, 5H), 1,82-1,79 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 5H), 1,24-0,14 (м, 3H), 1,06 (т, J = 2,40 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,05 мин, 564,2 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 10. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития

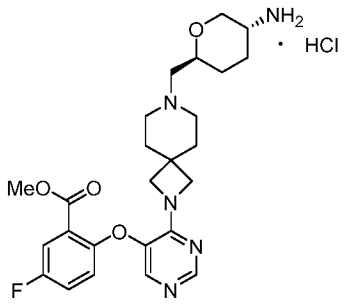


В трехгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат (4,0 г, 6,83 ммоль) растворяли в ТГФ (28 мл), MeOH (8 мл) и воде (4 мл). К полученной смеси добавляли LiOH (0,196 г, 8,20 ммоль) при 25 °C, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % MeOH в ДХМ). Растворитель полностью упаривали на роторном испарителе с получением неочищенной массы, которую совместно отгоняли с этилацетатом (2 x 25 мл), с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (3,8 г, 87%) в виде желтого твердого вещества): ЖХМС: (Способ C) Rt. 1,354 мин, 572,4 $(M+H)^+$. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 11. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития

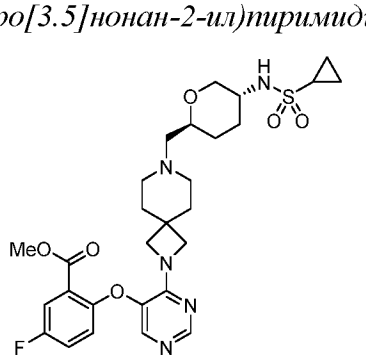


Стадия 1. Метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат, гидрохлорид



В высушенной одногорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат (1,49 г, 2,188 ммоль) к трифторэтанолу (8 мл). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0 °C и к ней добавляли TMS-Cl (1,11 мл, 8,75 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1,5 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в дихлорметане). Через 1,5 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт совместно отгоняли с этилацетатом с получением метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата, гидрохлорида (1,5 г, 1,695 ммоль, выход 77%) в виде светло-коричневого полутвердого вещества: ЖХМС (Способ C): Rt = 1,462 мин, m/z: 486,2 $(M+H)^+$. Это использовали в таком виде на следующей стадии без дальнейшей очистки.

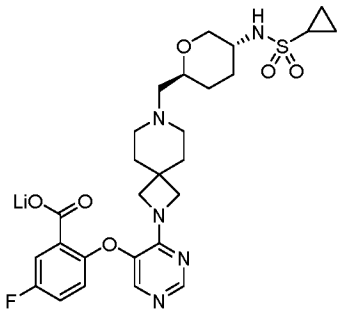
Стадия 2. Метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата, гидрохлорид (1,5 г, 2,87 ммоль)) растворяли в ДХМ (30 мл), а полученный раствор охлаждали до 0 °C. Триэтиламин (4,01 мл, 28,7 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 0 °C в течение 5 мин. После этого добавляли циклопропансульфонилхлорид (0,585 мл, 5,75 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при 26 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в дихлорметане). Через 16 ч реакционную смесь

концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата (0,06 г, 0,097 ммоль, выход 3,36%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ЖХМС (Способ С): Rt = 1,685 мин, m/z: 590,4 $(M+H)^+$.

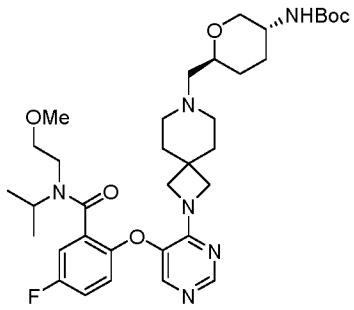
Стадия 3. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат (0,06 г, 0,102 ммоль) растворяли в ТГФ (2,67 мл), метаноле (2 мл) и воде (0,667 мл). К данной реакционной смеси добавляли гидроксид лития (9,75 мг, 0,407 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе (температура бани 45 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (0,066 г, 0,107 ммоль, выход 105%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХМС (Способ С): Rt = 1,33 мин, m/z: 576,5 $(M+H)^+$. Это использовали в таком виде на следующей стадии без очистки.

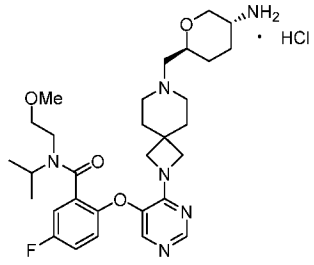
Промежуточное соединение 12. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамид, гидрохлорид

Стадия 1. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2-метоксиэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамат



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (1,0 г, 1,749 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл). К данному раствору добавляли TEA (0,975 мл, 7,00 ммоль), HATU (0,998 г, 2,62 ммоль) и N-(2-метоксиэтил)пропан-2-амин (0,246 г, 2,099 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 19 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в дихлорметане). Через 19 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2-метоксиэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (1,1 г, 1,185 ммоль, выход 67,8%) в виде маслянистой массы: ЖХМС (Способ C): Rt = 2,085 мин, m/z: 671,2 $(M+H)^+$. Это использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

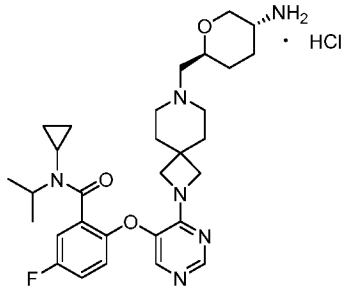
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамид, гидрохлорид



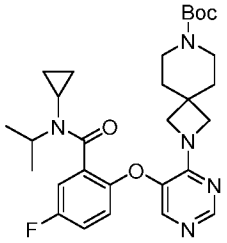
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2-метоксиэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (1,1 г, 1,640 ммоль) растворяли в 2,2,2 трифторэтаноле (10 мл). Полученный раствор охлаждали до 0 °C и к нему добавляли TMS-Cl (0,734 мл, 5,74 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч,

за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в дихлорметане). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт совместно перегоняли с этилацетатом (2 х 15 мл) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамида, гидрохлорида (0,98 г, 1,437 ммоль, выход 88%) в виде светло-коричневого твердого вещества: ЖХМС (Способ В): Rt = 0,291 мин, m/z: 571,4 $(M+H)^+$. Это использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 13. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамид, гидрохлорид



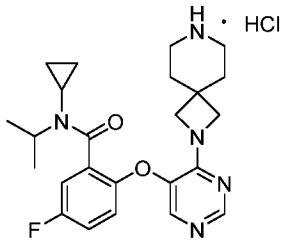
Стадия 1. трет-Бутил-2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (2,5 г, 5,45 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (25 мл). К данной реакционной смеси добавляли N-изопропилциклопропанамин (0,649 г, 6,54 ммоль), HATU (3,11 г, 8,18 ммоль) и TEA (3,04 мл, 21,81 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °С в течение 19 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (250 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 х 100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С). Неочищенный трет-бутил-2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-

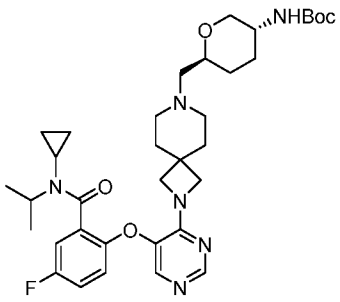
диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2,65 г, 86%) получали в виде желтого масла: ЖХМС: (Способ С) 540,6 (М+1), Rt. 2,016 мин, 95,32% (Макс.). Данный неочищенный материал дополнительно не очищали и использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамид, гидрохлорид



В сухую двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота загружали трет-бутил-2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2,6 г, 4,82 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (26 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли TMS-Cl (2,155 мл, 16,86 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 25 °С в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% МеОН в ДХМ). Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток совместно отгоняли с этилацетатом (2 х 20 мл) с последующим промыванием гексаном с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорида в виде светло-коричневого твердого вещества (2,2 г, 83,0%): ЖХМС: (Способ С) 440,3 (М+1), Rt. 1,345 мин, 86,42% (Макс.).

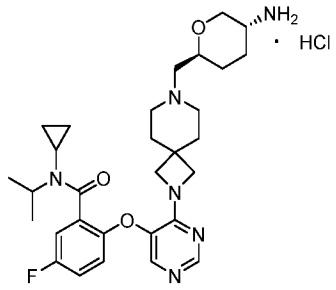
Стадия 3. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамат



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (2,1 г, 4,41 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (20 мл). К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (2,439 г, 17,65 ммоль), KI (0,806 г, 4,85 ммоль) и ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (2,041 г, 5,29 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота. Полученную

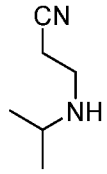
массу нагревали при 70 °С в течение 10 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и гасили водой (500 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом колоночной хроматографии (Isolera), используя силикагель 100-200 и, элюируя метанолом в ДХМ (желаемый продукт элюировали при 5% метанола в ДХМ). трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (2,1 г, 58,5%) получали в виде желтого сиропа: ЖХМС: (Способ С) 653,7 (M+1), Rt. 1,717 мин, 80,26% (Макс.).

Стадия 4. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамид, гидрохлорид



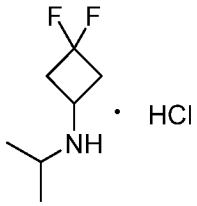
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота загружали трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (2,0 г, 3,06 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (20 мл). TMS-Cl (1,371 мл, 10,72 ммоль) добавляли по каплям при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали в течение 25 °С в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% MeOH в ДХМ). Растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток совместно отгоняли с этилацетатом (2 x 20 мл) с последовательной промывкой этилацетатом с получением ((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорида (1,9 г, выход 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества: ЖХМС: (Способ С) 553,3 (M+1), Rt. 1,450 мин, 85,59% (Макс.).

Промежуточное соединение 14. 3-(Изопропиламино)пропаннитрил



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота пропан-2-амин (2,65 г, 44,8 ммоль) и K_2CO_3 (6,19 г, 44,8 ммоль) объединяли в ДМФА (10 мл). 3-Бромпропаннитрил (2,0 г, 14,93 ммоль) медленно добавляли к суспензии при 25 °C, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (1:1 этилацетат/петролейный эфир). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением 3-(изопропиламино)пропаннитрила (820 мг, выход 49%) в виде бледно-желтого масла: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,00-2,83 (м, 3H), 2,53 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 1,09 (д, J = 6,3 Гц, 6H). Это использовали в таком виде на следующей стадии без дальнейшей очистки.

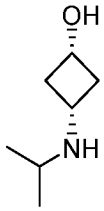
Промежуточное соединение 15. 3,3-Дифтор-N-изопропилциклобутан-1-амин



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота, 3,3-дифторциклобутан-1-амина гидрохлорид (500 мг, 2,69 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К данному раствору добавляли ацетон (680 мг, 11,70 ммоль) и уксусную кислоту (0,172 мл, 2,93 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 минут. После этого добавляли цианоборгидрид натрия (460 мг, 7,31 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (420 мг, 2,93 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через целит® и промывали дихлорметаном. Объединенный фильтрат разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного 3,3-дифтор-N-изопропилциклобутан-1-амина (500 мг, выход 92%) в виде светло-желтого масла: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*$_6$): δ 3,66-3,44 (м, 1H), 3,16-2,96 (м, 1H), 2,96-2,78 (м, 2H), 2,66-2,54 (м, 2H), 1,10 (шир. д, J = 6,1 Гц, 6H). Это использовали в таком виде на следующей стадии без

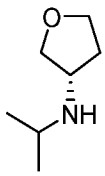
дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 16. (1s,3s)-3-(Изопропиламино)циклобутан-1-ол



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота (1s,3s)-3-аминоциклобутан-1-ола гидрохлорид (0,25 г, 2,023 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К данному раствору добавляли ацетон (0,599 мл, 8,09 ммоль) и уксусную кислоту (0,121 г, 2,023 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 10 минут. Через 10 минут добавляли цианоборгидрид натрия (0,318 г, 5,06 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (0,25 г), а реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч, а затем при 25 °C в течение 16 ч. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Этилацетат добавляли к остатку, перемешивали в течение 5 мин, и фильтровали через целит®, а фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (ELSD) с получением (1s,3s)-3-(изопропиламино)циклобутан-1-ола (0,198 г, 1,532 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного смолистого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 5,37-4,86 (м, 1H), 3,80 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,01-2,79 (м, 2H), 2,49-2,44 (м, 2H), 1,66 (дк, J = 2,8, 8,4 Гц, 2H), 1,02 (д, J = 6,4 Гц, 6H); ЖХМС (Способ C): Rt = 0,4 мин, m/z: 130,2 $(M+H)^+$.

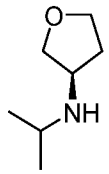
Промежуточное соединение 17. (S)-N-Изопропилтетрагидрофуран-3-амин



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота (S)-тетрагидрофуран-3-амин (0,25 г, 2,87 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). К данному раствору добавляли ацетон (0,421 мл, 5,74 ммоль) и AcOH (0,172 г, 2,87 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 10 минут, а затем добавляли $NaCNBH_4$ (0,451 г, 7,17 ммоль) и молекулярные сита 4A (0,1 г, 5,61 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через

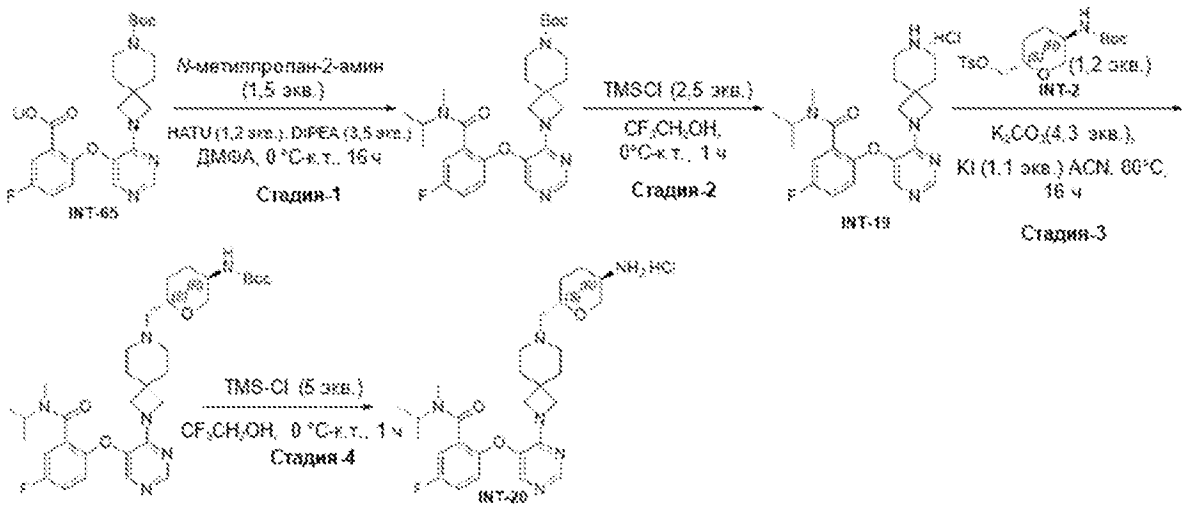
слой целита® и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой. Органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением (S)-N-изопропилтетрагидро-фуран-3-амина (0,21 г, выход 56,6%) в виде белого полутвердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 3,76-3,71 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,38-3,25 (м, 2H), 2,76-2,71 (м, 1H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,60-1,57 (м, 1H), 0,99-0,95 (м, 6H).

Промежуточное соединение 18. (R)-N-Изопропилтетрагидрофуран-3-амин

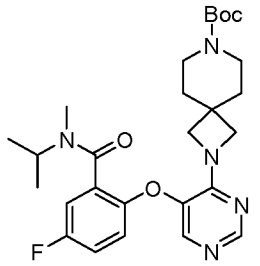


В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота (R)-тетрагидрофуран-3-амин (0,5 г, 5,74 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). К данной реакционной смеси ацетона (1,587 мл, 22,96 ммоль) и AcOH (0,034 мл, 5,74 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 10 минут, а затем добавляли $NaCNBH_4$ (1,058 г, 16,84 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (2,5 г, 5,61 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита® и промывали ДХМ. Фильтрат разбавляли и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного продукта, (R)-N-изопропилтетрагидрофуран-3-амина (2,65 г, 80%), в виде светло-желтого масла: ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 3,69-3,79 (м, 2 H) 3,58-3,68 (м, 1 H) 3,32-3,45 (м, 3 H) 2,71-2,83 (м, 1 H) 1,92-2,04 (м, 1 H) 1,54-1,65 (м, 1 H) 0,91-1,04 (м, 6 H).

Промежуточное соединение 19. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорид и промежуточное соединение 20: 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорид

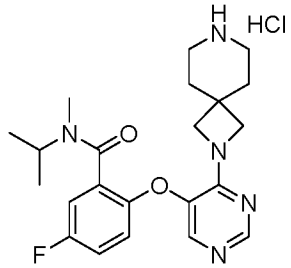


Стадия 1. трет-Бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



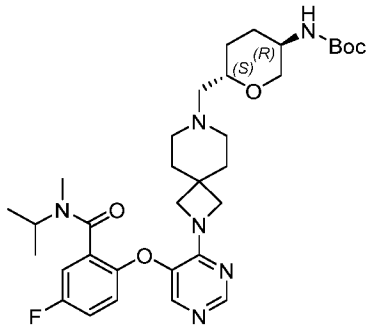
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (5 г, 10,77 ммоль) в ДМФА (50 мл) с последующим добавлением DIPEA (6,72 мл, 37,7 ммоль), HATU (4,91 г, 12,92 ммоль) и N-метилпропан-2-амина (1,181 г, 16,15 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в ДХМ в виде элюента с получением трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,21 г, выход 55,4%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,23 (м, 1H), 7,80 - 7,66 (м, 1H), 7,33 - 7,21 (м, 2H), 7,11 - 6,98 (м, 1H), 3,94 - 3,78 (м, 5H), 3,31 - 3,20 (м, 3H), 3,27 - 3,26 (м, 4H), 1,73 - 1,54 (м, 4H), 1,39 (д, J = 1,00 Гц, 9H), 1,14 - 1,00 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,811 мин, m/z: 514,3 $[M+H]^+$, 95,46%.

Стадия 2. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 19)***



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (3,28 г, 6,39 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (30 мл). К данной реакционной смеси TMSCl (2,041 мл, 15,97 ммоль) добавляли при 0 °C, а полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершении реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорида (2,61 г, выход 90%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 0,945 мин, m/z: 414,4 $[M+H]^+$, 99,16%.

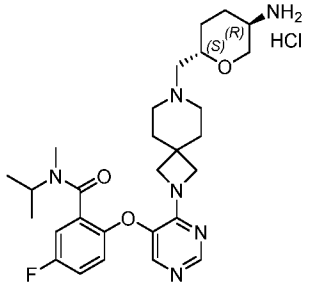
Стадия 3. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорид (1 г, 2,222 ммоль) к ACN (20 мл). К данной реакционной смеси K_2CO_3 (1,321 г, 9,56 ммоль), KI (0,406 г, 2,445 ммоль) и ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (1,028 г, 2,67 ммоль) добавляли при КТ в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 х

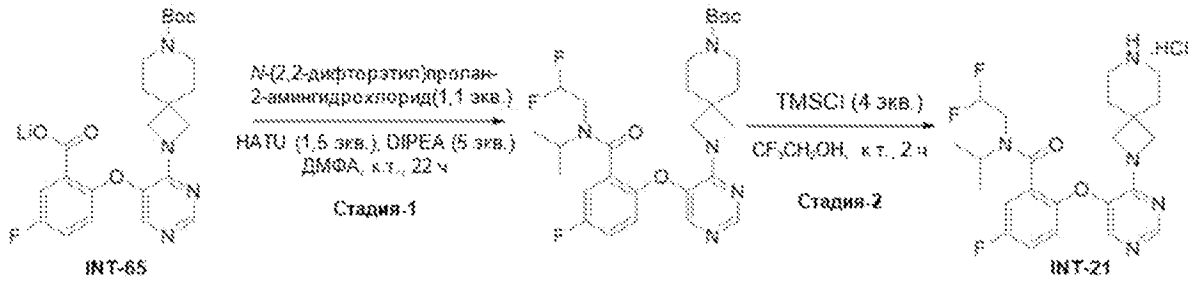
50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-15% MeOH в ДХМ в виде элюента , с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (900 мг, выход 63,3%) в виде смолистой жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,608 мин, m/z: 627,6 $[M+H]^+$, 97,96%.

Стадия 4. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 20)***

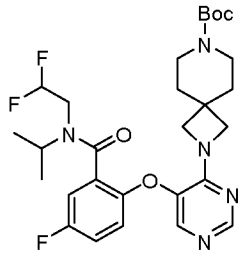


В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (900 мг, 1,436 ммоль) к 2,2,2-трифторэтанолу (5 мл). К данной реакционной смеси TMSCl (0,918 мл, 7,18 ммоль)) добавляли при 0 °C, а полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорида (795 мг, выход 97%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,327 мин, m/z: 527,4 $[M+H]^+$, 98,60%.

Промежуточное соединение 21. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид и Промежуточное соединение 22: 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид

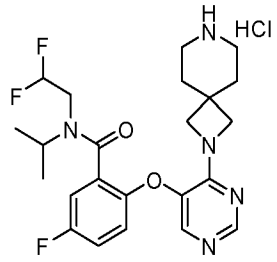


Стадия 1. трет-Бутил-2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



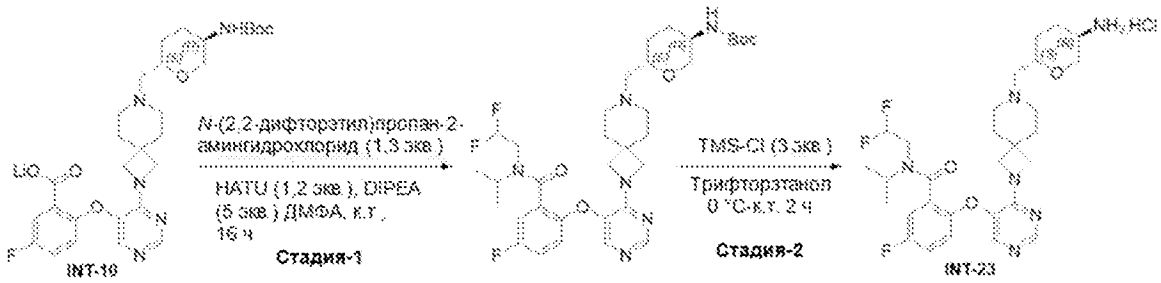
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (6,0 г, 12,92 ммоль) в ДМФА (60 мл). К данной реакционной смеси DIPEA (11,93 мл, 64,6 ммоль), HATU (7,37 г, 19,38 ммоль) и N-(2,2-дифторэтил)пропан-2-амина гидрохлорид (2,268 г, 14,21 ммоль) добавляли при 0 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 22 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (70% EtOAc в гексане). Через 22 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл) и разбавляли EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4, и фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали Biotage-isolera one, элюируя 70-80% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фтор фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (5,0 г, 64,2% выход) в виде жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 - 8,23 (м, 1H), 7,81 - 7,69 (м, 1H), 7,35 (дд, J = 8,25, 3,13 Гц, 1H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 9,07, 4,32 Гц, 1H), 6,37 - 6,01 (м, 1H), 3,94 - 3,65 (м, 7H), 3,29 - 3,20 (м, 4H), 1,71 - 1,56 (м, 4H), 1,39 (с, 9 H), 0,93 - 1,16 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,155 мин, m/z: 564,6 $[M+H]^+$, 93,48%.

Стадия 2. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 21)***

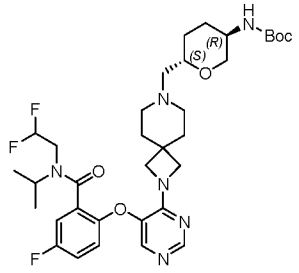


В высушенную трехгорлую реакционную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (5,0 г, 8,87 ммоль) в 2,2,2 трифторэтаноле (50 мл). К данной реакционной смеси добавляли TMSCl (4,54 мл, 35,5 ммоль) при 0 °C, а полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с EtOAc (30 мл), с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (4,5 г, выход 100%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 1,546 мин, m/z: 464,1 $[M+H]^+$, 98,50%.

Промежуточное соединение 23. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид



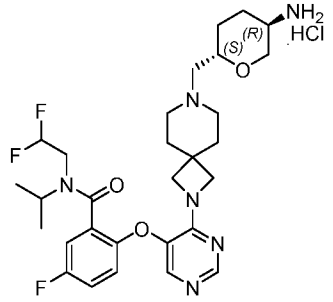
Стадия 1. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (4 г, 6,93 ммоль) добавляли в ДМФА (40 мл). К данной реакционной смеси добавляли DIPEA (6,05 мл, 34,6 ммоль), HATU (3,16 г, 8,31 ммоль) и N-(2,2-дифторэтил)пропан-2-амина гидрохлорид (1,437 г, 9,00 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота, а полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта (5,1 г, ЖХМС-77%) в виде жидкости. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя 0-10% MeOH в ДХМ в виде элюента. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (2,0863 г, выход 39,1%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 - 8,33 (м, 1H), 7,72 - 7,79 (м, 1H), 7,35 (дд, J = 8,13, 3,13 Гц, 1H), 7,24 - 7,32 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 9,07, 4,32 Гц, 1H), 6,76 (шир. д, J = 7,63 Гц, 1H), 5,99 - 6,39 (м, 1H), 3,65 - 3,94 (м, 8H), 3,17 (д, J = 3,00 Гц, 2H), 2,96 - 2,91 (м, 1H), 2,29 - 2,47 (м, 4H), 1,60 - 1,90 (м, 7H), 1,34 - 1,41 (м, 9H), 1,19 - 1,34 (м, 3H), 0,96 - 1,17 (м, 6H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,879 мин, m/z: 677,2 $[M+H]^+$, 88,16%.

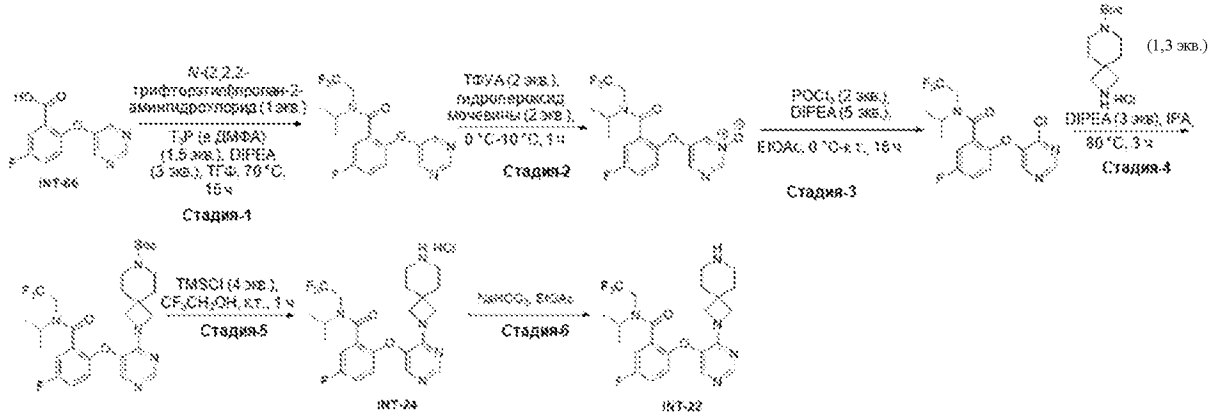
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 23)***



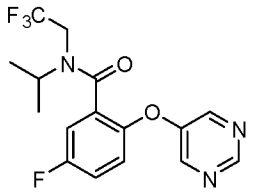
К перемешиваемому раствору трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (2 г, 2,96 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (15 мл), TMSCl (1,133 мл, 8,87 ммоль) добавляли при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. ТСХ показала полное потребление SM. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и совместно перегоняли с EtOAc с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-

ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (2,081 г, выход 102%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ C): Rt 1,519 мин, m/z: 577,2 $[M+H]^+$, 88,73%.

Промежуточное соединение 24. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорид



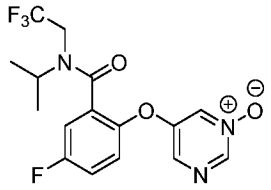
Стадия 1. 5-Фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойную кислоту (2,2 г, 9,39 ммоль) в ТГФ (20 мл). К данному раствору последовательно добавляли N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина гидрохлорида (1,668 г, 9,39 ммоль), ангидрид пропанфосфоновой кислоты (8,97 г, 14,09 ммоль, 50% в ДМФА) и DIPEA (5,06 мл, 28,2 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4 г неочищенного продукта в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 3% MeOH в ДХМ. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (2,2 г, 5,86 ммоль, выход 62,4%) в виде коричневой смолы. ЖХМС (Способ B): Rt 1,80 мин, m/z: 358,0

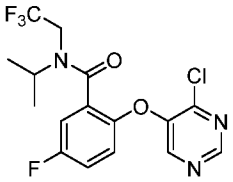
$[M+H]^+$, 52,87%.

Стадия 2. 5-(4-Фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси) пиримидин-1-оксид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси) N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (2 г, 5,60 ммоль) в ТГФ (3 мл), а раствор охлаждали до 0 °C. К данному раствору добавляли мочевину-пероксид водорода (1,053 г, 11,19 ммоль) и TFAA (2,398 г, 11,42 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 0 °C-10 °C в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% в EtOAc). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщ. гидрокарбонатом аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксида (2,5 г, 4,32 ммоль, выход 77%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,65 мин, m/z: 372,2 $[M-H]^-$, 66,62%.

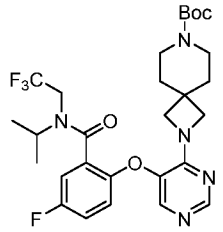
Стадия 3. 2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота 5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксид (2,5 г, 6,70 ммоль) добавляли в EtOAc (20 мл), а раствор охлаждали до -15 °C. К данному раствору добавляли DIPEA (6,18 мл, 33,5 ммоль) и $POCl_3$ (2,054 г, 13,39 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли достигать КТ и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Через 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4 г неочищенного соединения в виде коричневой смолы. Неочищенное соединение очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 50% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (1,3 г,

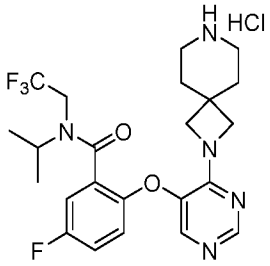
2,65 ммоль, выход 39,6%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 2,02 мин, m/z: 392,0 $[M+H]^+$, 79,94%.

Стадия 4. трет-Бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенной одногорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (1,3 г, 3,32 ммоль) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (1,134 г, 4,31 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл). К данному раствору DIPEA (1,739 мл, 9,96 ммоль) добавляли, а реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе с получением 2,6 г неочищенного продукта в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 60% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, выход 62,0%) в виде смолистого твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,851 мин, m/z: 582,2 $[M+H]^+$, 92,04%.

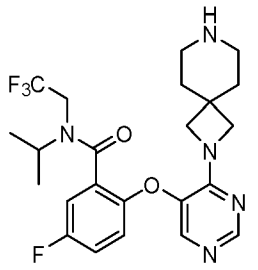
Стадия 5. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 24)***



В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,3 г, 2,235 ммоль) добавляли в 2,2,2-трифторэтаноле

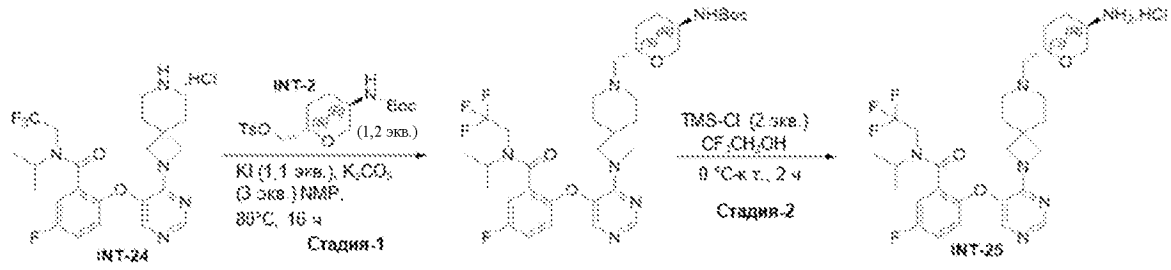
(5 мл). Раствор охлаждали до 0 °C, затем добавляли TMSCl (1,143 мл, 8,94 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорида (1,1 г, 1,950 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 0,860 мин, 482,2 $[M+H]^+$, 91,8%.

Стадия 6. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид ***(Промежуточное соединение 22)***

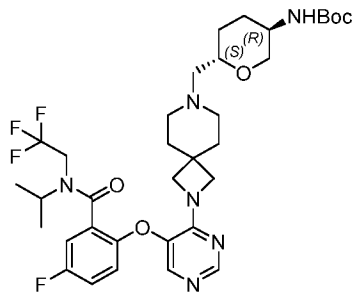


Неочищенное промежуточное соединение 24 (4 г) подщелачивали насыщ. гидрокарбонатом аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (3,1 г, 5,71 ммоль, выход 72,1%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 0,99 мин, 482,2 $[M+H]^+$, 88,62%.

Промежуточное соединение 25. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорид

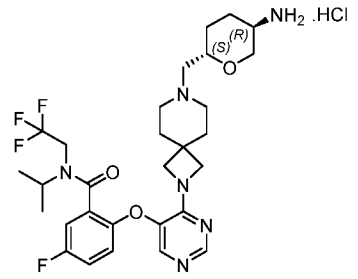


Стадия 1. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-тиран-3-ил)карбамат



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорид (900 мг, 1,738 ммоль) и ((2*S*,5*R*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (737 мг, 1,911 ммоль) в NMP (10 мл) при КТ. К данному раствору добавляли K_2CO_3 (720 мг, 5,21 ммоль) и KI (346 мг, 2,085 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили холодной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,5 г неочищенного соединения в виде коричневой смолы. Неочищенное соединение очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 3% MeOH в ДХМ. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (1,2 г, 0,858 ммоль, выход 49,4%) в виде вязкой жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,47 мин, m/z: 695,2 $[M+H]^+$, 49,66%.

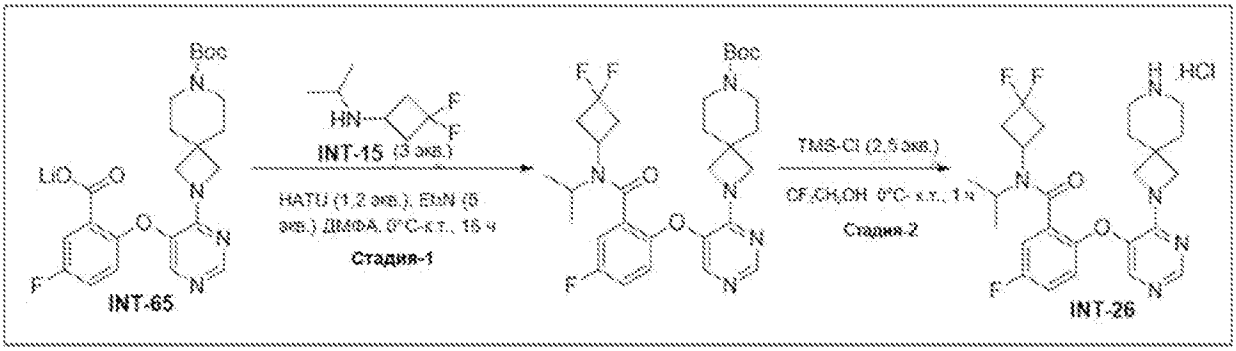
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2 трифторэтил)бензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 25)***



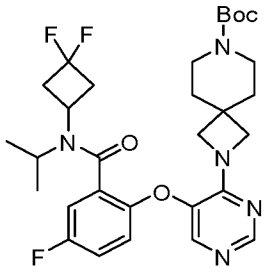
В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил((3*R*,6*S*)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-

ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамат (1,2 г, 1,727 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл). К данному раствору добавляли TMSCl (0,883 мл, 6,91 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH/ДХМ). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-(7-(((2*S*,5*R*)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорида (1 г, 1,244 ммоль, выход 72,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ В): Rt 1,03 мин, m/z: 595,2 $[M+H]^+$, 78,53%.

Промежуточное соединение 26. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид



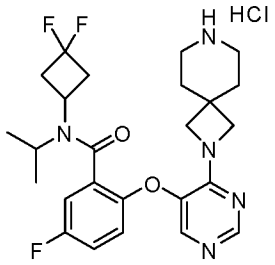
Стадия 1. трет-Бутил-2-(5-(2-((3,3-дифторциклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенную круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (2 г, 4,31 ммоль) в ДМФА (15 мл). К данному раствору последовательно добавляли HATU (1,965 г, 5,17 ммоль), 3,3-дифтор-N-изопропилциклобутан-1-амин (1,927 г, 12,92 ммоль) и Et_3N (3,00 мл, 21,53 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 х 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый

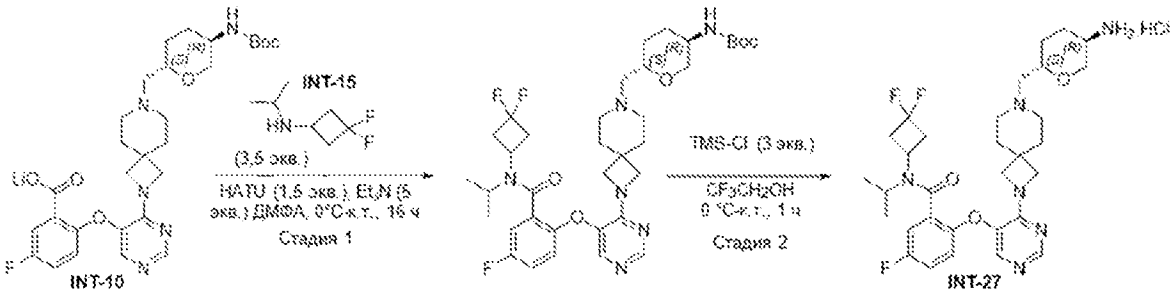
продукт элюировали в 5% MeOH в ДХМ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением чистого трет-бутил-2-(5-(2-((3,3-дифторциклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,82 г, 2,137 ммоль, выход 49,6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ С): Rt 2,11 мин, m/z: 590,8 $[M+H]^+$, 66,63%.

Стадия 2. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 26)***



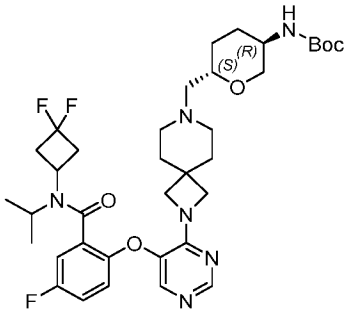
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-2-(5-(2-((3,3-дифторциклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,93 г, 3,27 ммоль) и растворяли в 2,2,2-трифторэтаноле (15 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли TMSCl (1,039 мл, 8,18 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который совместно отгоняли с EtOAc (2 x 20 мл), с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (1,66 г, 2,56 ммоль, выход 78%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ С): Rt 1,57 мин, m/z: 490,3 $[M+H]^+$, 48,13%.

Промежуточное соединение 27. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид



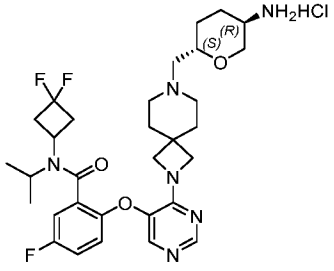
Стадия 1. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3,3-

дифторциклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



В высушенную одногорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (5 г, 8,66 ммоль) и растворяли в ДМФА (60 мл). К данному раствору добавляли Et_3N (6,03 мл, 43,3 ммоль) и HATU (4,94 г, 12,99 ммоль) при КТ. Раствор перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 3,3-дифтор-N-изопропилциклобутан-1-амин (4,52 г, 30,3 ммоль), а смесь перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 5% MeOH в ДХМ. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3,3-дифторциклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (5,1 г, 5,95 ммоль, выход 68,8%) в виде вязкой жидкости. ЖХМС (Способ A): Rt 2,25 мин, m/z: 703,5 $[M+H]^+$, 82,07%.

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 27)***

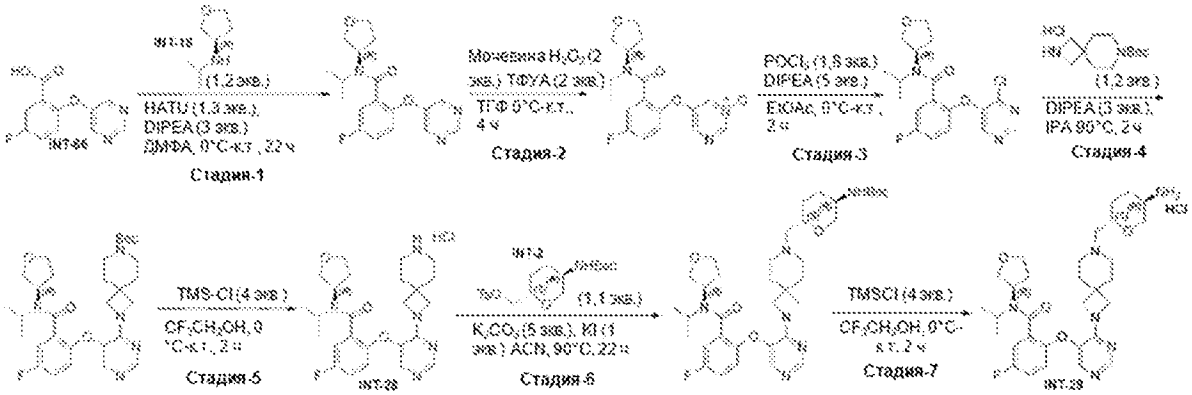


В высушенную одногорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3,3-

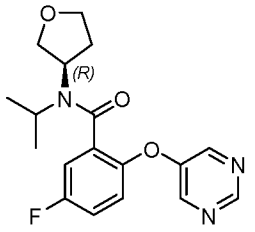
дифторциклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро [3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (5 г, 7,11 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (50 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли TMSCl (2,319 г, 21,34 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (5,3 г, 5,64 ммоль, выход 79%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,61 мин, m/z: 603,3 $[M+H]^+$, 67,99%.

Промежуточное соединение 28. (R)-2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид и

Промежуточное соединение 29: 2-((4-(7-(((2R,5S)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид



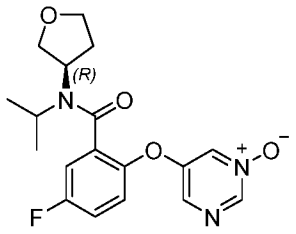
Стадия 1. (R)-5-Фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 1000 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойную кислоту (25,0 г, 107 ммоль) в ДМФА (250 мл). К данному раствору добавляли DIPEA (59,1 мл, 320 ммоль), HATU (60,9 г, 160 ммоль) и (R)-N-изопропилтетрагидрофуран-3-амин (16,55 г, 128 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться

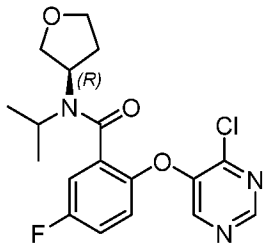
до КТ и перемешивали 22 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc в гексане). Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 300 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного (R)-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида (22,5 г, 34,9 ммоль, выход 32,7%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,63 мин, m/z: 346,2 $[M+H]^+$, 53,64%.

Стадия 2. ((R)-5-(4-Фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксид



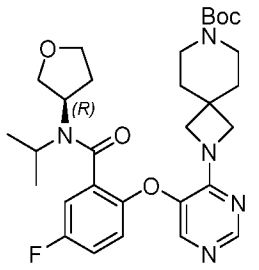
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 1000 мл в атмосфере азота добавляли (R)-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид (17,0 г, 49,2 ммоль) в ТГФ (170 мл). К данному раствору добавляли мочевину-пероксид водорода (9,26 г, 98 ммоль) с последующим добавлением по каплям TFAA (13,68 мл, 98 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Добавляли еще порцию мочевины-пероксида водорода (9,26 г, 98 ммоль) ммоль) и TFAA (136,8 мл, 98 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). После завершения реакционную смесь гасили раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), а реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (2 x 250 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали 20% EtOAc в гексане (60 мл) и сушили при пониженном давлении с получением ((R)-5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксида (15,0 г, 23,66 ммоль, выход 48,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,335 мин, m/z: 362,2 $[M+H]^+$, 56,67%.

Стадия 3. (R)-2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота (R)-5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксид (18,0 г, 49,8 ммоль) суспендировали в EtOAc (180 мл). К данному раствору добавляли DIPEA (43,4 мл, 249 ммоль) с последующим добавлением по каплям $POCl_3$ (8,38 мл, 90 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 30-45% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением ((R)-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида (2,4 г, 5,06 ммоль, выход 10,15%) в виде вязкой жидкости. ЖХМС (Способ E): Rt 1,72 мин, m/z: 380,1 $[M+H]^+$, 80,23 %.

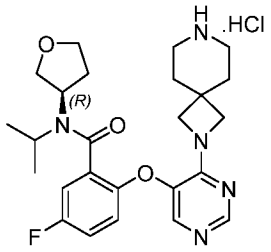
Стадия 4. трет-Бутил(R)-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли (R)-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид (2,4 г, 6,32 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл). К данному раствору добавляли DIPEA (3,50 мл, 18,96 ммоль) с последующим добавлением по каплям трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорида (1,993 г, 7,58 ммоль)) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 75 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на

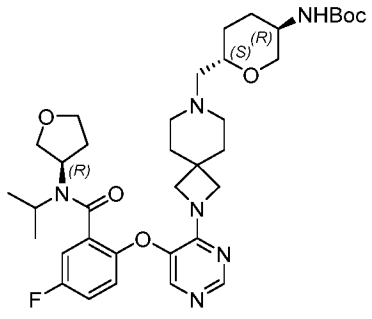
роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 100% EtOAc. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(R)-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,0 г, 3,31 ммоль, выход 52,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,718 мин, m/z: 570,4 $[M+H]^+$, 94,64%.

Стадия 5. (R)-2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 28)***



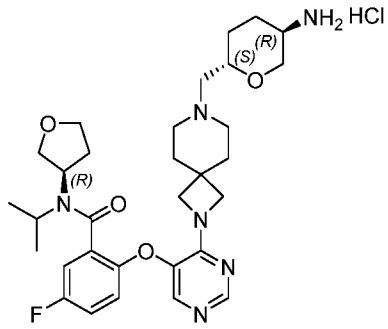
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-(R)-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2,0 г, 3,51 ммоль) в 2,2,2- трифторэтаноле (11,0 мл). К данной реакционной смеси добавляли TMSCl (1,782 мл, 14,04 ммоль) при 0 °C, а полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с EtOAc с получением (R)-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорида **(** (1,7 г, 3,23 ммоль, выход 92%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ В): Rt 1,09 мин, m/z: 470,2 $[M+H]^+$, 96,42%.

Стадия 7. трет-Бутил((3S,6R)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли (R)-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид (0,6 г, 1,186 ммоль) в ACN (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (0,819 г, 5,93 ммоль), KI (0,197 г, 1,186 ммоль)) и ((2R,5S)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,503 г, 1,304 ммоль) при КТ, а полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 22 ч. ТСХ показала наличие обоих исходных материалов. NMP (5 мл) добавляли к реакционной смеси, а реакционную смесь продолжали нагревать при 90 °C в течение 22 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл) и разбавляли EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью Biotage-isolera one, используя силикагель 230-400 меш. Желаемый продукт элюировали в 8% MeOH в ДХМ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3S,6R)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (0,72 г, 0,852 ммоль, выход 71,9 %) в виде вязкой жидкости. ЖХМС (Способ E): Rt 1,80 мин, 683,6 $[M+H]^+$, 80,82%.

Стадия 8. 2-((4-(7-(((2R,5S)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 29)***

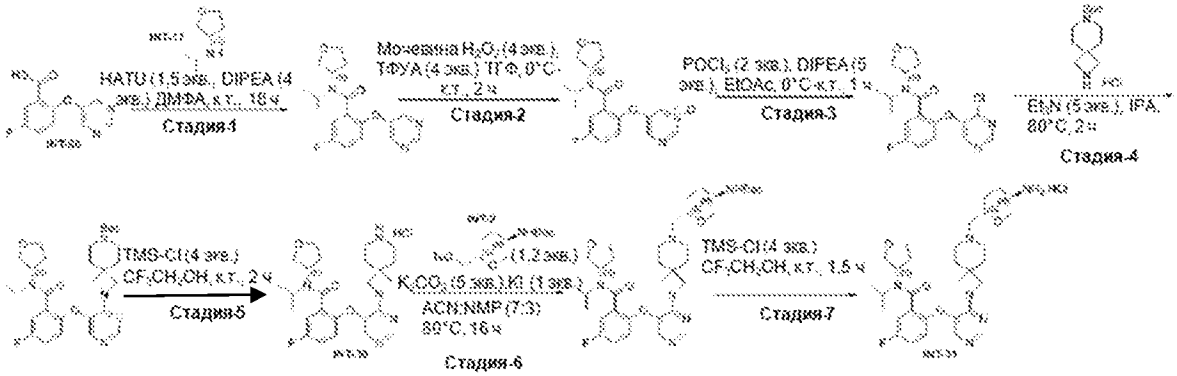


В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил((3S,6R)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (0,72 г, 1,054 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли TMSCl (0,539 мл, 4,22 ммоль) при 0 °C, а

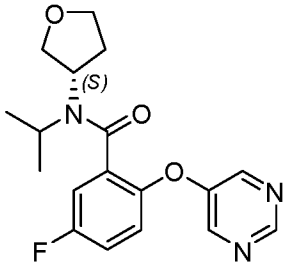
полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с EtOAc (3 мл) с получением неочищенного соединения. Неочищенный материал подщелачивали 10% $NaHCO_3$ и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 2-((4-(7-(((2R,5S)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорида (0,3 г, 0,319 ммоль, выход 30,2%) в виде вязкой жидкости. ЖХМС (Способ E): Rt 1,34 мин, m/z: 583,5 $[M+H]^+$, 61,98%.

Промежуточное соединение 30. (S)-2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид и

Промежуточное соединение 31: 2-((4-(7-(((2R,5S)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид



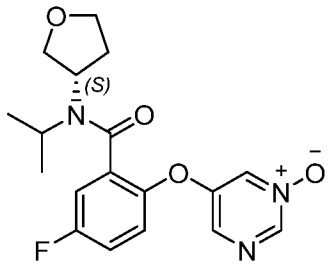
Стадия 1. (S)-5-Фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойную кислоту (4 г, 17,08 ммоль) добавляли в ДМФА (20 мл). К данному раствору Et_3N (9,52 мл, 68,3 ммоль), HATU (9,74 г, 25,6 ммоль) и (S)-N-изопропилтетрагидрофуран-3-амин (3,31 г, 25,6 ммоль) добавляли при КТ, а реакционную

смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 х 250 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида (0,7 г, 1,581 ммоль, выход 9,26%) в виде светло-коричневой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 - 8,90 (м, 1H), 8,60 - 8,48 (м, 2H), 7,49 - 7,27 (м, 3H), 4,00 - 3,83 (м, 2H), 3,80 - 3,65 (м, 2H), 3,55 - 3,38 (м, 2H), 3,23 - 3,06 (м, 1H), 1,19 - 0,97 (м, 7H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,50 мин, 346,2 $[M+H]^+$, 77,69%.

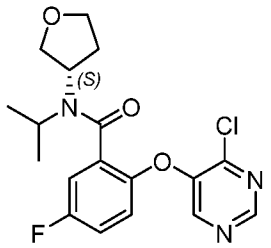
Стадия 3. (S)-5-(4-Фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксид



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли (S)-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид (0,7 г, 2,027 ммоль) в ТГФ (12 мл). Полученный раствор охлаждали до 0 °С, и добавляли мочевину-пероксид водорода (0,381 г, 4,05 ммоль)) с последующим добавлением по каплям TFAA (0,573 мл, 4,05 ммоль), поддерживая температуру ниже КТ. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. Добавляли другую порцию мочевина-пероксид водорода (0,381 г, 4,05 ммоль) и TFAA (0,573 мл, 4,05 ммоль) к реакционной смеси при 0 °С, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали гексаном (3 х 100 мл) и сушили с получением неочищенного (S)-5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил) фенокси) пиримидин-1-оксида (0,94 г, 1,509 ммоль, выход 74,4%) в виде

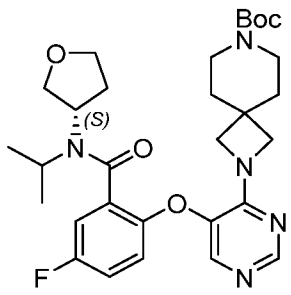
полутвердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,33 мин, m/z: 362,1 $[M+H]^+$, 58,03%.

Стадия 4. (S)-2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



К перемешиваемому раствору (S)-5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксида (9,3 г, 25,7 ммоль) в сухом EtOAc (120 мл) добавляли DIPEA (23,76 мл, 129 ммоль) и $POCl_3$ (4,81 мл, 51,5 ммоль) по каплям при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 50-80% EtOAc в гексане в виде элюента. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида (2,1 г, 4,15 ммоль, выход 16,11%) в виде светло-коричневой смолы. ЖХМС (Способ А): Rt 1,88 мин, m/z: 380,1 $[M+H]^+$, 74,82%.

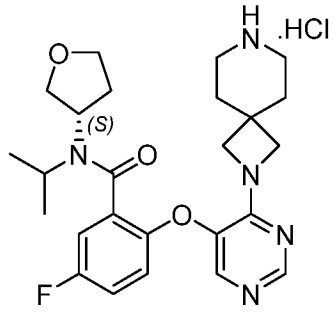
Стадия 5. трет-Бутил(S)-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорида (1,5 г, 5,71 ммоль) в сухом ИПС (25 мл) добавляли Et_3N (3,98 мл, 28,5 ммоль) и (S)-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамид (2,168 г, 5,71 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 2% MeOH в ДХМ в виде элюента. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(S)-2-(5-(4-

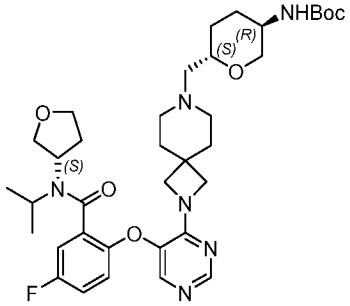
фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил) фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,5 г, 3,48 ммоль, выход 60,9%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,95 мин, m/z: 570,8 $[M+H]^+$, 79,19%.

Стадия 6. (S)-2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 30)***



К перемешиваемому раствору трет-бутил(S)-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,5 г, 4,39 ммоль) в сухом трифторэтаноле (10 мл) медленно добавляли по каплям TMSCl (2,228 мл, 17,55 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил) бензамида гидрохлорида (2,6 г, 4,01 ммоль, выход 91%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,28 мин, m/z: 470,2 $[M+H]^+$, 76,72%.

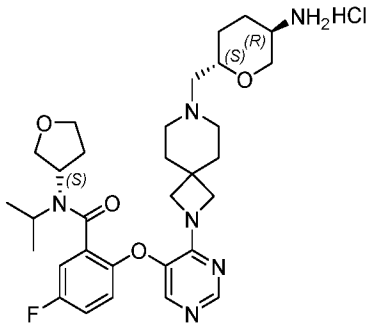
Стадия 7. трет-Бутил((3S,6R)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-тиран-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору (S)-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорида (0,3 г, 0,593 ммоль) в CH_3CN:NMP (7:3, 13 мл) добавляли K_2CO_3 (0,410 г, 2,96 ммоль) и KI (0,098 г, 0,593 ммоль) с последующим добавлением ((2S,5R)-5-((трет-

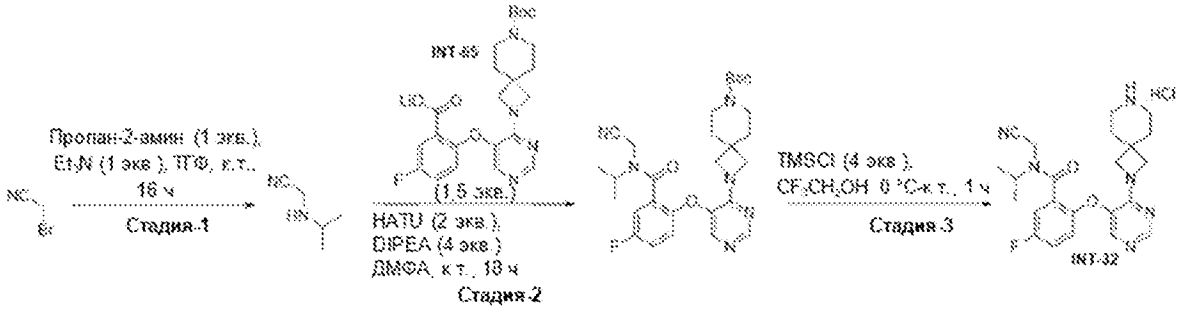
бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,274 г, 0,711 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 48 ч, а за ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором хлоридом натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 50 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата ((0,29 г, 0,293 ммоль, выход 49,4%) в виде светло-коричневой смолы. ЖХМС (Способ А): Rt 1,89 мин, m/z: 683,4 $[M+H]^+$, 69,02%.

Стадия 8. 2-((4-(7-(((2R,5S)-5-Аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 31)***

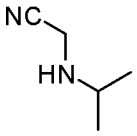


К перемешиваемому раствору трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-(изопропил((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)карбамата (0,29 г, 0,425 ммоль) в сухом трифторэтаноле (7,5 мл) медленно добавляли по каплям TMSCl (0,217 мл, 1,699 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при комнатной температуре в течение 1,5 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида гидрохлорида (0,26 г, 0,370 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,434 мин, m/z: 583,3 $[M+H]^+$, 61,26%.

Промежуточное соединение 32. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(цианометил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид

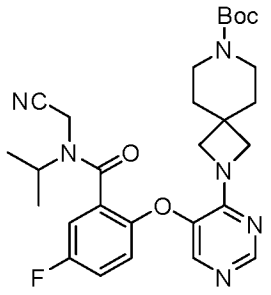


Стадия 1. 2-(Изопропиламино)ацетонитрил



К перемешиваемому раствору 2-бромацетонитрила (500 мг, 4,17 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Et_3N (422 мг, 4,17 ммоль) с последующим добавлением пропан-2-амина (246 мг, 4,17 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(изопропиламино)ацетонитрила (300 мг, 3,06 ммоль, выход 73,3%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,51 - 3,42 (м, 1H), 3,15 - 3,03 (м, 2H), 1,03 - 0,93 (м, 6H).

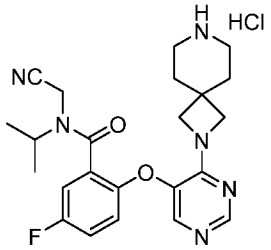
Стадия 2. трет-Бутил-2-(5-(2-((цианометил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (300 мг, 0,654 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Et_3N (0,365 мл, 2,62 ммоль) и HATU (498 мг, 1,309 ммоль) с последующим добавлением 2-(изопропиламино)ацетонитрила (96 мг, 0,981 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ). После завершении реакции реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл).

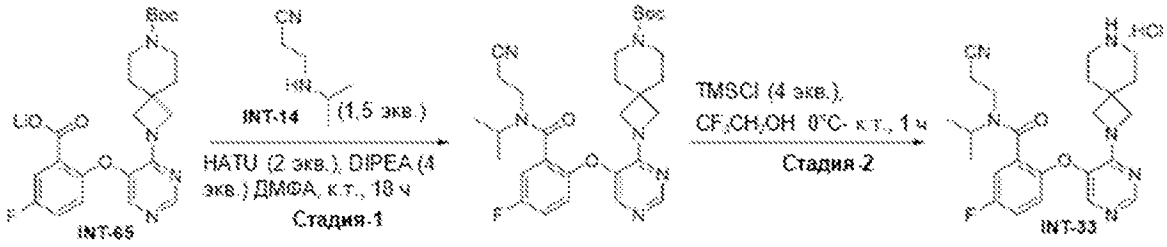
Органический слой промывали ледяной водой (3 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением чистого соединения трет-бутил-2-(5-(2-((цианометил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 0,557 ммоль, выход 85%) в виде бледно-желтой смолы. Образование продукта подтверждали ЖХМС и использовали на следующем этапе. ЖХМС (Способ В): Rt 1,91 мин, m/z: 500,4 $[M+H]^+$, 99,74%.

Стадия 3. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(цианометил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 32)***

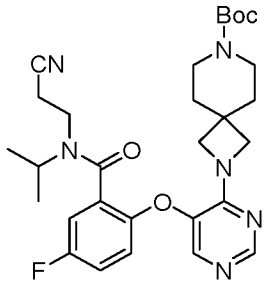


К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(5-(2-((цианометил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 0,557 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл), добавляли TMSCl (0,285 мл, 2,228 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(цианометил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (255 мг, 0,537 ммоль, выход 96%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (с, 1H), 7,95 - 7,80 (м, 1H), 7,45 - 7,02 (м, 2H), 6,19 - 5,99 (м, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 2H), 4,11 - 3,77 (м, 6H), 3,11 - 2,88 (м, 4H), 1,97 - 1,81 (м, 4H), 1,25 - 1,00 (м, 6H).

Промежуточное соединение 33. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид

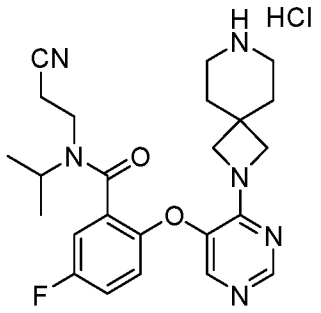


Стадия 1. трет-Бутил-2-(5-(2-((2-цианоэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



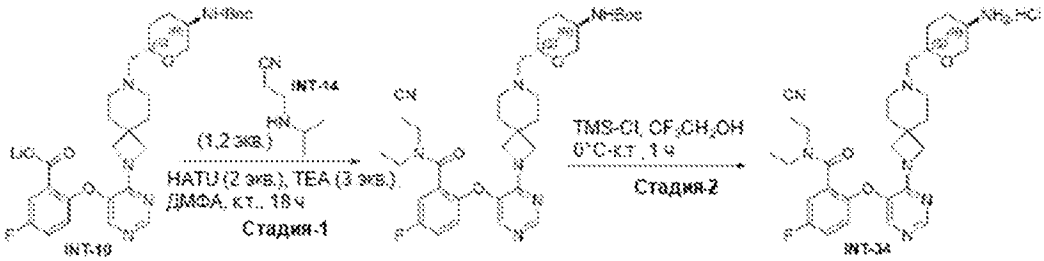
К перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (500 мг, 1,091 ммоль), растворенному в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота, добавляли Et_3N (0,631 мл, 4,36 ммоль), HATU (829 мг, 2,181 ммоль) и 3-(изопропиламино)пропаннитрил (183 мг, 1,636 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органический слой промывали ледяной водой (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на одной колонке Biotage-isolera, используя силикагель 230-400 меш и элюируя (5-8%) метанол в ДХМ. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(5-(2-((2-цианоэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 0,507 ммоль, выход 46,5%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 - 8,27 (м, 1H), 7,87 - 7,78 (м, 1H), 7,44 - 7,23 (м, 2H), 7,12 - 6,98 (м, 1H), 4,51 - 4,35 (м, 2H), 4,08 - 3,66 (м, 5H), 3,38 - 3,34 (м, 2H), 3,29 - 3,19 (м, 4H), 1,75 - 1,55 (м, 4H), 1,49 - 1,31 (м, 9H), 1,22 - 1,03 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,677 мин, m/z: 553,5 $[M+H]^+$, 76,57%.

Стадия 2. 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 33)***

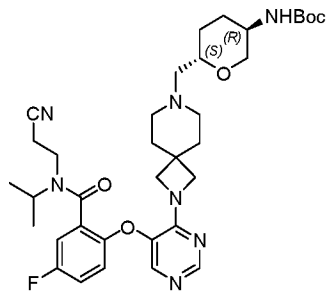


К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(5-(2-((2-цианоэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 0,724 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл) добавляли TMSCl (0,370 мл, 2,90 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (300 мг, 0,472 ммоль, выход 65,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 0,862 мин, m/z: 453,4 $[M+H]^+$, 77,64%.

Промежуточное соединение 34. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид



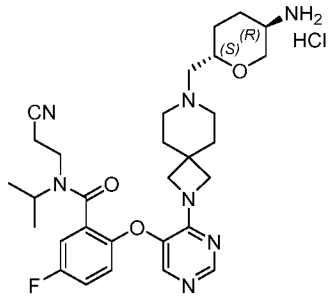
Стадия 1. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2-цианоэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-тиран-3-ил)карбамат



К раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-

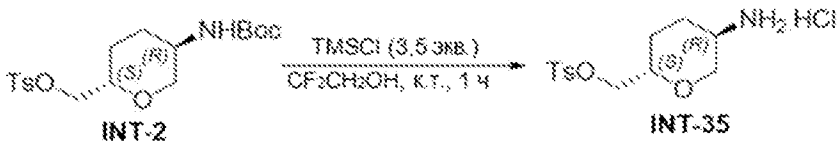
пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (400 мг, 0,700 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (532 мг, 1,399 ммоль) и триэтиламин (0,293 мл, 2,099 ммоль) с последующим добавлением 3-(изопропиламино)пропаннитрила (94 мг, 0,840 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и растворяли в ДХМ. Раствор очищали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2-цианоэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (430 мг, 0,288 ммоль, выход 41,2%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,391 мин, m/z: 666,4 $[M+H]^+$, 44,67%.

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 34)***



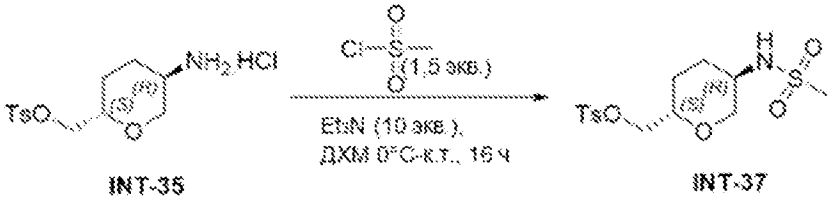
К раствору трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2-цианоэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (430 мг, 0,646 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл) добавляли TMSCl (0,165 мл, 1,292 ммоль) при КТ. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали досуха на роторном испарителе. Полученную неочищенную массу растирали с EtOAc (1 мл) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (355 мг, 0,412 ммоль, выход 63,7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,863 мин, 566,3 $[M+H]^+$, 65,6%.

Промежуточное соединение 35. ((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната гидрохлорид



К раствору ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (10 г, 25,9 ммоль) в трифторэтаноле (100 мл) добавляли TMSCl (9,86 г, 91 ммоль) в течение периода 15 минут при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, совместно перегоняли с EtOAc (2 x 100 мл) и сушили под вакуумом с получением ((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната гидрохлорида (8 г, 24,86 ммоль, выход 96%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 1,44 мин, m/z: 286,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,36 мин, 97,52%.

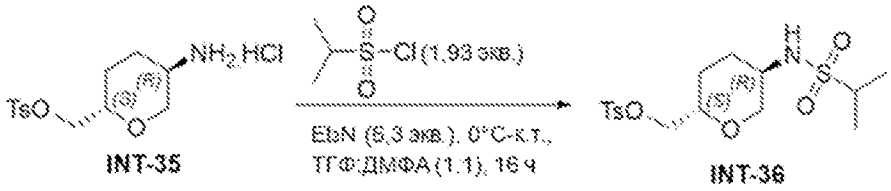
Промежуточное соединение 37. ((2S,5R)-5-(Метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



Раствор ((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната гидрохлорида (95 г, 295 ммоль) в ДХМ (950 мл) охлаждали до 0 °C. К данному раствору медленно добавляли триэтиламин (411 мл, 2952 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем метансульфонилхлорид (34,3 мл, 443 ммоль) добавляли при 0 °C в течение периода 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (1000 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 л), затем H_2O (2 x 2 л), затем солевым раствором (2 л), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения (110 г). Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с (50-75%) EtOAc в гексане в виде элюента с получением ((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (75 г, 196 ммоль, выход 66,5%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J = 8,38 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,09 (д, J = 7,38 Гц, 1H), 4,02 - 3,97 (м, 1H), 3,93 - 3,87 (м, 1H), 3,86 - 3,79 (м, 1H), 3,37 - 3,47 (м, 1H), 3,07 - 3,19 (м, 1H), 2,98 (д, J = 10,76 Гц, 1H), 2,92 (с, 3 H), 2,43 (с, 3H),

2,02 - 1,92 (м, 1H), 1,63 - 1,51 (м, 1H), 1,42 - 1,23 (м, 2H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,69 мин, m/z: 361,9 $[M-H]^-$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,22 мин, 93,54%.

Промежуточное соединение 36. ((2S,5R)-5-((1-Метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

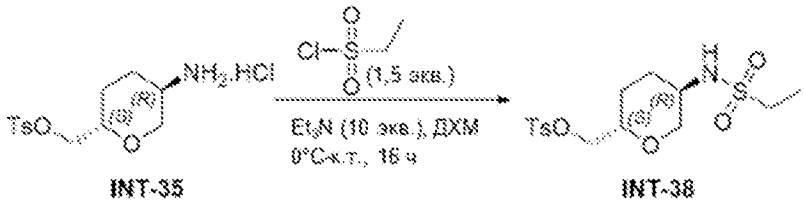


Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 6,3 эквивалентов Et_3N и 1,93 эквивалента пропан-2-сульфонилхлорида, а ТГФ:ДМФА (1:1) использовали в качестве растворителя.

Выход: 46,8%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 - 7,75 (м, 2H), 7,51 - 7,46 (м, 2H), 7,05 (д, J = 7,88 Гц, 1H), 4,03 - 3,96 (м, 1H), 3,93 - 3,86 (м, 1H), 3,83 - 3,76 (м, 1H), 3,44 - 3,36 (м, 1H), 3,21 - 3,12 (м, 1H), 3,12 - 3,03 (м, 1H), 3,03 - 2,94 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 3H), 1,98 - 1,88 (м, 1H), 1,61 - 1,52 (м, 1H), 1,45 - 1,25 (м, 3H), 1,23 - 1,17 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,90 мин, m/z: 390,2 $[M-H]^-$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,70 мин, 92,71%.

Промежуточное соединение 38. ((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

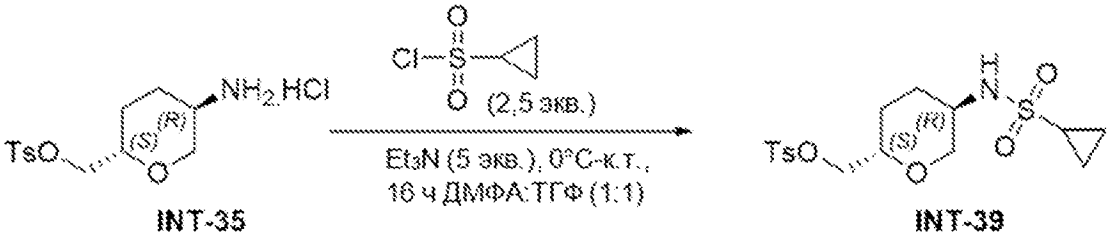


Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента этансульфонилхлорида.

Выход: 100%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 - 7,75 (м, 2H), 7,49 (д, J = 7,88 Гц, 2H), 7,11 (д, J = 7,63 Гц, 1H), 4,03 - 3,97 (м, 1H), 3,94 - 3,85 (м, 1H), 3,84 - 3,76 (м, 1H), 3,45 - 3,38 (м, 1H), 3,12 - 3,05 (м, 1H), 3,04 - 2,95 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,99 - 1,89 (м, 1H), 1,62 - 1,51 (м, 1H), 1,44 - 1,23 (м, 2H), 1,17 (т, J = 7,32 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,79 мин, m/z: 376,2 $[M-H]^-$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,46 мин, 97,21%.

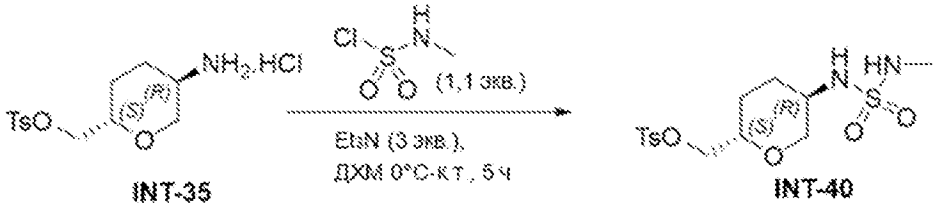
Промежуточное соединение 39. ((2S,5R)-5-

(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



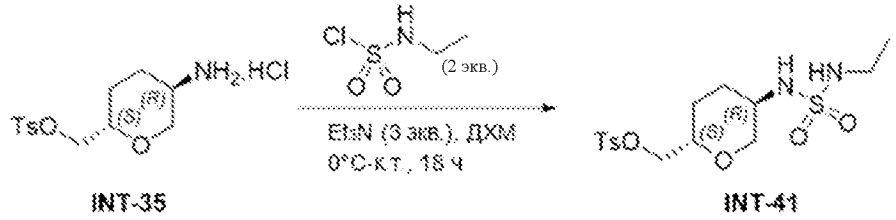
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 2,5 эквивалента циклопропансульфонилхлорида, а 5 эквивалентов Et_3N, а ДМФА:ТГФ (1:1) использовали в качестве растворителя. Выход: 79%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J = 8,38 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 7,88 Гц, 1H), 4,03 - 3,97 (м, 1H), 3,94 - 3,88 (м, 1H), 3,88 - 3,81 (м, 1H), 3,46 -3,38 (м, 1H), 3,20 - 3,07 (м, 1H), 3,04 - 2,95 (м, 1H), 2,63 - 2,54 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (с, 3H), 2,03 - 1,94 (м, 1H), 1,62 - 1,54 (м, 1H), 1,45 - 1,22 (м, 2H), 1,00 - 0,81 (м, 4H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,82 мин, m/z: 388,0 $[M-H]^-$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,56 мин, 99,82%.

Промежуточное соединение 40. ((2S,5R)-5-((N-Метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



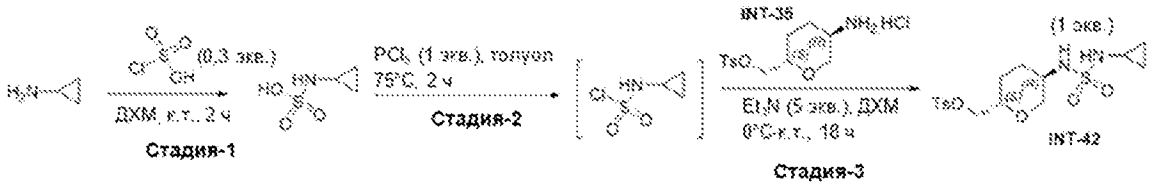
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточное соединение 37**, за исключением того, что использовали 3 эквивалента Et_3N и 1,1 эквивалента метилсульфамоилхлорида. Выход: 45%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J = 8,25 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 6,91 (д, J = 7,13 Гц, 1H), 6,70 (q, J = 5,13 Гц, 1H), 4,01 - 3,97 (м, 1H), 3,93 - 3,88 (м, 1H), 3,84 (дд, J = 6,13, 1,88 Гц, 1H), 3,44 - 3,36 (м, 1H), 3,01 - 2,92 (м, 2H), 2,44 - 2,41 (м, 5H), 1,99 - 1,91 (м, 1H), 1,63 - 1,53 (м, 1H), 1,43 - 1,17 (м, 2H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,686 мин, m/z: 379,2 $[M+H]^+$, 99,91%.

Промежуточное соединение 41. ((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

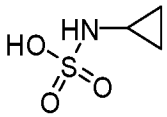


Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 3 эквивалента Et3N и 2 эквивалента этилсульфамоилхлорида. Выход: 69%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J = 8,25 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 7,00 Гц, 1H), 6,79 (т, J = 5,82 Гц, 1H), 4,01 - 3,97 (м, 1H), 3,93 - 3,88 (м, 1H), 3,88 - 3,80 (м, 1H), 3,40 (ддд, J = 11,19, 6,19, 2,50 Гц, 1H), 3,03 - 2,89 (м, 2H), 2,86 - 2,77 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,97 - 1,90 (м, 1H), 1,60 - 1,52 (м, 1H), 1,37 - 1,20 (м, 2H), 1,05 (т, J = 7,25 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,79 мин, m/z: 393,2 $[M+H]^+$, 91,82%.

Промежуточное соединение 42. ((2S,5R)-5-((N-Циклопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

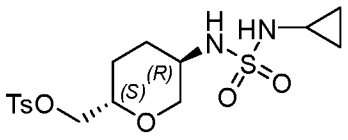


Стадия 1. Циклопропилсульфаминовая кислота



В высушенную одногорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли циклопропанамин (2,0 г, 35,0 ммоль) в ДХМ (20 мл). К этому по каплям добавляли раствор хлорсерной кислоты (0,700 мл, 10,51 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C, а реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (20% метанол в ДХМ). После завершения реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе, растирали с ДХМ (50 мл), фильтровали и сушили с получением циклопропилсульфаминовой кислоты (2,1 г, выход 43,7%) в виде смолистой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 - 8,23 (м, 2H), 2,58 - 2,51 (м, 1H), 0,83 - 0,58 (м, 4H).

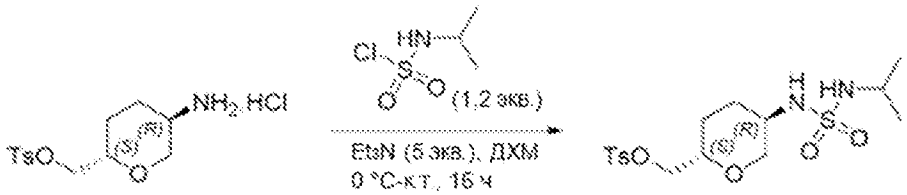
Стадия 2 и Стадия 3. ((2S,5R)-5-((N-Циклопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат ***(Промежуточное соединение 42)***



В одногорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли циклопропилсульфаминовую кислоту (1 г, 7,29 ммоль) в толуоле (10 мл). К этому добавляли PCl_5 (1,518 г, 7,29 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь нагревали при 75 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного сульфонилхлорида.

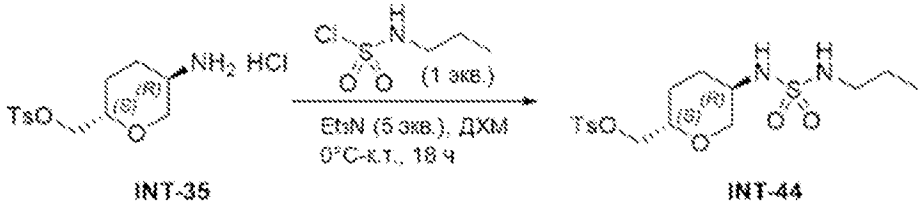
Промежуточное соединение 42 синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et_3N, а 1,0 эквивалент **промежуточного соединения 35**. Выход: 45%; ЖХМС (Способ E): Rt 1,749 мин, m/z: 405,1 $[M+H]^+$, 98,49%.

Промежуточное соединение 43. ((2S,5R)-5-((N-Изопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et_3N и 1,2 эквивалента изопропилсульфамоилхлорида. Выход: 94%; ЖХМС (Способ E): Rt 1,987 мин, m/z: 405,2 $[M-H]^-$, 99,32%.

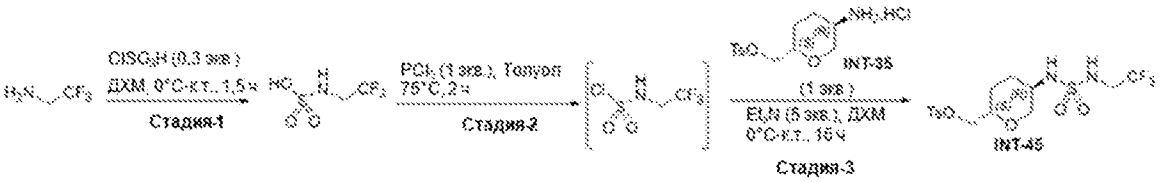
Промежуточное соединение 44. ((2S,5R)-5-((N-пропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



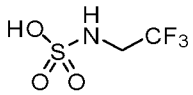
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 1 эквивалент пропан-1-сульфонилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Выход: 62,5%; ^1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d_6) δ 7,80 - 7,74 (м, 2H), 7,52 - 7,46 (м, 2H), 6,86 (д, J = 7,00 Гц, 1H), 6,81 (т, J = 5,94 Гц, 1H), 4,02 - 3,96 (м, 1H), 3,93 - 3,82 (м, 2H), 3,43 - 3,37 (м, 1H), 3,00 - 2,96 (м, 1H), 2,77 - 2,70 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,03 - 1,86 (м, 1H), 1,52 - 1,63 (м, 1H), 1,50 - 1,39 (м, 2H), 1,38 - 1,21 (м, 2H), 0,86 (т, J = 7,38 Гц, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt 2,01 мин, m/z: 405,2 $[M-H]^-$, 98,65%.

Промежуточное соединение 45. ((2S,5R)-5-((N-(2,2,2-Трифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



Стадия 1. (2,2,2-Трифторэтил)сульфаминовая кислота

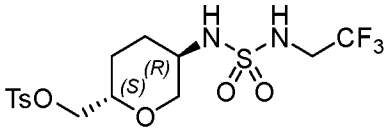


Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 42** на стадии 1.

Полученное твердое вещество совместно отгоняли с толуолом (10 мл) и сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (шир.с, 2 H), 3,89 (q, J = 9,71 Гц, 2H).

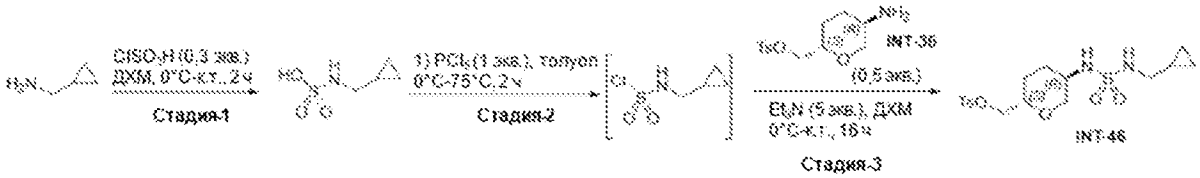
Стадия 2 и Стадия 3. ((2S,5R)-5-((N-(2,2,2-Трифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат ***(Промежуточное соединение 45)***



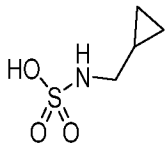
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, а сульфонилхлорид получали как описано для синтеза **промежуточного соединения 42** на стадии 2. Выход: 31,2%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84 - 7,80 (м, 1H), 7,78 (д, J = 8,25 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,13 Гц, 1H), 4,00 - 3,83 (м, 3H), 3,66 - 3,52 (м, 2H), 3,46 - 3,37 (м, 1H), 3,07 - 2,93 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,92- 1,97 (м, 1H), 1,62 - 1,53 (м, 1H), 1,39 - 1,22 (м, 2H); ЖХМС (Способ Е): Rt 1,914 мин, m/z: (455,0) $(M-H)^-$, 99,94%.

Промежуточное соединение 46. ((2S,5R)-5-((N-(Циклопропилметил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-

метилбензолсульфонат

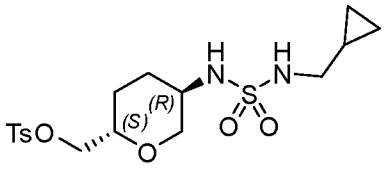


Стадия 1. (Циклопропилметил)сульфаминовая кислота



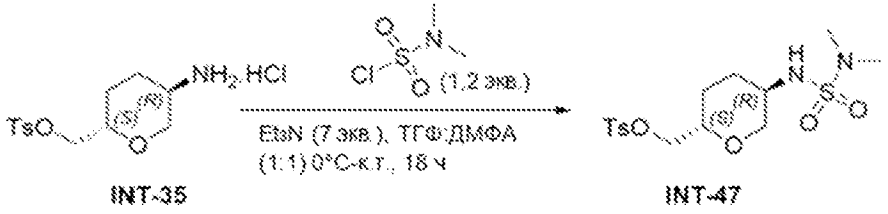
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 42** на стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,38 (с, 1H), 4,05 (с, 1H), 2,64 (д, J = 7,25 Гц, 2H), 0,94 - 1,06 (м, 1H), 0,47 - 0,56 (м, 2H), 0,26 - 0,31 (м, 2H).

Стадия 2. ((2S,5R)-5-((N-(Циклопропилметил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат ***(Промежуточное соединение 46)***



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, а сульфонилхлорид получали как описано для синтеза **промежуточного соединения 42** на стадии 2. Выход: 2,5%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 - 7,81 (м, 2H), 7,44 - 7,52 (м, 2H), 6,94 (т, J = 6,07 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 7,25 Гц, 1H), 3,96 - 4,02 (м, 1H), 3,83 - 3,93 (м, 2H), 3,36 - 3,43 (м, 1H), 2,89 - 3,07 (м, 2H), 2,66 (т, J = 6,38 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,89 - 1,99 (м, 1H), 1,56 (дд, J = 12,51, 2,13 Гц, 1H), 1,17 - 1,40 (м, 2H), 0,84 - 1,02 (м, 1H), 0,37 - 0,47 (м, 2H), 0,11 - 0,19 (м, 2H).

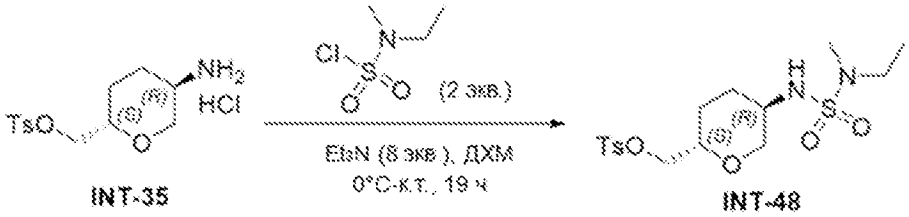
Промежуточное соединение 47. ((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента

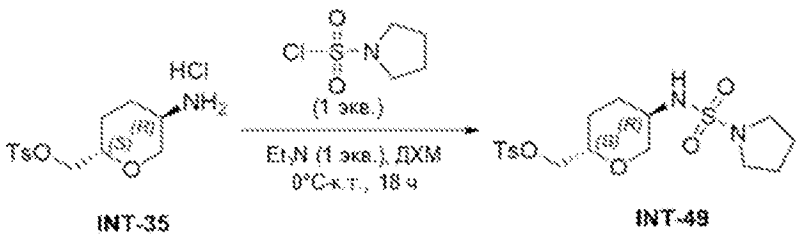
диметилсульфамоилхлорида и 7 эквивалентов Et_3N, а ТГФ:ДМФА (1:1) использовали в качестве растворителя. Выход: 50,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (д, J = 8,25 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 4,11 (ддд, J = 10,98, 4,72, 2,19 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 5,13 Гц, 2H), 3,84 - 3,83 (м, 1H), 3,56 3,44 - (м, 1H), 3,37 - 3,22 (м, 1H), 3,05 (т, J = 10,82 Гц, 1H), 2,81 (с, 6H), 2,48 (с, 3H), 2,27 - 2,19 (м, 1H), 1,79 - 1,73 (м, 1H), 1,51 - 1,30 (м, 2H); ЖХМС (Способ А): Rt 1,749 мин, m/z: 393,5 $[M+H]^+$, 95,64%.

Промежуточное соединение 48. ((2S,5R)-5-((N-Этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



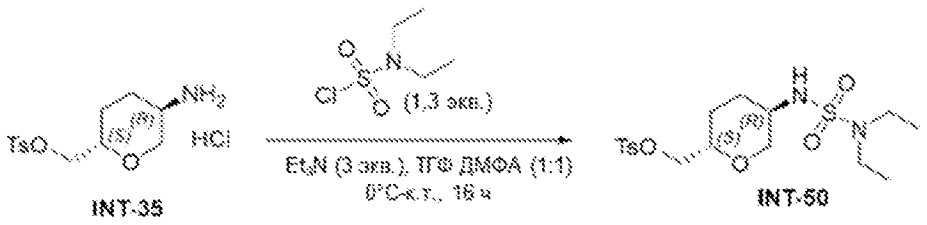
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 8 эквивалентов Et_3N и 2 эквивалента этил(метил)сульфамоилхлорида. Выход: 62,1%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 - 7,75 (м, 2H), 7,51 - 7,46 (м, 2H), 7,16 (д, J = 7,38 Гц, 1H), 4,01 - 3,97 (м, 1H), 3,92 - 3,86 (м, 1H), 3,84 - 3,78 (м, 1H), 3,45 - 3,37 (м, 1H), 3,13 - 3,02 (м, 2H), 3,01 - 2,91 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,95 - 1,88 (м, 1H), 1,60 - 1,51 (м, 1H), 1,43 - 1,22 (м, 2H), 1,08 (т, J = 7,13 Гц, 3H); ЖХМС (Способ В): Rt 2,017 мин, m/z: (407,2) $[M+H]^+$, 98,01%.

Промежуточное соединение 49. ((2S,5R)-5-(пирролидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



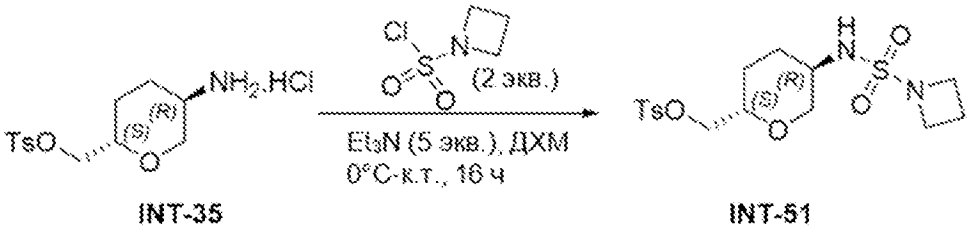
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 1 эквивалент пирролидин-1-сульфонилхлорида и 1 эквивалент Et_3N. Выход: 48,7%; ЖХМС (Способ А): 1,92 мин, m/z: 419,2 $[M+H]^+$, 99,95%.

Промежуточное соединение 50. ((2S,5R)-5-((N,N-диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



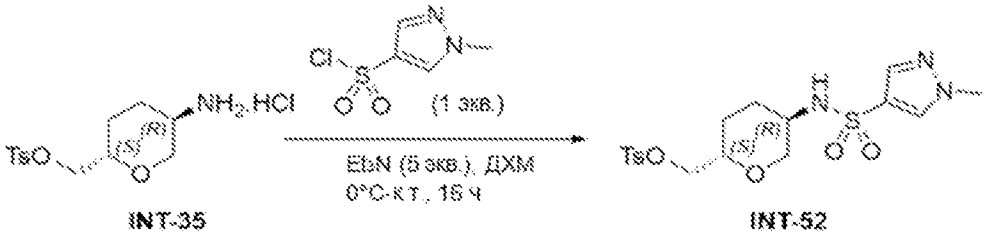
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 1,3 эквивалента диэтилсульфамоилхлорида и 3 эквивалента Et_3N, а ТГФ:ДМФА (1:1) использовали в качестве растворителя. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J = 8,25 Гц, 2H), 7,49 (дд, J = 8,50, 0,63 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 7,63 Гц, 1H), 3,99 (дд, J = 10,51, 2,88 Гц, 1H), 3,89 (дд, J = 10,57, 6,57 Гц, 1H), 3,80 - 3,85 (м, 1H), 3,37 - 3,46 (м, 1H), 3,08 - 3,14 (м, 4H), 2,93 - 3,06 (м, 2H), 2,53 - 250 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,91 - 1,97 (м, 1H), 1,73 - 1,88 (м, 4H), 1,52 - 1,61 (м, 1H), 1,24 - 1,43 (м, 2H)

Промежуточное соединение 51. ((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et_3N и 2 эквивалента азетидин-1-сульфонилхлорида. Выход: 78%; ЖХМС (Способ А): Rt 1,941 мин, m/z: 404,9 $[M+H]^+$, 98,24%.

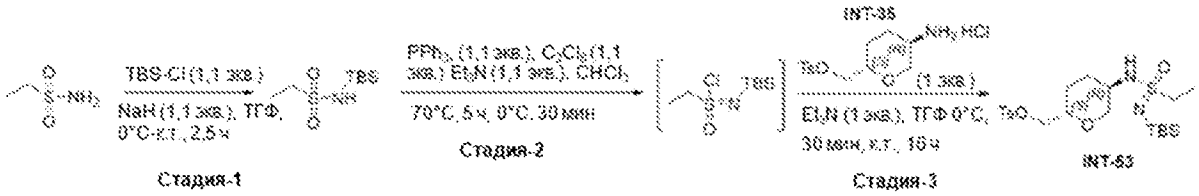
Промежуточное соединение 52. ((2S,5R)-5-((1-Метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



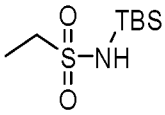
Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 37**, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et3N и 1 эквивалент 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида. Выход: 77%; ^{1}H ЯМР (400

МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,38 Гц, 2H), 7,72 (д, J = 0,50 Гц, 1H), 7,53 (шир.д, J = 6,25 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 3,99 - 3,93 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87 - 3,83 (м, 1H), 3,72 - 3,66 (м, 1H), 3,43 - 3,38 (м, 1H), 3,01 - 2,89 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,80 - 1,67 (м, 1H), 1,55 - 1,46 (м, 1H), 1,38 - 1,20 (м, 2H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,822 мин, m/z: 430,2 $[M+H]^+$, 81,75%.

Промежуточное соединение 53. ((2S,5R)-5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

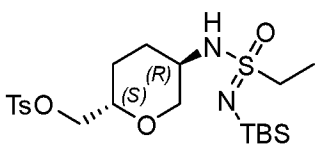


Стадия 1: N-(трет-Бутилдиметилсилил)этансульфонамид



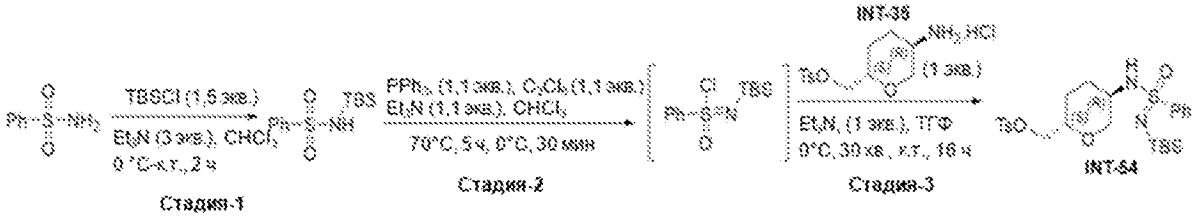
В двугорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли этансульфонамид (5,0 г, 45,8 ммоль) в ТГФ (50 мл). К данной реакционной смеси порциями добавляли NaH (2,016 г, 50,4 ммоль) при 0°C, а перемешивание продолжали в течение 30 мин. Затем добавляли TBDMSCl (7,60 г, 50,4 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Через 2 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой повторно экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением N-(трет-бутилдиметилсилил)этансульфонамида (7,0 г, выход 68,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,89 (с, 1H), 2,96 - 2,94 (м, 2H), 1,22 (т, J = 14,8 Гц, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Стадия 2 и Стадия 3: ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат ***(Промежуточное соединение 53)***

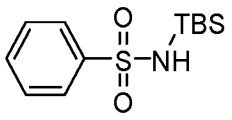


В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере аргона добавляли трифенилфосфин (646 мг, 2,462 ммоль) и перхлорэтан (583 мг, 2,462 ммоль) в $CHCl_3$ (3,5 мл). Полученный раствор нагревали при 70 °C в течение 5 ч. Наблюдали образование белой суспензии. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Добавляли Et_3N (0,469 мл, 3,36 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Наблюдали образование желтой суспензии. К данной реакционной смеси, раствор N-(трет-бутилдиметилсилил)этансульфонамида (500 мг, 2,238 ммоль) в хлороформе (0,80 мл) добавляли по каплям при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К данной реакционной смеси добавляли ((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната гидрохлорид (720 мг, 2,238 ммоль) и Et_3N (0,312 мл, 2,238 ммоль) в ТГФ (0,60 мл), а реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (60% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение сушили колоночной хроматографии на силикагеле и элюируя 0-40% EtOAc в гексане в виде элюента. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (250 мг, выход 22,10%) в виде смолистой жидкости. ЖХМС (Способ E): Rt 2,322 мин, m/z: 491,2 $[M+H]^+$, 97,09%.

Промежуточное соединение 54. ((2S,5R)-5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



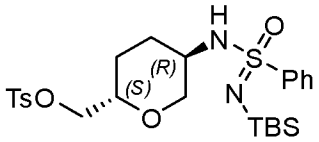
Стадия 1. N-(трет-Бутилдиметилсилил)бензолсульфонамид



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 53**, за исключением того, что использовали 3 эквивалента

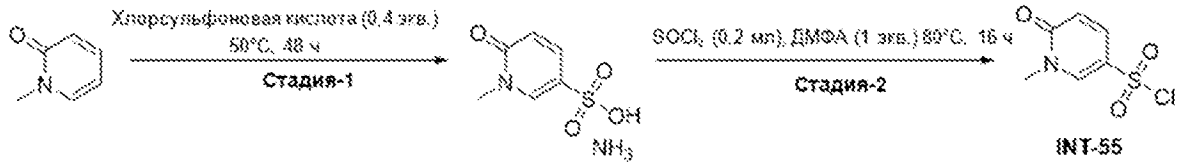
Et_3N и 1,5 эквивалента TBDMSCl, а $CHCl_3$ использовали в качестве растворителя. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2 х 100 мл). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш) (Biotage-isolera one), элюируя 0-20% EtOAc в гексане. Выход: 95%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 - 7,87 (м, 2H), 7,59 - 7,45 (м, 3H), 4,68 (с, 1H), 0,91 (с, 9H), 0,23 (с, 6H); ЖХМС (Способ A): Rt 2,17 мин, m/z: 272,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ: (Способ F) Rt. 6,83 мин, 99,97%.

Стадия 2 и Стадия 3: ((2S,5R)-5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

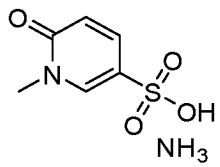


Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 53**. Выход: 55,4%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84 - 7,79 (м, 2H), 7,74 (дд, J = 8,25, 1,00 Гц, 1H), 7,71 - 7,77 (м, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 3H), 7,48 - 7,44 (м, 2H), 6,93 (дд, J = 11,01, 7,13 Гц, 1H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,87 - 3,76 (м, 1H), 3,55 - 3,39 (м, 1 H), 3,32 - 3,26 (м, 1H), 2,96 - 2,84 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,59 - 1,39 (м, 2H), 1,33 - 1,22 (м, 1H), 1,13 - 1,00 (м, 1H), 0,87 (д, J = 4,75 Гц, 9H), 0,01 (д, J = 3,13 Гц, 3H), -0,01 (д, J = 2,50 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,599 мин, m/z: 540,1 $[M+H]^+$, 98,30%.

Промежуточное соединение 55. 1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид



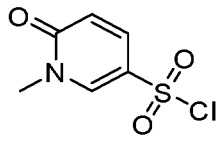
Стадия 1. 1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфоновая кислота



Хлорсульфоновую кислоту (1,220 мл, 18,33 ммоль) медленно добавляли к 1-метилпиридин-2(1H)-ону (5,0 г, 45,8 ммоль) при интенсивном перемешивании при КТ в атмосфере азота, а затем реакцию нагревали при 50 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (25 мл), подщелачивали водн. раствором аммиака (25 мл) и промывали дихлорметаном (6 х 100 мл). Водную фазу затем концентрировали с получением коричневой суспензии, которую растирали с метанолом и фильтровали. Фильтрат

концентрировали с получением 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфоновой кислоты, аммониевой соли (2,3 г, 11,14 ммоль, выход 24,32%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 - 7,83 (м, 1H), 7,58 - 7,47 (м, 1H), 6,39 - 6,27 (м, 1H), 3,44 - 3,38 (м, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 0,385 мин, m/z: 188,0 $[M-H]^-$, 99,94%.

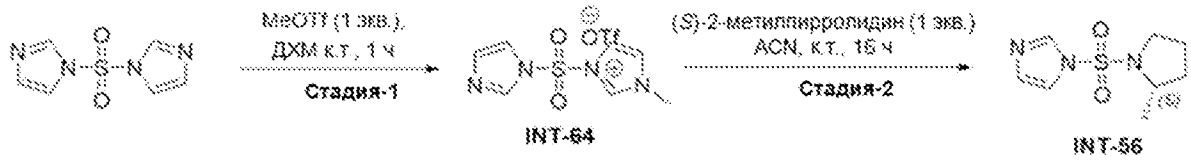
Стадия 2: 1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид ***(Промежуточное соединение 55)***



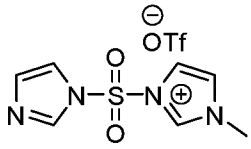
$SOCl_2$ (0,2 мл) медленно добавляли к аммонийной соли 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфоновой кислоты (0,2 г, 0,970 ммоль) при интенсивном перемешивании при КТ, а затем добавляли ДМФА (0,075 мл, 0,970 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорида (0,2 г, 0,963 ммоль, выход 99%) в виде полутвердого вещества. Данный неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 64. 3-((1H-Имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат и

Промежуточное соединение 56: (S)-1-((2-Метилпирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол



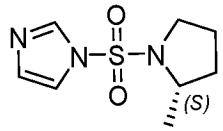
Стадия 1. 3-((1H-Имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат ***(Промежуточное соединение 64)***



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 1,1'-сульфонилбис(1H-имидазол) (500 мг, 2,52 ммоль) в ДХМ (10 мл), затем метилтрифторметансульфонат (0,285 мл, 2,52 ммоль) добавляли при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. Полученное твердое вещество фильтровали

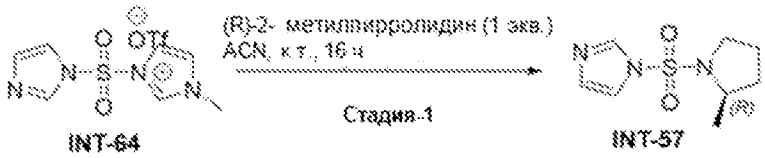
и сушили с получением 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (900 мг, 2,484 ммоль, выход 98%) в виде твердого вещества. Данный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2. (S)-1-((2-Метилпирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол ***(Промежуточное соединение 56)***



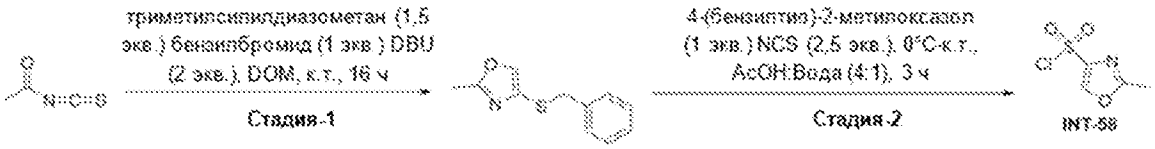
К перемешиваемому раствору 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (800 мг, 2,208 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли (*S*)-2-метилпирролидин (209 мг, 2,457 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого соединения (S)-1-((2-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола (150 мг, 0,648 ммоль, выход 29,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,484 мин, m/z: 216,2 $[M+H]^+$, 93,04%.

Промежуточное соединение 57. (R)-1-((2-Метилпирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол

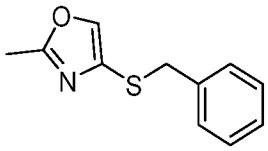


Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза **промежуточного соединения 56**, используя 1 эквивалент (R)-2-метилпирролидина. Выход: 23,60%; ЖХМС (Способ B): Rt 1,473 мин, m/z: 216,2 $[M+H]^+$, 99,65%.

Промежуточное соединение 58. Метилоксазол-4-сульфонилхлорид

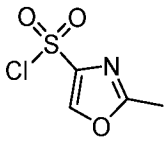


Стадия 1. 4-(Бензилтио)-2-метилоксазол



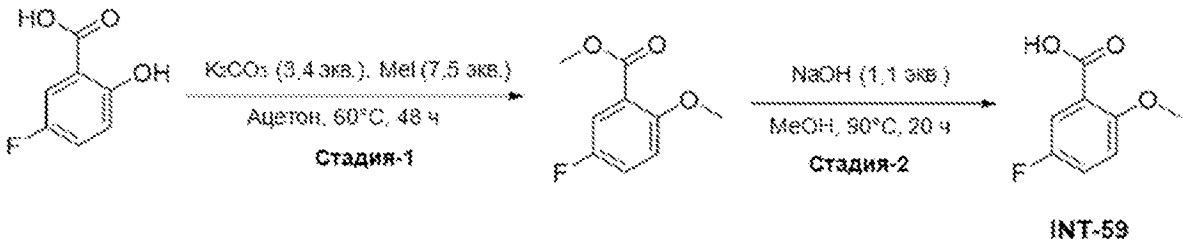
К раствору ацетилизоцианата (0,5 г, 4,94 ммоль) в ДХМ (15 мл) медленно добавляли триметилсилилдиазометан (3,71 мл, 7,42 ммоль) при 0 °С в течение периода 15 минут. Смесь при добавлении стала оранжевой. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0 °С в течение 1 часа. Образовалась желтая суспензия. Затем к смеси медленно добавляли DBU (1,491 мл, 9,89 ммоль) с последующим добавлением бензилбромида (0,588 мл, 4,94 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (3 х 100 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли ДХМ (15 мл). Смесь охлаждали до 0 °С (ледяная баня), затем добавляли 2 М HCl в диэтиловом эфире. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 х 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (200-400 меш), используя 10% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением неочищенного 4-(бензилтио)-2-метилоксазола (0,07 г, 0,341 ммоль, выход 6,90%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,30 - 7,24 (м, 5H), 7,49 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).

Стадия 2. Метилоксазол-4-сульфонилхлорид ***(Промежуточное соединение 58)***

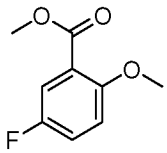


К перемешиваемому раствору 4-(бензилтио)-2-метилоксазола (0,07 г, 0,341 ммоль) в AcOH (1 мл):воде (0,250 мл) добавляли NCS (0,114 г, 0,853 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением 2-метилоксазол-4-сульфонилхлорида (0,12 г, 0,341 ммоль) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (с, 3H), 7,49 (с, 1H).

Промежуточное соединение 59. 5-Фтор-2-метоксибензойная кислота

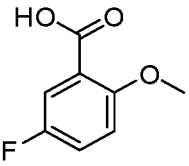


Стадия 1. Метил-5-фтор-2-метоксибензоат



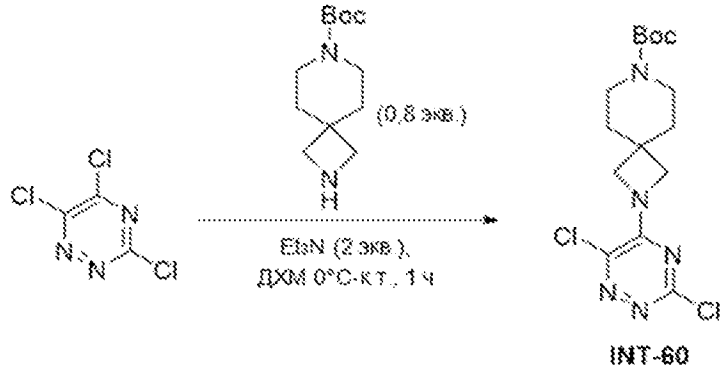
В высушенную четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 л в атмосфере азота добавляли 5-фтор-2-гидроксибензойную кислоту (800 г, 5,125 ммоль) в ацетоне (7 л). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (2387 г, 39,77 моль) с последующим добавлением по каплям MeI (2394 мл, 38,43 моль) при КТ. Полученную реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 48 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (4000 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 2000 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 5-фтор-2-метоксибензоата (930 г, 4952 ммоль, выход 97%) в виде смолистой жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,69 мин, 185,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,05 мин, 98,07%.

Стадия 2. 5-фтор-2-метоксибензойная кислота ***(Промежуточное соединение 59)***



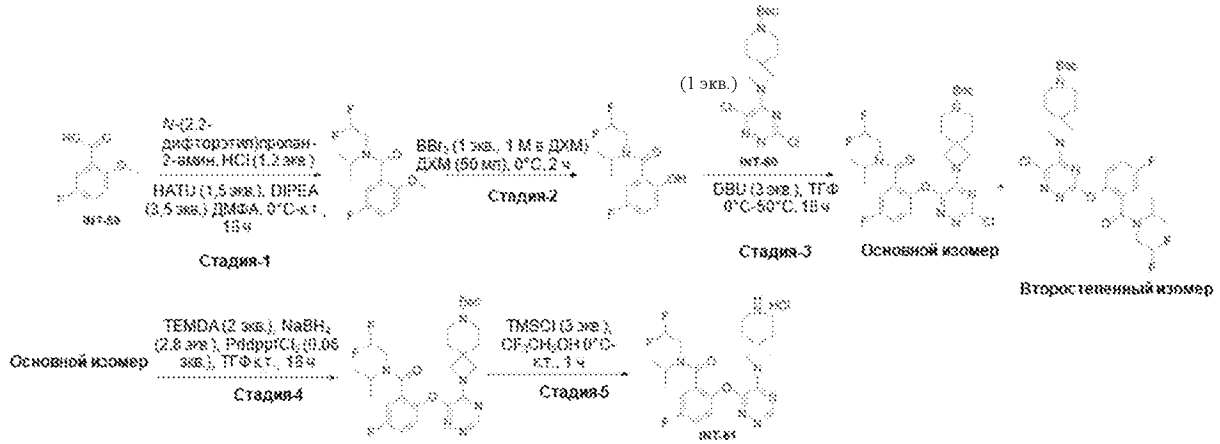
В четырехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 л добавляли метил-5-фтор-2-метоксибензоат (1,45 кг, 7,87 моль) в MeOH (5000 мл). К данному раствору добавляли NaOH (4330 мл, 8,66 моль, 2 М в H_2O) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 90 °C в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (5000 мл) и подкисляли до pH-2 с помощью 1,5 N HCl. Полученное твердое соединение фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (1200 г, 7,03 моль, выход 89%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,31 мин, 169,2 $[M-H]^-$, 99,65%.

Промежуточное соединение 60. трет-Бутил-2-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

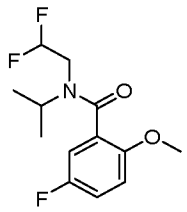


В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл в атмосфере азота добавляли 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазин (6 г, 32,5 ммоль) в ДХМ (80 мл). К данной реакционной смеси добавляли Et_3N (9,07 мл, 65,1 ммоль) и трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (6,84 г, 26,0 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Biotage-isolera one), с 25% EtOAc в гексане в виде элюента. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (9 г, выход 73,1%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,44 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,40 - 3,33 (м, 2H), 3,30 - 3,21 (м, 2H), 1,70 (т, J = 5,57 Гц, 4H), 1,40 (с, 9H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,01 мин, m/z: 374,0 $[M+H]^+$, 98,94%.

Промежуточное соединение 61: 2-((5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид

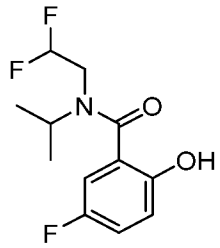


Стадия 1. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-метоксибензамид



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота 5-фтор-2-метоксибензойную кислоту 3,3 г, 19,40 ммоль) и N-(2,2-дифторэтил)пропан-2-амина гидрохлорид (3,41 г, 21,34 ммоль) добавляли к ДМФА (30 мл). К данной реакционной смеси добавляли HATU (11,06 г, 29,1 ммоль) и DIPEA (11,86 мл, 67,9 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (60% EtOAc в гексане). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали холодной водой (5 x 100 мл), затем солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5,3 г неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя EtOAc в гексане. Продукт элюировали в 25-30% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-метоксибензамида (3,62 г, выход 66,6%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,28 - 7,20 (м, 1H), 7,14 - 7,10 (м, 2H), 6,40 - 6,07 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,75 - 3,60 (м, 3H), 1,11 (д, J = 6,63 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,63 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,88 мин, m/z: 276,0 $[M+H]^+$, 98,2%.

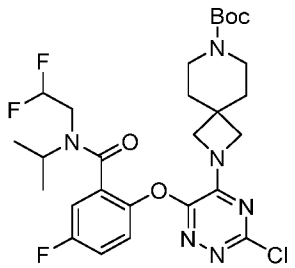
Стадия 2. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-2-гидрокси-N-изопропилбензамид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-метоксибензамид (3,6 г, 13,08 ммоль) добавляли к ДХМ (50 мл). К данной реакционной смеси BBr_3 (1М в ДХМ ,13,08 мл, 13,08 ммоль) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь при перемешивании при 0 °С в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 х 100 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-гидрокси-N-изопропилбензамида (3,2 г, выход 92%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,80 (с, 1H), 7,07 (тд, J = 8,69, 3,25 Гц, 1H), 7,00 - 6,97 (м, 1H), 6,87 (дд, J = 8,88, 4,50 Гц, 1H), 6,43 - 6,06 (м, 1H), 3,77 - 3,61 (м, 3H), 1,19 - 1,01 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,62 мин, m/z: 262,1 $[M+H]^+$, 98,2%.

Стадия 3. трет-Бутил-2-(3-хлор-6-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат и

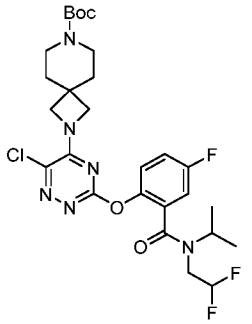
трет-бутил-2-(6-хлор-3-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота трет-бутил-2-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (2,15 г, 5,74 ммоль) и N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-гидрокси-N-изопропилбензамид (3,15 г, 12,06 ммоль) добавляли к ТГФ (25 мл). К данной реакционной смеси DBU (2,60 мл, 17,23 ммоль) добавляли при 0 °С, а смесь при перемешивании при 50 °С в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 х 100 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (2 х 50 мл), сушили над безводным

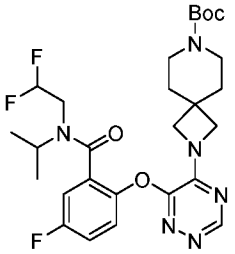
сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш), элюируя (0-30)% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(3-хлор-6-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,6 г, выход 44,6%). Структуру подтверждали ЯЭО. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 6,37 - 5,95 (м, 1H), 4,26 (шир. с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,79 - 3,51 (м, 3H), 3,39 - 3,33 (м, 1H), 3,29 - 3,21 (м, 2H), 1,78 - 1,58 (м, 5H), 1,40 (с, 9H), 1,14 - 0,76 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,25 мин, m/z: 599,1 $[M+H]^+$, 95,87%.

трет-Бутил-2-(6-хлор-3-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Второстепенный изомер: трет-Бутил-2-(6-хлор-3-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (900 мг, выход 26,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 2,28 мин, m/z: 599,1 $[M+H]^+$, 93,55%.

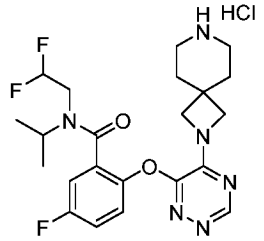
Стадия 4. трет-Бутил-2-(6-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл трет-бутил-2-(3-хлор-6-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,6 г, 2,67 ммоль) добавляли в ТГФ (30 мл), а реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин. К данной реакционной смеси добавляли $NaBH_4$ (0,283 г, 7,48 ммоль), TMEDA (0,806 мл, 5,34 ммоль) и комплекс

$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,131 г, 0,160 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (70% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь фильтровали, а остаток промывали EtOAc (50 мл). Объединенный фильтрат промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневой липкой жидкости (2,1 г). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 80% EtOAc в гексане в виде элюента с получением трет-бутил-2-(6-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (920 мг, выход 59,7%)) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 6,41 - 5,87 (м, 1H), 4,22 (шир. с, 2H), 3,87 (шир. с, 2H), 3,83 - 3,48 (м, 5H), 1,70 (шир. с, 5H), 1,40 (с, 9H), 1,15 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 1,13 - 0,67 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,07 мин, m/z: 565,1 $[M+H]^+$, 97,83%.

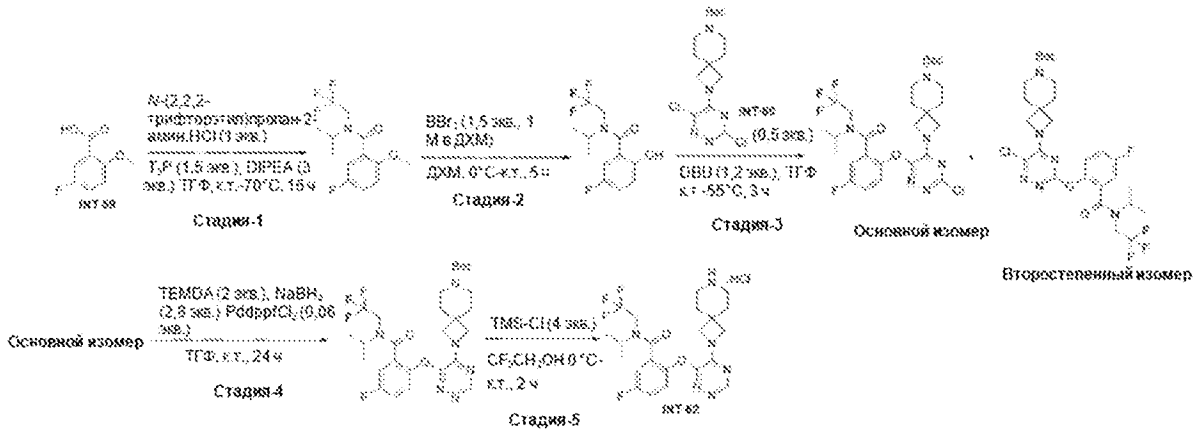
Стадия 5. 2-((5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 61)***



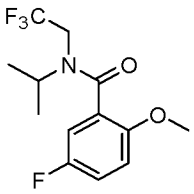
В высушенную одногорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота трет-бутил-2-(6-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (920 мг, 1,629 ммоль) добавляли в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл). К данной реакционной смеси TMSCl (0,625 мл, 4,89 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). После завершения реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе, а полученный остаток совместно отгоняли с EtOAc (10 мл) с получением неочищенного 2-((5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил) окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (820 мг, 97%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 1,36 мин, m/z: 465,1 $[M+H]^+$, 96,12%.

Промежуточное соединение 62. 2-((5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида

гидрохлорид

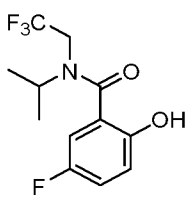


Стадия 1. 5-Фтор-N-изопропил-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли 5-фтор-2-метоксибензойную кислоту (20 г, 118 ммоль) в ТГФ (200 мл) и N-(2,2,2-трифторэтил)пропан-2-амина гидрохлорид (20,88 г, 118 ммоль) и DIPEA (63,3 мл, 353 ммоль). К данной реакционной смеси добавляли ангидрид пропанфосфоновой кислоты (104 мл, 176 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 75 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения который дополнительно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в гексане в виде элюента) с получением 5-фтор-N-изопропил-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (27 г, 85 ммоль, выход 72,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,99 мин, m/z: 294,2 $[M+H]^+$, 92,22%.

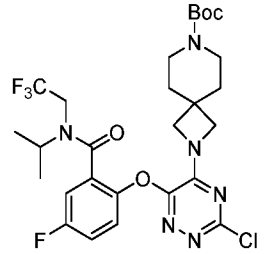
Стадия 2. 5-Фтор-2-гидрокси-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 2000 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-N-изопропил-2-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (27 г, 92 ммоль) в ДХМ (300 мл). К данной реакционной смеси BBr_3 (138 мл, 138 ммоль) добавляли при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 5 ч, за ходом реакции

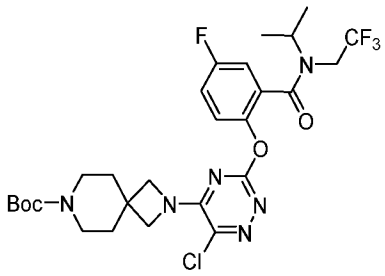
следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (3 х 100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-2-гидрокси-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида (25 г, 87 ммоль, 95%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,77-9,93 (с, 1H), 7,09 (тд, J = 8,69, 3,25 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,32, 2,81 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 9,01, 4,50 Гц, 1H), 4,21 (к, J = 9,01 Гц, 2H), 3,74 - 3,89 (м, 1H), 1,10 (д, J = 5,88 Гц, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,85 мин, m/z: 280,2 $[M+H]^+$, 97,45%.

Стадия 3. трет-Бутил-2-(3-хлор-6-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



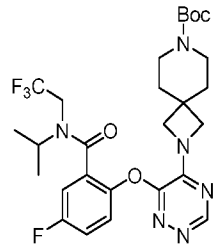
В круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-2-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,6 г, 4,28 ммоль) и 5-фтор-2-гидрокси-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (2,51 г, 8,98 ммоль) в ТГФ (30 мл) при КТ, затем добавляли DBU (1,595 мл, 10,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 х 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля 230-400 меш с 5% MeOH в ДХМ в виде элюента с получением трет-бутил 2-(3-хлор-6-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (750 мг, 1,215 ммоль, выход 28,4%) в виде твердого вещества. Структуру подтверждали ЯЭО. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,54-7,37 (м, 3H), 4,39-4,17 (м, 3H), 4,17-4,07 (шир. с, 1H), 3,92 (шир. с, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 4H), 1,69 (шир. с, 4H), 1,40 (с, 9H), 1,13-0,74 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 2,36 мин, 617,2 $[M+H]^+$, 97,62%.

трет-Бутил-2-(6-хлор-3-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Второстепенный изомер: трет-Бутил-2-(6-хлор-3-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (600 мг, 0,972 ммоль, выход 22,75%). ЖХМС (Способ B): 2,42 мин, m/z: 617,2 $[M+H]^+$, 93,39%.

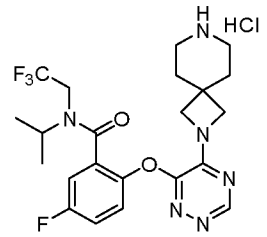
Стадия 4. трет-Бутил-2-(6-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли трет-бутил-2-(3-хлор-6-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (550 мг, 0,891 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин. К данной реакционной смеси добавляли $NaBH_4$ (94 мг, 2,496 ммоль) и TMEDA (207 мг, 1,783 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота с последующим добавлением аддукта $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (43,7 мг, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля 230-400 меш с 60% EtOAc в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил-2-(6-(4-фтор-2-(изопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (280 мг, 0,469 ммоль, 52,6%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 4,37-4,14 (м, 3H), 3,95-3,75 (м, 4H), 3,31-3,23 (м, 4H), 1,69 (шир. с, 4H), 1,49-1,32 (м, 9H), 1,14-0,67 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 2,06 мин, m/z: 583,2 $[M+H]^+$, 97,51%.

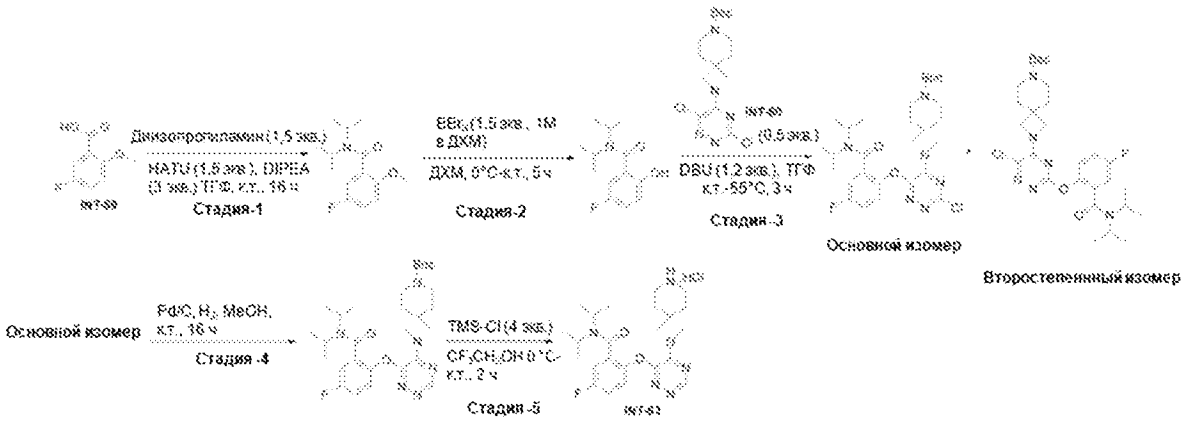
Стадия 5. 2-((5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-

N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 62)***

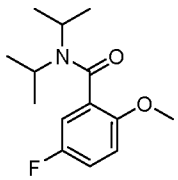


В высушенную одногорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли трет-бутил-2-(6-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (920 мг, 1,629 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл). Добавляли TMSCl (0,625 мл, 4,89 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (820 мг, 1,573 ммоль, 97%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 - 9,09 (м, 2H), 8,94 (с, 1H), 7,59-7,47 (м, 3H), 4,46 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,91-3,84 (м, 4H), 3,80 - 3,78 (м, 1H), 3,06 (шир. с, 4H), 2,00-1,99 (м, 4H), 1,28 - 0,80 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,09 мин, m/z: 483,2 $[M+H]^+$, 89,47%;

Промежуточное соединение 63. 2-((5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида гидрохлорид



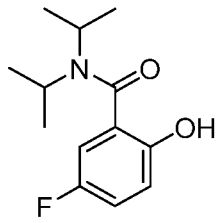
Стадия 1. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-метоксибензамид



К раствору 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (5 г, 29,4 ммоль) добавляли DIPEA

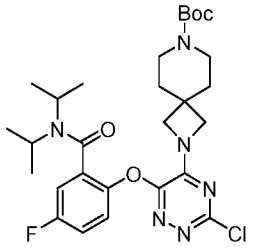
(15,40 мл, 88 ммоль) и HATU (16,76 г, 44,1 ммоль) при 0 °C. К реакционной смеси добавляли диизопропиламин (4,46 г, 44,1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь продолжали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Biotage-isolera one с катриджем с силикагелем 230-400 меш (80 г), используя EtOAc в гексане (от 0 до 100%) в виде элюента с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-метоксибензамида (4 г, 67,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 1,93 мин, m/z: 254,1 $[M+H]^+$, 96,4%.

Стадия 2. 5-Фтор-2-гидрокси-N,N-диизопропилбензамид



К раствору 5-фтор-N,N-диизопропил-2-метоксибензамида (2 г, 7,90 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли BBr_3 (7,90 мл, 7,90 ммоль) по каплям при -10 °C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -10 °C в течение 2 ч, затем при перемешивании при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 500 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-фтор-2-гидрокси-N,N-диизопропилбензамида (1,8 г, 99%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 1,71 мин, m/z: 240,1 $[M+H]^+$, 98,6%.

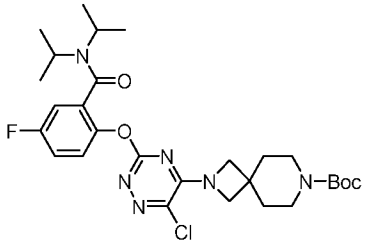
Стадия 3. трет-Бутил-2-(3-хлор-6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



К раствору 5-фтор-2-гидрокси-N,N-диизопропилбензамида (2,110 г, 8,82 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил-2-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,5 г, 4,01 ммоль) и трет-бутил-2-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,5 г, 4,01 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 16 ч, за ходом реакции

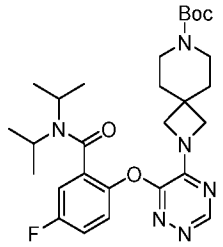
следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали Combiflash с силикагелевым картриджем 230-400 меш, используя EtOAc в гексане (от 0 до 100%) в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(3-хлор-6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, 1,263 ммоль, 31,5%) в виде твердого вещества. Структуру подтверждали ЯЭО. ЖХМС (Способ B): Rt 2,38 мин, m/z: 577,2 $[M+H]^+$, 81,97%.

Второстепенный изомер: трет-Бутил-2-(6-хлор-3-(4-фтор-2-(изопропил(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Второстепенный изомер: трет-Бутил-2-(6-хлор-3-(4-фтор-2-(изопропил(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)фенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат**.** ЖХМС (Способ E): Rt 2,29 мин, m/z: 577,1 $[M+H]^+$, 85,11%.

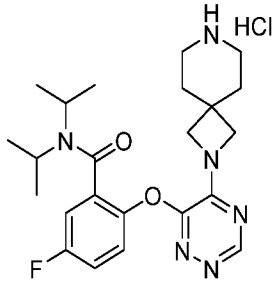
Стадия 4. трет-Бутил-2-(6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Раствор трет-бутил-2-(3-хлор-6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, 1,560 ммоль) в MeOH (30 мл) продували газообразным азотом в течение 10 мин. К данной реакционной смеси добавляли Pd/C (0,166 г, 1,560 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода (35 бар/кг) при КТ в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин, затем фильтровали через целит®. Отфильтрованный слой промывали метанолом (30 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-

бутил-2-(6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,75 г, 84%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 2,09 мин, m/z: 548,4 $[M+H]^+$, 95,94%.

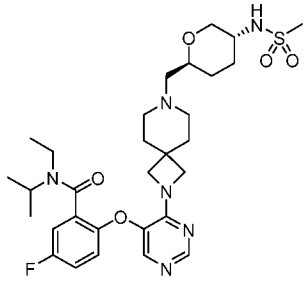
Стадия 5. 2-((5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид ***(Промежуточное соединение 63)***



К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (450 мг, 0,829 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл) при 0 °C добавляли TMSCl (0,530 мл, 4,15 ммоль). Полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС и ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (380 мг, 0,816 ммоль, 98%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 1,44 мин, m/z: 443,1 $[M+H]^+$, 95,06%.

Синтез соединений

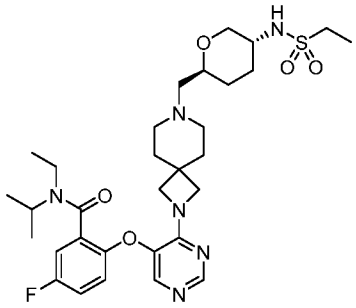
Пример 1. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (1)



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,606 ммоль) к ДХМ (5 мл), а смесь охлаждали до 0 °C. Добавляли TEA (0,338 мл, 2,426 ммоль) к реакционной смеси и перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После этого добавляли MsCl (0,057 мл, 0,728 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ).

Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура бани 40 °С) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали, с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (79 мг, выход 20,80%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,24 (м, 1Н), 7,74-7,66 (м, 1Н), 7,33-7,22 (м, 2Н), 7,11-7,01 (м, 2Н), 3,92-3,81 (м, 3Н), 3,81-3,70 (м, 3Н), 3,46-3,39 (м, 1Н), 3,26-3,19 (м, 1Н), 3,18-3,08 (м, 2Н), 3,05-2,96 (м, 1Н), 2,92 (с, 3Н), 2,32-2,17 (м, 5Н), 1,97 (шир. д, J = 11,9 Гц, 1Н), 1,66 (шир. с, 5Н), 1,38 (дк, J = 3,4, 12,3 Гц, 1Н), 1,31-1,15 (м, 3Н), 1,14-1,07 (м, 5Н), 1,06-0,96 (м, 3Н); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,72 мин, 619,5 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,7 мин, 98,82%.

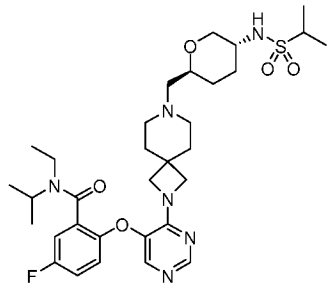
Пример 2. N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (2)



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота, 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (250 мг, 0,46 ммоль) добавляли к CH_2Cl_2 (5 мл), а смесь охлаждали до 0 °С. Триэтиламин (0,226 мл, 1,618 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Этансульфонилхлорид (0,049 мл, 0,518 ммоль) медленно добавляли, а реакционную смесь затем перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 12 ч реакционную смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 50 мл). Органический слой промывали водным $NaHCO_3$ (2 х 50 мл) и солевым раствором (2 х 25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали

препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (150 мг, выход 51,0%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30-8,24 (м, 1Н), 7,75-7,66 (м, 1Н), 7,34-7,21 (м, 2Н), 7,14-7,07 (м, 1Н), 7,07-7,00 (м, 1Н), 3,91-3,80 (м, 3Н), 3,80-3,71 (м, 3Н), 3,45-3,39 (м, 1Н), 3,26-3,17 (м, 1Н), 3,16-3,05 (м, 2Н), 3,05-2,96 (м, 3Н), 2,32-2,17 (м, 5Н), 1,94 (шир. д, J = 12,6 Гц, 1Н), 1,66 (шир. с, 5Н), 1,47-1,34 (м, 1Н), 1,31-1,24 (м, 1Н), 1,22-1,15 (м, 5Н), 1,14-1,07 (м, 5Н), 1,07-0,98 (м, 3Н); ЖХМС (Способ А): Rt = 2,22 мин, 633,0 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,96 мин, 99,52%.

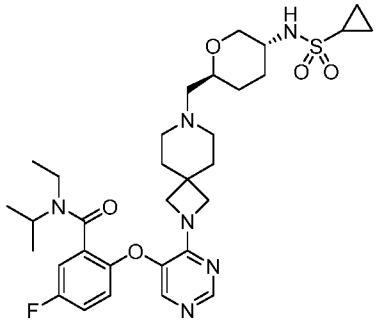
Пример 3. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (3)



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,606 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), а реакционную смесь охлаждали до 0 °С. К данному раствору добавляли DBU (0,366 мл, 2,426 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °С в течение 0,5 ч. После этого добавляли пропан-2-сульфонилхлорид (0,104 г, 0,728 ммоль), а реакционную смесь затем перемешивали при 25 °С в течение 11 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% МеОН в ДХМ). Через 11 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 Х 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (35 мг, выход 8,80%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30-8,25 (м, 1Н), 7,76-7,66 (м, 1Н), 7,33-7,22 (м, 2Н), 7,13-7,02 (м, 2Н), 3,92-3,71 (м, 6Н), 3,46-

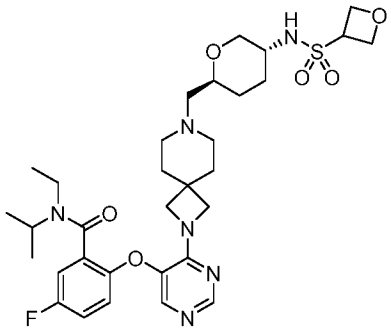
3,38 (м, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 3,17-2,98 (м, 4H), 2,32-2,15 (м, 4H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,76-1,61 (м, 5H), 1,50-1,36 (м, 1H), 1,29 (шир. д, J = 6,9 Гц, 1H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 9H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,05-0,97 (м, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,88 мин, 647,2 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 5,13 мин, 98,61%.

Пример 4. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (4)



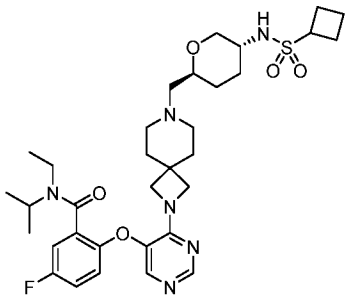
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (380 мг, 0,703 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли к нему триэтиламин (0,343 мл, 2,460 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин, а затем добавляли циклопропансульфонилхлорид (111 мг, 0,787 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 12 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 12 ч реакционную смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Органический слой промывали водным $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевым раствором (2 x 25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (20 мг, выход 4,38%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30-8,25 (м, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,13 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 3,86 (шир. д, J = 7,6 Гц, 3H), 3,82-3,71 (м, 3H), 3,18-3,10 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,99 (шир. д, J = 11,4 Гц, 1H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,48-1,36 (м, 1H), 1,31-1,15 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,06-0,97 (м, 3H), 0,96-0,85 (м, 4H); ЖХМС (Способ C): Rt = 2,24 мин, 645,6 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ C): Rt = 5,35 мин, 99,14% (Макс.).

Пример 5. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (5)



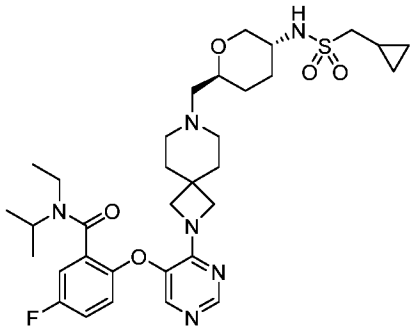
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,3 г, 0,520 ммоль) добавляли к ДХМ (5 мл), а реакционную смесь охлаждали до 0 °C. К данной реакционной массе добавляли DBU (0,313 мл, 2,079 ммоль) и перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После этого оксетан-3-сульфонилхлорид (0,090 г, 0,572 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 25 °C в течение 20 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 20 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (80 мг, выход 23,21%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,25 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 1H), 4,83 4,72 (м, 2H), 4,69-4,59 (м, 3H), 3,85 (шир. с, 2H), 3,81-3,70 (м, 4H), 3,13 (шир. д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 6H), 1,88 (шир. д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,67 (шир. д, J = 4,3 Гц, 6H), 1,38 (дк, J = 3,3, 12,2 Гц, 1H), 1,30-1,15 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,06-0,97 (м, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,46 мин, 661,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 4,80 мин, 99,66%.

Пример 6. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклобутансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (6)



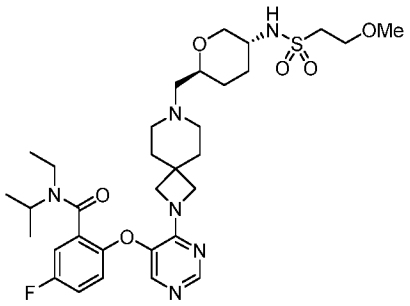
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,3 г, 0,520 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли DBU (0,313 мл, 2,079 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин, а затем добавляли циклобутансульфонилхлорид (0,096 г, 0,624 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 20 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 20 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл) и солевым раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали при пониженном давлении с последующей лиофилизацией с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклобутансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (55 мг, выход 15,85%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,24 (м, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 3,92-3,81 (м, 3H), 3,81-3,71 (м, 4H), 3,16-3,02 (м, 2H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 5H), 2,22-2,16 (м, 4H), 1,96-1,81 (м, 4H), 1,67 (шир. д, J = 4,0 Гц, 6H), 1,45-1,32 (м, 1H), 1,29-1,15 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,07-0,98 (м, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 2,52 мин, 659,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,28 мин, 98,70%.

Пример 7. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((Циклопропилметил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (7)



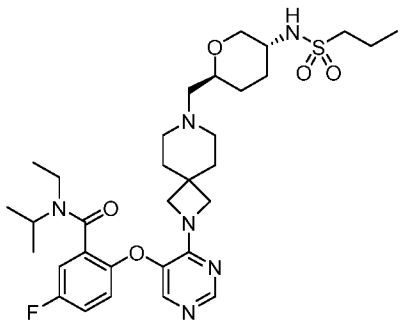
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,606 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли DBU (0,457 мл, 3,03 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин, а затем добавляли циклопропилметансульфонилхлорид (0,188 г, 1,213 ммоль). После этого реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 19 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 19 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Отделенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл), солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((циклопропилметил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (91 мг, выход 22,75%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29 - 8,25 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,10 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 3H), 3,80-3,71 (м, 3H), 3,18-3,09 (м, 2H), 3,04-2,90 (м, 3H), 2,32-2,16 (м, 6H), 1,95 (шир. д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,67 (шир. д, J = 4,5 Гц, 6H), 1,40 (дк, J = 3,8, 12,3 Гц, 1H), 1,30-1,15 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,06 0,96 (м, 4H), 0,59-0,52 (м, 2H), 0,37-0,29 (м, 2H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,51 мин, 659,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,56 мин, 99,88% (Макс.).

Пример 8. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метоксиэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (8)



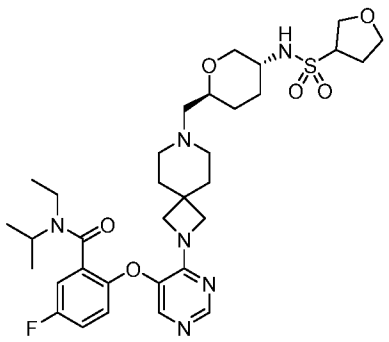
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,606 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Данный раствор охлаждали до 0 °C и к нему добавляли DBU (0,457 мл, 3,03 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и добавляли 2-метоксиэтан-1-сульфонилхлорид (0,106 мл, 0,910 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 25 °C в течение 17 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 17 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл) и солевым раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метоксиэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (90 мг, выход 22,33%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,24 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,15 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 3,91-3,71 (м, 6H), 3,63 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,23-3,09 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,95 (шир. д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,67 (шир. д, J = 4,9 Гц, 6H), 1,38 (дк, J = 3,5, 12,3 Гц, 1H), 1,31-1,17 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,06-0,97 (м, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,429 мин, 663,0 $M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,23 мин, 99,72%.

Пример 9. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пропилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (9)



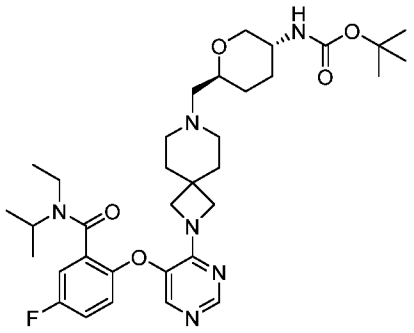
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (350 мг, 0,647 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) а раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли ТЕА (0,902 мл, 6,47 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 0,5 ч. После этого добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (0,364 мл, 3,24 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 11 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 11 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пропилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (156 мг, выход 36,8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,25 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 4,4, 8,9 Гц, 1H), 3,89-3,73 (м, 6H), 3,16-3,05 (м, 2H), 3,01-2,96 (м, 3H), 2,32-2,17 (м, 5H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 7H), 1,46-1,35 (м, 1H), 1,31-1,22 (м, 2H), 1,22-1,15 (м, 2H), 1,13-1,09 (м, 5H), 1,07-1,01 (м, 3H), 0,97 (т, J = 7,5 Гц, 4H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,50 мин, 647,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,51 мин, 99,34% (Макс.).

Пример 10. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (10)



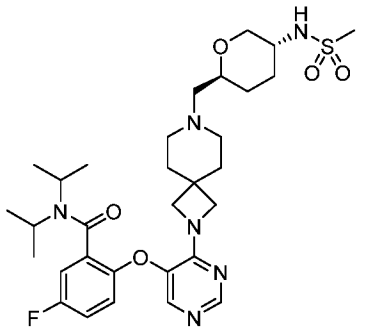
В высушенной двугорлой круглодонной колбе объемом 10 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (350 мг, 0,606 ммоль) добавляли к ДХМ (8 мл), а реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Добавляли DBU (554 мг, 3,64 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 0,5 ч. После этого добавляли тетрагидрофуран-3-сульфонилхлорид (155 мг, 0,910 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 10 мин, а затем при 25 °C в течение 11 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Спустя 11 ч реакционную смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидрофуран)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (77 мг, выход 18,34%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,28-8,24 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,33 (дд, J = 3,8, 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,08-7,01 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,90-3,83 (м, 4H), 3,81-3,73 (м, 4H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 2H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,28 (шир. дд, J = 6,3, 12,9 Гц, 4H), 2,23-2,14 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,44-1,34 (м, 1H), 1,30-1,15 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,07-0,97 (м, 4H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,58 мин, 675,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,17 мин, 99,29% (Макс.).

Пример 11. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (11)



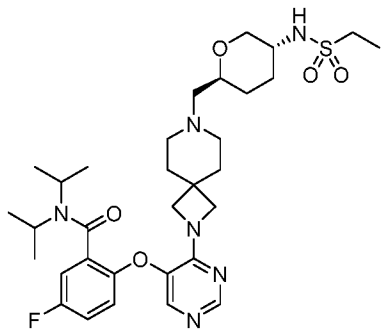
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 250 мл в атмосфере азота 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, бис-тозилатную соль (1,3 г, 1,68 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидиноне (5 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (0,93 г, 6,74 ммоль), KI (0,308 г, 1,853 ммоль) и ((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,649 г, 1,68 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а полученную реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 17 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH в ДХМ). Через 17 ч реакционную смесь охлаждали до 25 °C и гасили водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя 100-200 силикагеля и, элюируя метанолом в ДХМ (желаемый продукт элюировали в 4-5% метанол в ДХМ). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (650 мг, выход 59,7%) в виде светло-коричневого сиропа: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,25 (м, 1H), 7,74-7,65 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,78-6,71 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 4H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 2H), 2,91 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 2,32-2,23 (м, 4H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,72-1,63 (м, 5H), 1,39 (шир. с, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,24 (с, 1H), 1,22-1,17 (м, 2H), 1,13-1,07 (м, 5H), 1,06-0,97 (м, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt = 1,49 мин, 441,4 $(M+H)^+$.

Пример 12. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (12)



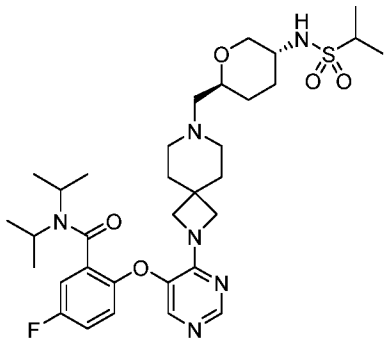
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорид (0,27 г, 0,487 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), а полученный раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли TEA (0,271 мл, 1,947 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. После этого добавляли метансульфонилхлорид (0,046 мл, 0,584 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 1 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 1 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевым раствором (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (37 мг, 22,62%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,10-7,01 (м, 2H), 3,94-3,77 (м, 5H), 3,74-3,64 (м, 1H), 3,53 (тд, J = 6,7, 13,5 Гц, 1H), 3,20-3,08 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,56 (шир. дд, J = 2,0, 3,8 Гц, 1H), 2,33-2,18 (м, 5H), 1,97 (шир. д, J = 12,4 Гц, 1H), 1,67 (шир. с, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41-1,33 (м, 4H), 1,31-1,23 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt = 0,85 мин, 633,0 $(M+H)^+$; ВЭЖХ: (Способ D): Rt = 5,23 мин, 99,51% (Макс.).

Пример 13. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (13)



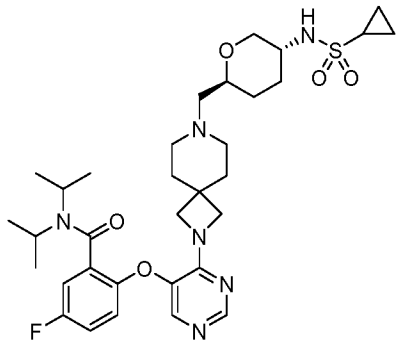
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,592 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл), а раствор охлаждали до 0°C. К данному раствору добавляли TEA (0,330 мл, 2,368 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. После этого этансульфонилхлорид (0,091 г, 0,710 ммоль) медленно добавляли, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 17 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 17 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевым раствором (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (70 мг, выход 18,15%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 3,94-3,76 (м, 5H), 3,74-3,64 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,16-3,04 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 3H), 2,32-2,18 (м, 5H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 6H), 1,47-1,38 (м, 4H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,31-1,21 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,80 мин, 647,2 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ В): Rt = 3,81 мин, 99,27%.

Пример 14. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (14)



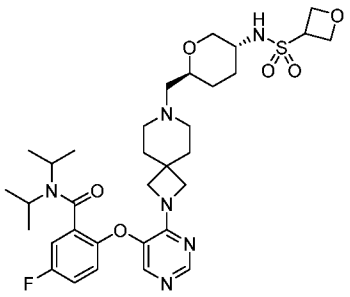
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 10 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,592 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл), а раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли DBU (0,357 мл, 2,368 ммоль) к реакционной смеси, а затем перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. После этого добавляли пропан-2-сульфонилхлорид (0,104 г, 0,728 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 20 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 20 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевым раствором (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (40 мг, выход 10,06%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,33-8,21 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 3,88 (шир. с, 2H), 3,80 (шир. д, J = 8,4 Гц, 3H), 3,69 (тд, J = 6,6, 13,2 Гц, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,21-3,05 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,67 (шир. д, J = 5,3 Гц, 6H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,41-1,37 (м, 1H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,29-1,24 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 7H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 2,01 мин, 661,6 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,45 мин, 98,38% (Макс.).

Пример 15. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (15)



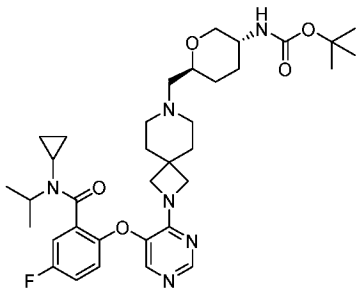
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,592 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), а раствор охлаждали до 0 °C. К данному раствору добавляли TEA (0,330 мл, 2,368 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. После этого добавляли циклопропансульфонилхлорид (0,100 г, 0,710 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 17 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 17 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевым раствором (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (37 мг, выход 9,26%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,26 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,2, 9,8 Гц, 1H), 3,95-3,84 (м, 3H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,69 (тд, J = 6,5, 13,1 Гц, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 5H), 1,99 (шир. д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,67 (шир. с, 6H), 1,47-1,39 (м, 5H), 1,35 (шир. д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,29-1,17 (м, 2H), 1,09 (шир. д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (шир. д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,95-0,86 (м, 4H); **ЖХМС** (Способ А): Rt = 1,88 мин, 659,5 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ В): Rt = 3,93 мин, 97,63%.

Пример 16. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (16)



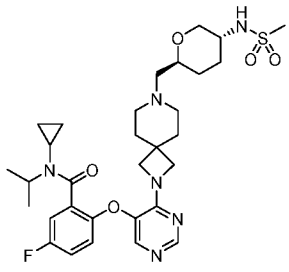
В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,592 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл), а полученный раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли TEA (0,330 мл, 2,368 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. После этого добавляли оксетан-3-сульфонилхлорид (0,102 г, 0,651 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевым раствором (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (46 мг, выход 11,03%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30 - 8,22 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,07-7,01 (м, 1H), 4,83-4,73 (м, 2H), 4,69-4,58 (м, 3H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,83-3,74 (м, 3H), 3,69 (квин., J = 6,6 Гц, 1H), 3,53 (тд, J = 6,8, 13,5 Гц, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 5H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,66 (шир. т, J = 4,9 Гц, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41-1,31 (м, 5H), 1,30-1,19 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,76 мин, 675,2 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ В): Rt. 3,71 мин, 95,77%.

Пример 17. трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (17)



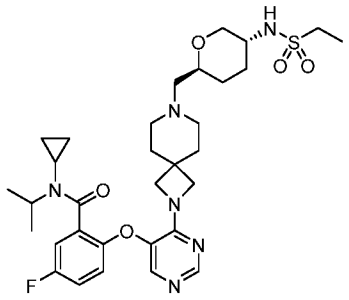
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (0,5 г, 0,875 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К полученному раствору N-изопропилциклопропанамина гидрохлорида (0,130 г, 0,962 ммоль), HATU (0,399 г, 1,050 ммоль) и TEA (0,354 г, 3,50 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 14 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 14 ч реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(2-(циклопропил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (40 мг, выход 6,88%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,32-8,24 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,23 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,79-6,70 (м, 1H), 4,37-4,24 (м, 1H), 3,91-3,69 (м, 5H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,91 (шир. т, J = 10,7 Гц, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,82 (шир. д, J = 11,1 Гц, 1H), 1,73-1,60 (м, 5H), 1,40-1,31 (м, 11H), 1,31-1,15 (м, 7H), 0,59-0,44 (м, 4H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,80 мин, 653,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ: (Способ D) Rt = 6,37 мин, 98,26%.

Пример 18: N-Циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро--2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (18)



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,3 г, 0,509 ммоль), растворенный в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли TEA (0,284 мл, 2,037 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин и добавляли метансульфонилхлорид (0,087 г, 0,764 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 21 ч, а за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл)> . После отделения органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл) и солевым раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на препаративной ВЭЖХ (Способ A), используя гидрокарбонат аммония и ацетонитрил. После лиофилизации N-циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (103 мг, выход 31,8%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26-8,29 (м, 1 H), 7,68-7,74 (м, 1 H), 7,36 (с, 1 H), 7,19-7,28 (м, 1 H), 7,05-7,11 (м, 1 H), 6,97-7,05 (м, 1 H), 4,25-4,38 (м, 1 H), 3,77-3,88 (м, 5 H), 3,10-3,20 (м, 1 H), 2,96-3,04 (м, 1 H), 2,92 (с, 3 H), 2,58-2,65 (м, 1 H), 2,18-2,36 (м, 7 H), 1,94-2,01 (м, 1 H), 1,63-1,71 (м, 6 H), 1,23-1,32 (м, 7 H), 0,49-0,58 (м, 4 H); ЖХМС: (Способ C) Rt. 2,432 мин, 631,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ: (Способ A) Rt. 5,088 мин, 99,29%.

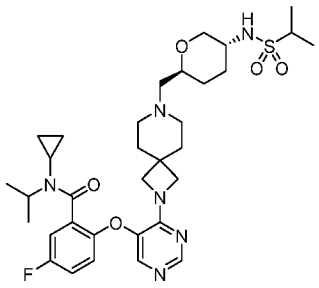
Пример 19. N-Циклопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (19)



В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,35 г, 0,621 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл). К данному раствору добавляли N-изопропилциклопропанамин (0,062 г, 0,621 ммоль), HATU (0,472 г, 1,242 ммоль) и Et_3N

(0,314 г, 3,10 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (2 X 30 мл). Органический слой собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ-А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-циклопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (0,07 г, выход 17,29 %) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,27 (с, 1Н), 7,71 (шир. с, 1Н), 7,32 (шир. д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,22 (шир. д, J = 7,4 Гц, 1Н), 7,14-7,06 (м, 1Н), 7,05-6,97 (м, 1Н), 4,38-4,24 (м, 1Н), 3,94-3,69 (м, 6Н), 3,09 (шир. с, 1Н), 3,01 (шир. д, J = 7,0 Гц, 3Н), 2,31-2,16 (м, 5Н), 1,94 (шир. д, J = 9,9 Гц, 1Н), 1,66 (шир. с, 6Н), 1,49-1,32 (м, 2Н), 1,28 (шир. д, J = 4,0 Гц, 6Н), 1,18 (шир. т, J = 6,9 Гц, 4Н), 0,52 (шир. с, 4Н); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,49 мин, 645,1(M+H)$^+$, 98,90%; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,19 мин, 98,34%.

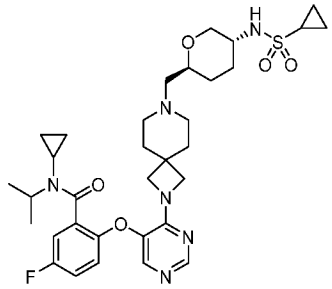
Пример 20: N-Циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (20)



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,4 г, 0,679 ммоль), растворенный в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли DBU (0,614 мл, 4,07 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 0 °С в течение 30 мин и добавляли пропан-2-сульфонилхлорид (0,290 г, 2,037 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 25 °С в течение 17 ч, а за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 30 мл). После отделения органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 х 20 мл) и солевым раствором (2 х 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе (температура

бани 40 °C) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на препаративной ВЭЖХ (Способ А), используя гидрокарбонат аммония и ацетонитрил. После лиофилизации N-циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (170 мг, 38%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1 H), 7,71 (с, 1 H), 7,33 (дд, *J*=8,25, 2,75 Гц, 1 H), 7,20-7,26 (м, 1 H), 6,96-7,08 (м, 2 H), 4,26-4,38 (м, 1 H), 3,79-3,85 (м, 4 H), 3,05-3,21 (м, 3 H), 2,97-3,05 (м, 1 H), 2,58-2,66 (м, 1 H), 2,16-2,35 (м, 7 H), 1,90-1,98 (м, 1 H), 1,62-1,71 (м, 6 H), 1,28 (шир. д, *J*=6,00 Гц, 6 H), 1,19-1,23 (м, 8 H), 0,52 (шир. с, 3 H); ЖХМС: (Способ А) Rt. 2,593 мин, 659,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ**:** (Способ С) Rt. 3,531 мин, 99,95%.

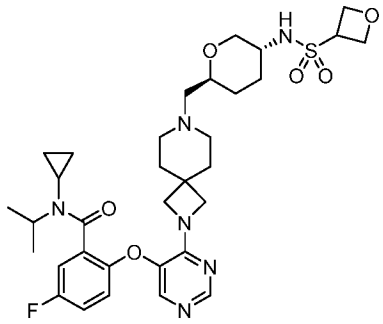
Пример 21: 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамид (21)



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,4 г, 0,679 ммоль), растворенный в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли DBU (0,614 мл, 4,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и добавляли циклопропансульфонилхлорид (0,286 г, 2,037 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 17 ч, а за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). После отделения органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл) и солевым раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на препаративной ВЭЖХ (Способ А), используя гидрокарбонат аммония и ацетонитрил. После лиофилизации 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-

5-фтор-N-изопропилбензамид (42 мг, 8,96%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1 H), 7,68-7,73 (м, 1 H), 7,28-7,36 (м, 1 H), 7,19-7,27 (м, 1 H), 7,07-7,17 (м, 1 H), 6,97-7,04 (м, 1 H), 4,26-4,39 (м, 1 H), 3,76-3,86 (м, 4 H), 3,08-3,20 (м, 2 H), 2,96-3,07 (м, 1 H), 2,59 (дт, *J*=5,00, 2,50 Гц, 1 H), 2,20-2,31 (м, 5 H), 2,19 (шир. д, *J*=4,50 Гц, 1 H), 1,94-2,05 (м, 1 H), 1,67 (шир. с, 6 H), 1,56 (с, 3 H), 1,27 (шир. с, 6 H), 0,86-1,00 (м, 5 H), 0,52 (шир. с, 3 H); ЖХМС: (Способ A) Rt. 2,552 мин, 657,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ: (Способ C) Rt. 3,489 мин, 95,17%.

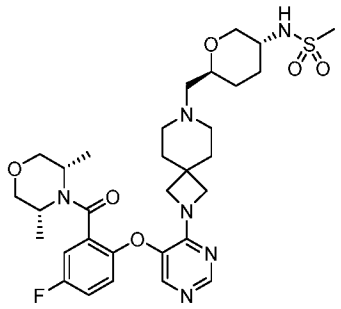
Пример 22: N-Циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (22)



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-циклопропил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,594 ммоль), растворенный в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли DBU (0,448 мл, 2,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и добавляли оксетан-3-сульфонилхлорид (0,186 г, 1,188 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 21 ч, а за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). После отделения органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл) и солевым раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на препаративной ВЭЖХ (Способ A), используя гидрокарбонат аммония и ацетонитрил. После лиофилизации N-циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (82 мг, 19,69%) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26-8,29 (м, 1 H), 7,69-7,73 (м, 1 H), 7,43-7,51 (м, 1 H), 7,29-7,36 (м, 1 H), 7,19-7,28 (м, 1 H), 6,96-7,05 (м, 1 H), 4,72-4,81 (м, 3 H), 4,58-4,69 (м, 4 H), 4,27-4,38 (м, 1 H), 3,74-3,85 (м, 5 H), 3,08-3,19 (м, 1 H), 2,94-

3,02 (м, 1 H), 2,57-2,65 (м, 1 H), 2,21-2,37 (м, 6 H), 1,84-1,92 (м, 1 H), 1,62-1,71 (м, 6 H), 1,28 (шир. д, *J*=6,50 Гц, 6 H), 0,48-0,58 (м, 4 H); ЖХМС: (Способ C) Rt. 2,428 мин 673,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ: (Способ A) Rt. 5,120 мин, 95,97%.

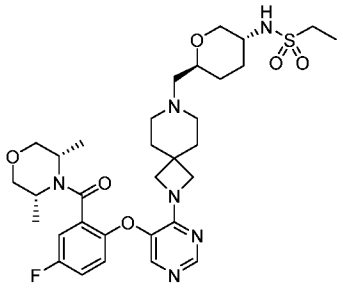
Пример 23. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамид (23)



В трехгорлой реакционной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона гидрохлорид (250 мг, 0,413 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли триэтиламин (0,173 мл, 1,239 ммоль) с последующим добавлением метилсульфонил-Cl (0,039 мл, 0,496 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и к ней добавляли 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (65 мг, выход 24,1%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,32-8,24 (м, 1H), 7,80-7,64 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 1H), 7,28 (дт, *J* = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,14-7,00 (м, 2H), 4,43-4,28 (м, 1H), 3,93-3,70 (м, 6H), 3,70-3,54 (м, 3H), 3,21-3,07 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,32-2,17 (м, 5H), 1,97 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 1,67 (шир. с, 6H), 1,45-1,17 (м, 9H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,35 мин, 647,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 4,48 мин, 99,26%.

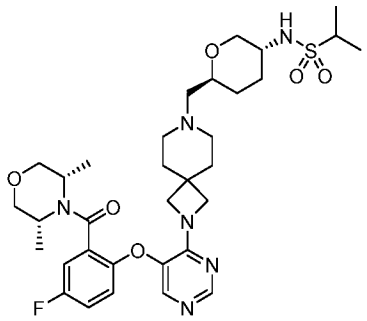
Пример 24. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-

фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этансульфонамид (24)



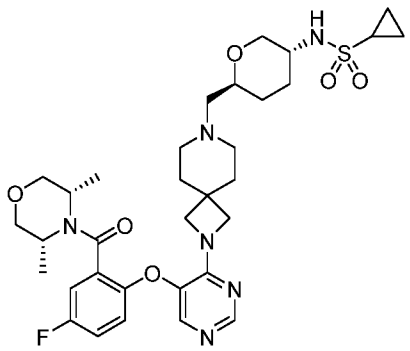
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли триэтиламин (150 мг, 1,487 ммоль) с последующим добавлением этансульфонилхлорида (76 мг, 0,595 ммоль) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% МеОН в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и к ней добавляли 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 х 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)этансульфонамида (51 мг, выход 15,40%)) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,32-8,24 (м, 1Н), 7,79-7,65 (м, 1Н), 7,44-7,33 (м, 1Н), 7,31-7,23 (м, 1Н), 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,03 (шир. дд, J = 4,4, 8,8 Гц, 1Н), 4,43-4,29 (м, 1Н), 3,92-3,55 (м, 9Н), 3,16-3,07 (м, 1Н), 3,05-2,96 (м, 3Н), 2,58-2,54 (м, 1Н), 2,28 (шир. дд, J = 6,3, 12,9 Гц, 4Н), 2,22-2,16 (м, 1Н), 1,98-1,90 (м, 1Н), 1,67 (шир. с, 5Н), 1,47-1,20 (м, 9Н), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3Н); ЖХМС (Способ А): Rt =1,36 мин, 661,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,64 мин, 98,89% (Макс.).

Пример 25. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пропан-2-сульфонамид (25)



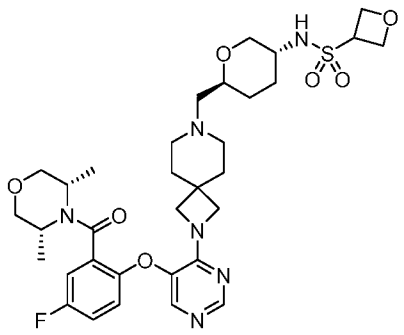
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли DBU (0,299 мл, 1,983 ммоль) с последующим добавлением пропан-2-сульфонилхлорида (85 мг, 0,595 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропан-2-сульфонамида (27 мг, выход 8,06%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31-8,24 (м, 1H), 7,79-7,65 (м, 1H), 7,44-7,32 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,14-6,99 (м, 2H), 4,42-4,30 (м, 1H), 3,93-3,53 (м, 9H), 3,19-3,04 (м, 3H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,56 (шир. дд, J = 1,8, 3,6 Гц, 1H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,94 (шир. д, J = 12,6 Гц, 1H), 1,67 (шир. д, J = 3,0 Гц, 6H), 1,48-1,37 (м, 1H), 1,35-1,24 (м, 5H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 8H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,45 мин, 675,2 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ D): Rt = 4,86 мин, 99,85%.

Пример 26. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамид (26)



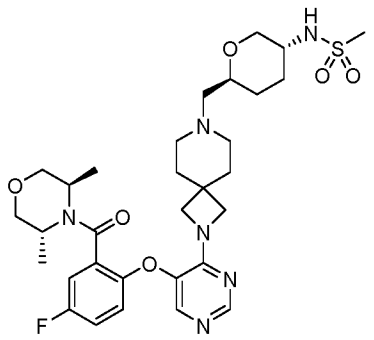
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору последовательно добавляли DBU (302 мг, 1,983 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (84 мг, 0,595 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дважды очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамида (34 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,33-8,24 (м, 1H), 7,80-7,64 (м, 1H), 7,46-7,32 (м, 1H), 7,28 (дт, J = 3,0, 8,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (шир. дд, J = 4,2, 8,9 Гц, 1H), 4,36 (шир. с, 1H), 3,96-3,54 (м, 9H), 3,21-3,08 (м, 2H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 6H), 1,99 (шир. д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,67 (шир. с, 5H), 1,48-1,35 (м, 2H), 1,34-1,19 (м, 7H), 0,99-0,87 (м, 4H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,46 мин, 673,2 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,08 мин, 98,77%.

Пример 27. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксетан-3-сульфонамид (27)



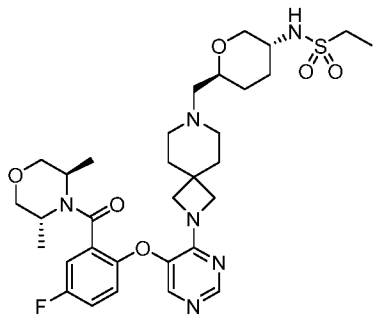
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли DBU (0,299 мл, 1,983 ммоль) с последующим добавлением оксетан-3-сульфонилхлорида (93 мг, 0,595 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксетан-3-сульфонамида (68 мг, выход 19,29%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29 (с, 1H), 7,81-7,65 (м, 1H), 7,47 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 7,28 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,15-7,00 (м, 1H), 4,81-4,73 (м, 2H), 4,69-4,58 (м, 3H), 4,36 (шир. с, 1H), 3,96-3,54 (м, 9H), 3,21-3,07 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,31-2,16 (м, 5H), 1,88 (шир. д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,67 (шир. с, 6H), 1,44-1,17 (м, 9H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,37 мин, 689,0 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,50 мин, 96,85%.

Пример 28. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамид (28)



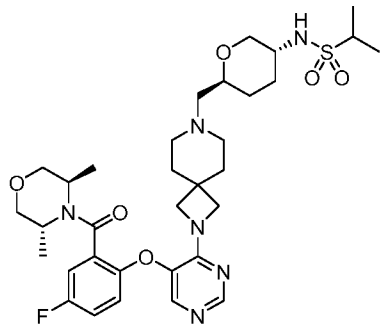
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли триэтиламин (0,276 мл, 1,983 ммоль) с последующим добавлением по каплям метансульфонилхлорида (85 мг, 0,744 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (98 мг, выход 30,5%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,34-8,24 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,29 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 3,96-3,58 (м, 10H), 3,57-3,44 (м, 1H), 3,21-3,08 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 5H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,76-1,60 (м, 6H), 1,45-1,10 (м, 9H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,34 мин, 647,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А) Rt. 4,75 мин, 99,65%.

Пример 29. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид (29)



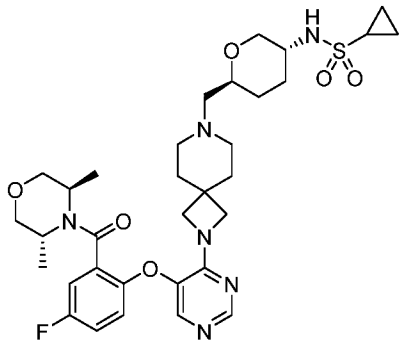
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли триэтиламин (201 мг, 1,983 ммоль) с последующим добавлением по каплям этансульфонилхлорида (96 мг, 0,744 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамида (90 мг, выход 27,4%)) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,32-8,25 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,29 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 1H), 3,98-3,57 (м, 10H), 3,56-3,42 (м, 1H), 3,16-3,05 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 3H), 2,32-2,15 (м, 5H), 1,94 (шир. д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,75-1,62 (м, 6H), 1,48-1,32 (м, 1H), 1,31-1,11 (м, 11H); ЖХМС (Способ А): Rt= 1,37 мин, 661,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,94 мин, 99,75%.

Пример 30. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропан-2-сульфонамид (30)



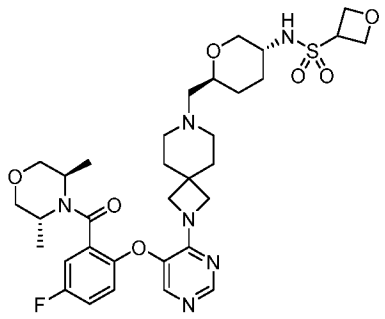
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли DBU (0,299 мл, 1,983 ммоль) с последующим добавлением по каплям пропан-2-сульфонилхлорида (106 мг, 0,744 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропан-2-сульфонамида (38 мг, выход 10,79%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31-8,26 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (шир. дд, J = 2,3, 8,0 Гц, 1H), 7,29 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 2H), 3,96-3,60 (м, 10H), 3,57-3,44 (м, 1H), 3,21-2,96 (м, 4H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 6H), 1,48-1,34 (м, 1H), 1,30-1,24 (м, 1H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 12H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,42 мин, 675,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ D), Rt = 5,17 мин, 95,00%.

Пример 31. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамид (31)



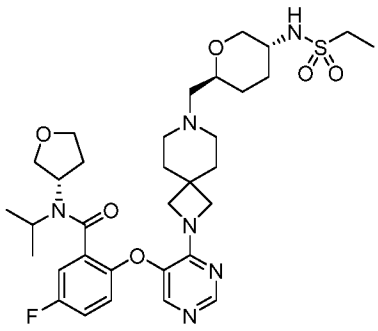
В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (500 мг, 0,826 ммоль) и DBU (503 мг, 3,30 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору по каплям добавляли циклопропансульфонилхлорид (116 мг, 0,826 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС и ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (способ А). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамида (73 мг, выход 12,69%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,35-8,22 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,38 (шир. дд, J = 2,6, 7,9 Гц, 1H), 7,29 (дт, J = 3,2, 8,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,95-3,61 (м, 9H), 3,55-3,44 (м, 1H), 3,21-3,09 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 5H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,68 (шир. д, J = 4,8 Гц, 6H), 1,48-1,34 (м, 1H), 1,31-1,08 (м, 8H), 0,97-0,83 (м, 5H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,67 мин, 671,3 (M-H); ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,83 мин, 96,66%.

Пример 32. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксетан-3-сульфонамид (32)



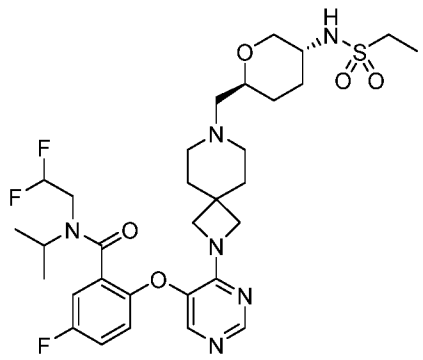
В трёхгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона, гидрохлорид (300 мг, 0,496 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли DBU (302 мг, 1,983 ммоль) с последующим добавлением по каплям оксетан-3-сульфонилхлорида (116 мг, 0,744 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и добавляли к ней 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)оксетан-3-сульфонамида (58 мг, выход 16,99%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,33-8,24 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,47 (шир. д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,29 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 4,83-4,70 (м, 2H), 4,69-4,58 (м, 3H), 3,97-3,57 (м, 10H), 3,56 3,44 (м, 1H), 3,20-3,07 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,32-2,18 (м, 5H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,67 (шир. с, 6H), 1,45-1,09 (м, 9H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,35 мин, 689,0 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,69 мин, 99,14% (Макс.).

Пример 33. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид (33)



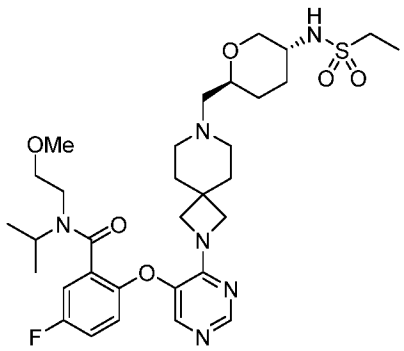
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,25 г, 0,444 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл). К данному раствору TEA (0,309 мл, 2,218 ммоль), HATU (0,337 г, 0,887 ммоль) и (S)-N-изопропилтетрагидрофуран-3-амин (0,115 г, 0,887 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере азота, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида (0,025 г, выход 8,27%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,34-8,21 (м, 1H), 7,86-7,69 (м, 1H), 7,37-7,19 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 4,07-3,63 (м, 11H), 3,61-3,44 (м, 1H), 3,16-3,05 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 3H), 2,31-2,15 (м, 6H), 2,05-1,88 (м, 2H), 1,76-1,60 (м, 6H), 1,50-1,31 (м, 3H), 1,30-1,21 (м, 1H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,13 (шир. д, J = 6,5 Гц, 1H), 1,06 (шир. дд, J = 6,6, 12,5 Гц, 2H), 0,98 (шир. д, J = 6,6 Гц, 1H); ЖХМС (Способ А): Rt = 2,35 мин, 675,3 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,01 мин, 99,47%.

Пример 34. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (34)



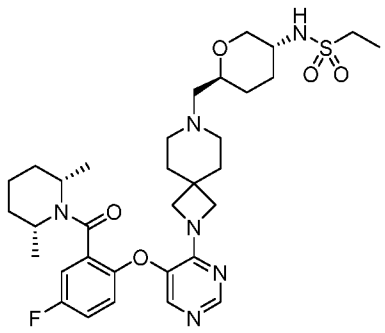
В одногорлой сухой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,20 г, 0,355 ммоль) растворяли в ДМФА (7,5 мл). К данному раствору TEA (0,247 мл, 1,774 ммоль), HATU (0,270 г, 0,710 ммоль) и N-(2,2-дифторэтил)пропан-2-амина гидрохлорида (0,057 г, 0,355 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ-A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-(2,2-дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (55 мг, выход 22,95%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,35-8,24 (м, 1H), 7,84-7,69 (м, 1H), 7,41-7,21 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,39-6,02 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 4H), 3,78-3,65 (м, 4H), 3,16-3,05 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 3H), 2,32-2,17 (м, 5H), 1,94 (шир. д, J = 12,5 Гц, 1H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,48-1,32 (м, 1H), 1,30-1,22 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,08 (шир. дд, J = 6,5, 16,0 Гц, 6H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,69 мин, 669,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 5,50 мин, 99,51% (Макс.).

Пример 35. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамид (35)



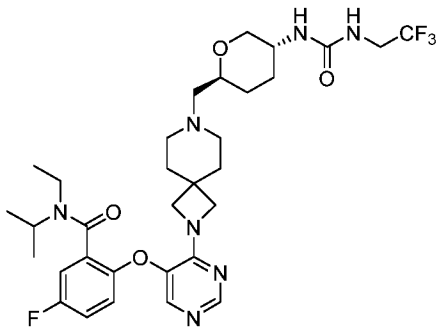
В двугорлой сухой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,25 г, 0,444 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл). К данному раствору TEA (0,309 мл, 2,218 ммоль), HATU (0,337 г, 0,887 ммоль) и N-(2-метоксиэтил)пропан-2-амина (0,104 г, 0,887 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 19 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 19 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ-A). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамида (0,1 г, выход 33,9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,33-8,22 (м, 1H), 7,77-7,63 (м, 1H), 7,35-7,21 (м, 2H), 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 3,95-3,70 (м, 7H), 3,55-3,43 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,16-3,05 (м, 2H), 3,04-2,97 (м, 3H), 2,32-2,17 (м, 5H), 1,94 (шир. д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,67 (шир. с, 6H), 1,47-1,33 (м, 1H), 1,31-1,14 (м, 6H), 1,13-1,00 (м, 5H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,40 мин, 663,0 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 5,50 мин, 99,74%.

Пример 36. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2S,6R)-2,6-Диметилпиперидин-1-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид (36)



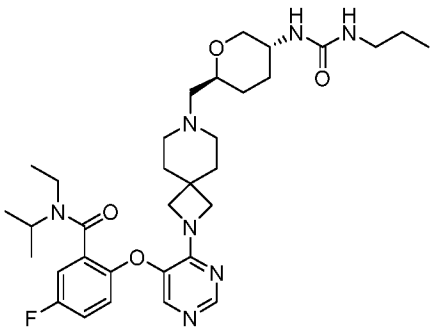
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,25 г, 0,444 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл). К данному раствору добавляли TEA (0,309 мл, 2,218 ммоль), HATU (0,337 г, 0,887 ммоль) и (2S,6R)-2,6-диметилпиперидин (0,100 г, 0,887 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 19 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 19 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ-А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-1-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамида (0,08 г, выход 27,3%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30 8,24 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 3,0, 8,3 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 4,78-4,60 (м, 1H), 3,94-3,74 (м, 6H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 3H), 2,32-2,16 (м, 6H), 1,94 (шир. д, J = 11,8 Гц, 1H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,67 (шир. д, J = 5,4 Гц, 6H), 1,52-1,34 (м, 4H), 1,30-1,20 (м, 5H), 1,18 (шир. т, J = 7,3 Гц, 6H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,49 мин, 659,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,55 мин, 99,54%.

Пример 37. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(2,2,2-трифторэтил)уреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (37)



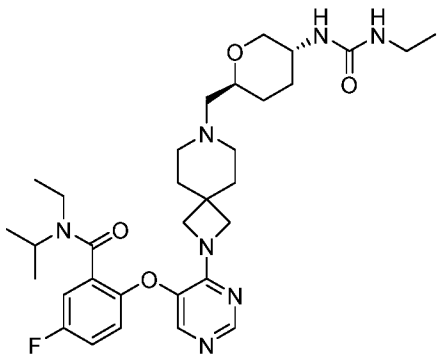
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (300 мг, 0,520 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли CDI (110 мг, 0,676 ммоль) и DIPEA (0,324 мл, 1,819 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а полученную реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 1 ч. После этого добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин (77 мг, 0,780 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС и ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 24 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и промывали водой. Органический экстракт концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(2,2,2-трифторэтил)уреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (45 мг, выход 12,62%) в виде белой пены: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30-8,24 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,10-6,99 (м, 1H), 4,71-4,57 (м, 2H), 3,85 (шир. с, 2H), 3,82-3,70 (м, 4H), 3,46-3,37 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 1H), 3,13 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 2,97 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 2,33-2,24 (м, 4H), 2,23-2,16 (м, 2H), 1,89 (шир. д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,40 (дк, J = 3,6, 12,4 Гц, 1H), 1,30-1,15 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,06-0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,62 мин, 667,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,81 мин, 97,07% (Макс.).

Пример 38. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-пропилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (38)



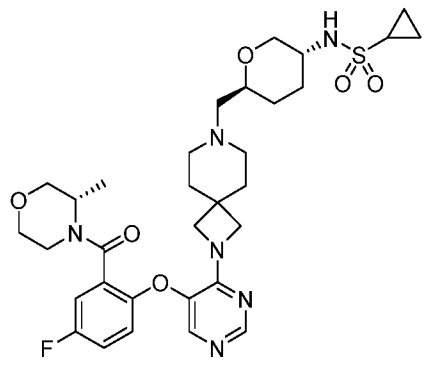
В двугорлой сухой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (300 мг, 0,520 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли CDI (110 мг, 0,676 ммоль) и DIPEA (0,324 мл, 1,819 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а полученную реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 1 ч. После этого к реакционной смеси добавляли пропан-1-амин (0,064 мл, 0,780 ммоль) и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС и ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и промывали водой. Органический экстракт концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-пропилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (71,12 мг, выход 21,84%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,24 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 1H), 5,73 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 5,63 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 3,93-3,70 (м, 6H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 1H), 2,98-2,82 (м, 3H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,67 (шир. д, J = 3,8 Гц, 6H), 1,35 (секст., J = 7,2 Гц, 2H), 1,29-1,15 (м, 4H), 1,15-1,07 (м, 5H), 1,06-0,97 (м, 3H), 0,82 (т, J = 7,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,40 мин, 626,2 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt. 5,09 мин, 99,90%.

Пример 39. N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-этилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (39)

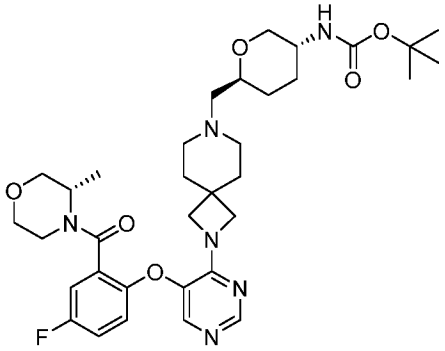


В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (300 мг, 0,520 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли CDI (110 мг, 0,676 ммоль) и DIPEA (235 мг, 1,819 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а полученную реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 1 ч. К указанной выше реакционной смеси добавляли этанамин в ТГФ (0,390 мл, 0,780 ммоль) и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС и ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и промывали водой. Органический слой концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-этилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (78,41 мг, выход 24,52%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30-8,24 (м, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 1H), 5,73-5,66 (м, 1H), 5,64 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 3,94-3,70 (м, 6H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,26-3,11 (м, 1H), 3,07-2,92 (м, 3H), 2,85 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,89-1,81 (м, 1H), 1,67 (шир. д, J = 4,9 Гц, 5H), 1,34-1,16 (м, 4H), 1,15-1,06 (м, 5H), 1,06-0,99 (м, 3H), 0,96 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,54 мин, 612,5 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,84 мин, 99,43%.

Пример 40. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(4-Фтор-2-((S)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамид (40)

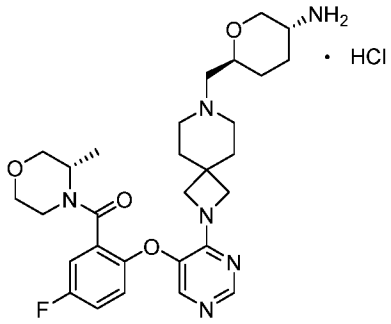


Стадия 1: трет-Бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-((S)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат



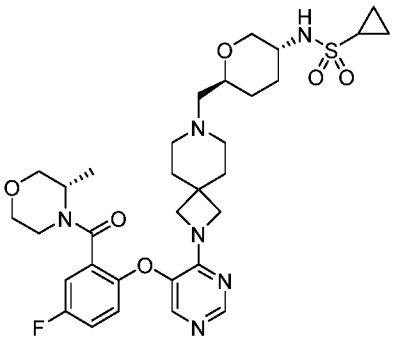
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (0,5 г, 0,875 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). К данному раствору добавляли (S)-3-метилморфолин (0,097 г, 0,962 ммоль), HATU (0,432 г, 1,137 ммоль) и TEA (0,488 мл, 3,50 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 20 ч реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагелем 100-200 и элюируя MeOH в ДХМ (желаемый продукт элюировали в 3%–4% MeOH в ДХМ). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-((S)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (0,25 г, выход 37,1%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (Способ A): Rt = 1,557 мин, 655,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-Аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((S)-3-метилморфолино)метанона, гидрохлорид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота трет-бутил((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-((S)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (0,6 г, 0,916 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторэтаноле (6 мл). К полученному раствору по каплям добавляли TMS-Cl (0,150 мл, 1,174 ммоль) при 10 °C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч при 25 °C, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 1 ч растворитель отгоняли при пониженном давлении на роторном испарителе, а полученный остаток совместно отгоняли с этилацетатом (2 x 20 мл). Остаток растирали с гексаном и сушили под вакуумом с получением (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((S)-3-метилморфолино)метанона, гидрохлорида (0,51 г, выход 82,0%) в виде светло-коричневого твердого вещества: ЖХМС (Способ A): Rt = 1,32 мин, 555,3 $(M+H)^+$.

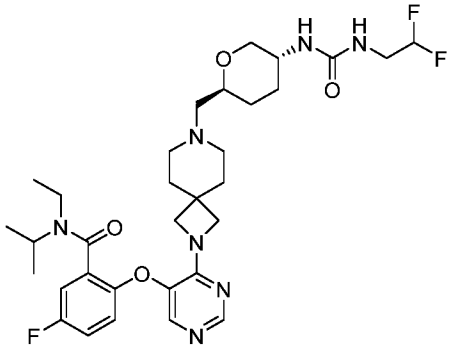
Стадия 3. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(4-Фтор-2-((S)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((S)-3-метилморфолино)метанона, гидрохлорид

(0,5 г, 0,846 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и охлаждали до 0 °C. К данному раствору добавляли DBU (1,275 мл, 8,46 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. После этого добавляли циклопропансульфонилхлорид (0,143 г, 1,01 ммоль), а реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 12 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 12 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали водн. $NaHCO_3$ (2 x 25 мл) и солевым раствором (2 x 25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(4-фтор-2-((S)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклопропансульфонамида (25 мг, выход 4,41%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,37-8,20 (м, 1H), 7,85-7,65 (м, 1H), 7,43-7,23 (м, 2H), 7,13 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,09-6,98 (м, 1H), 4,52-4,11 (м, 1H), 3,95-3,82 (м, 4H), 3,81-3,61 (м, 4H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,25-3,08 (м, 3H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,32-2,14 (м, 5H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,76-1,63 (м, 6H), 1,48-1,33 (м, 1H), 1,31-1,17 (м, 4H), 1,14-1,06 (м, 1H), 1,00-0,84 (м, 5H); ЖХМС (Способ А): Rt =1,37 мин, 659,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 2,98 мин, 98,25%.

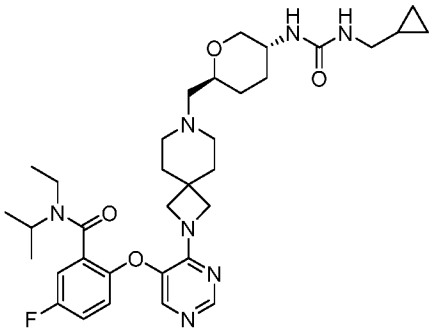
Пример 41. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(2,2-Дифторэтил)уреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (41)



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,3 г, 0,520 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). К данному раствору добавляли CDI (0,110 г, 0,676 ммоль) и DIPEA (0,363 мл, 2,079 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25 °C. Через 30 мин медленно добавляли 2,2-дифторэтан-1-амин (0,051 г, 0,624 ммоль), а

реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 40 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 40 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 х 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(2,2-дифторэтил)уреидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (85 мг, выход 25,06%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,28-8,23 (м, 1Н), 7,74-7,66 (м, 1Н), 7,34-7,21 (м, 2Н), 7,09-7,00 (м, 1Н), 6,15-6,07 (м, 1Н), 6,01-5,92 (м, 2Н), 3,90-3,71 (м, 6Н), 3,46-3,36 (м, 4Н), 3,26-3,12 (м, 1Н), 2,88 (т, J = 10,6 Гц, 1Н), 2,31-2,15 (м, 5Н), 1,87 (шир. д, J = 10,9 Гц, 1Н), 1,67 (шир. д, J = 4,4 Гц, 6Н), 1,35-1,23 (м, 2Н), 1,21 (шир. с, 2Н), 1,14-1,07 (м, 5Н), 1,06-0,97 (м, 3Н); ЖХМС (Способ А): Rt = 2,40 мин, 648,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,17 мин, 99,26% (Макс.).

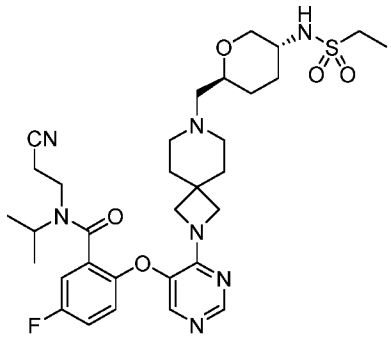
Пример 42. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(Циклопропилметил)уреидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (42)



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,3 г, 0,520 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли CDI (0,110 г, 0,676 ммоль) и DIPEA (0,363 мл, 2,079 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °С. Через 30 мин медленно добавляли циклопропилметанамин (0,044 г, 0,624 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 17 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 17 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 х 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °С) с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-(циклопропилметил)уреидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (90 мг, 27,1%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,30-8,24 (м, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,34-7,22 (м, 2Н), 7,11-7,00 (м, 1Н), 5,82 (с, 1Н), 5,68 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 3,93-3,72 (м, 6Н), 3,46-3,39 (м, 1Н), 3,26-3,18 (м, 1Н), 2,90-2,81 (м, 4Н), 2,32-2,16 (м, 5Н), 1,85 (шир. д, J = 9,4 Гц, 1Н), 1,67 (шир. д, J = 4,8 Гц, 6Н), 1,29-1,16 (м, 4Н), 1,14-1,07 (м, 5Н), 1,06-0,97 (м, 3Н), 0,90-0,80 (м, 1Н), 0,42-0,33 (м, 2Н), 0,15-0,07 (м, 2Н); ЖХМС (Способ А): Rt = 2,45 мин, 638,4 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,29 мин, 99,66%.

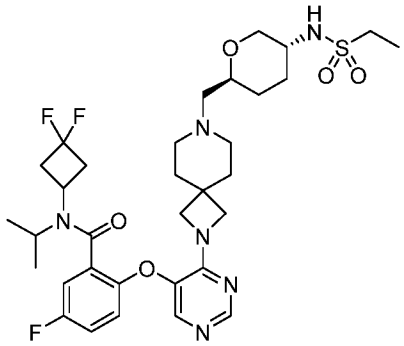
Пример 43. N-(2-Цианоэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (43)



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (100 мг, 0,177 ммоль), HATU (135 мг, 0,355 ммоль) и триэтиламин (0,099 мл, 0,710 ммоль) добавляли к ДМФА (2 мл). К полученному раствору добавляли 3-(изопропиламино)пропаннитрил (39,8 мг, 0,355 ммоль) при 25 °С, а реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% МеОН в дихлорметане) и ЖХМС. Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 х 15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 х 10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением N-(2-цианоэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-

изопропилбензамида (41 мг, выход 35,1%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,34-8,23 (м, 1H), 7,81-7,69 (м, 1H), 7,35-7,22 (м, 2H), 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,89-3,71 (м, 6H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 3H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,31-2,18 (м, 5H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,40 (дк, J = 3,8, 12,3 Гц, 1H), 1,30-1,21 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 4H), 1,12 (шир. дд, J = 3,3, 5,9 Гц, 5H); ЖХМС (Способ A): Rt = 2,14 мин, 658,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 4,84 мин, 99,90%.

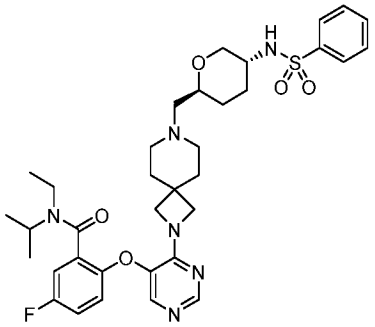
Пример 44. N-(3,3-Дифторциклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (44)



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (250 мг, 0,444 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл). К данному раствору 3,3-дифтор-N-изопропилциклобутан-1-амин (100 мг, 0,665 ммоль), HATU (253 мг, 0,665 ммоль) и TEA (0,249 мл, 1,774 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (25 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением N-(3,3-дифторциклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (45 мг, выход 14,50%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,26 (дт, J = 2,9, 8,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H),

3,97-3,82 (м, 4H), 3,81-3,68 (м, 4H), 3,61-3,43 (м, 1H), 3,15-3,04 (м, 1H), 3,04-2,97 (м, 3H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 5H), 1,94 (шир. дд, J = 2,8, 15,1 Гц, 1H), 1,71-1,63 (м, 5H), 1,49-1,34 (м, 2H), 1,32-1,21 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 4H), 1,13-1,06 (м, 3H), 1,02 (шир. д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,856 мин, 695,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 5,685 мин, 99,33%.

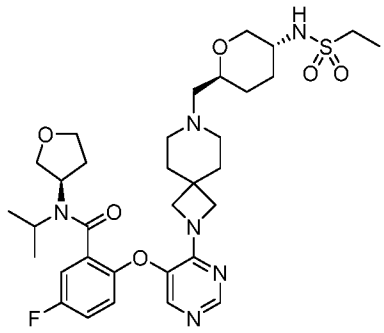
Пример 45. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (45)



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (300 мг, 0,520 ммоль) и DBU (0,313 мл, 2,079 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл). К данному раствору добавляли бензолсульфонилхлорид (138 мг, 0,780 ммоль) при 10 °C, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ. Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и к ней добавляли 1 мл триэтиламина. Полученную суспензию экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (49 мг, выход 13,21%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31-8,21 (м, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,77 (шир. д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67-7,57 (м, 3H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,08-6,98 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 3H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,26-3,09 (м, 2H), 3,00-2,88 (м, 2H), 2,31-2,18 (м, 4H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,70-1,55 (м, 6H), 1,38-1,25 (м, 1H), 1,23-1,13 (м, 2H), 1,13-0,96 (м, 9H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,66 мин, 681,3 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ B): Rt = 3,74 мин, 95,43%.

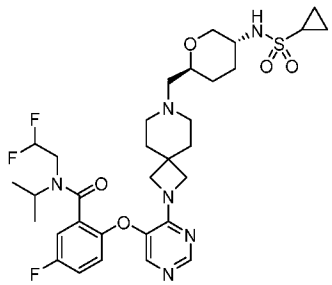
Пример 46. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид (46)



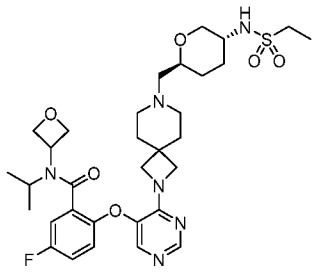
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,3 г, 0,532 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (8 мл). К данному раствору TEA (0,223 мл, 1,597 ммоль), HATU (0,405 г, 1,064 ммоль) и (R)-N-изопропилтетрагидрофуран-3-амин (0,193 г, 1,490 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамида (35 мг, выход 9,65%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,27 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 7,35-7,20 (м, 2H), 7,13-6,99 (м, 2H), 4,06-3,85 (м, 4H), 3,84-3,66 (м, 7H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 3H), 2,31-2,26 (м, 3H), 2,21 (шир. д, J = 3,1 Гц, 2H), 1,93 (шир. дд, J = 4,1, 10,4 Гц, 2H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,49-1,32 (м, 3H), 1,29-1,22 (м, 1H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 4H), 1,13 (шир. д, J = 6,5 Гц, 1H), 1,06 (шир. дд, J = 6,7, 12,2 Гц, 2H), 0,98 (шир. д, J = 6,5 Гц, 1H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,653 мин, 675,1 $(M+H)^+$, 99,39% (Макс.); ВЭЖХ (Способ A): Rt = 4,885 мин, 99,03%.

Пример 47. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид (47)



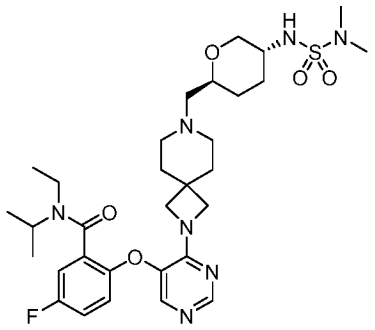
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (0,066 г, 0,115 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2,5 мл). К данному раствору TEA (0,048 мл, 0,344 ммоль), HATU (0,087 г, 0,229 ммоль) и N-(2,2-дифторэтил)пропан-2-амина, гидрохлорида (0,027 г, 0,172 ммоль) добавляли при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (25 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (20 мг, выход 25,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,39-8,14 (м, 1H), 7,85-7,68 (м, 1H), 7,44-7,20 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,37-6,03 (м, 1H), 3,91-3,65 (м, 8H), 3,22-3,09 (м, 1H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 4H), 2,22-2,17 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,73-1,60 (м, 5H), 1,48-1,36 (м, 1H), 1,31-1,19 (м, 2H), 1,08 (шир. дд, J = 6,5, 15,9 Гц, 6H), 0,98-0,84 (м, 5H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,962 мин, 681,1 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 5,459 мин, 98,92%.

Пример 48. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид (48)



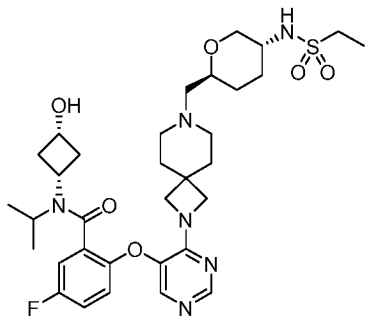
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (300 мг, 0,532 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл). К данному раствору добавляли N-изопропилоксетан-3-амин (61,3 мг, 0,532 ммоль), HATU (304 мг, 0,798 ммоль) и TEA (0,299 мл, 2,129 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 24 ч реакционную смесь гасили водой (25 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта в виде светло-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамида (116,93 мг, выход 32,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,33-8,23 (м, 1H), 7,87-7,73 (м, 1H), 7,44-7,17 (м, 2H), 7,14-6,96 (м, 2H), 5,28-5,05 (м, 1H), 4,88-4,66 (м, 1H), 4,65-4,55 (м, 2H), 4,48-4,06 (м, 1H), 3,95-3,66 (м, 6H), 3,17-3,04 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 3H), 2,32-2,18 (м, 5H), 1,94 (шир. д, J = 12,4 Гц, 1H), 1,66 (шир. д, J = 2,9 Гц, 6H), 1,51 (шир. д, J = 5,8 Гц, 1H), 1,46-1,32 (м, 3H), 1,31-1,21 (м, 1H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,10-0,92 (м, 4H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,354 мин, 661,3$(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 4,69 мин, 97,51%.

Пример 49. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (49)



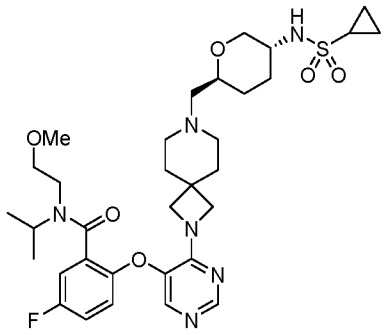
В высушенной двугорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (0,35 г, 0,606 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Полученный раствор охлаждали до 0 °C и ТЕА (0,423 мл, 3,03 ммоль) добавляли к нему. Реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 0,5 ч, а затем к нему добавляли диметилсульфамоилхлорид (0,131 г, 0,910 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 20 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл), а водный слой экстрагировали ДХМ (2 X 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (43 мг, выход 10,75%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31-8,22 (м, 1H), 7,77-7,65 (м, 1H), 7,16 (с, 3H), 7,11-7,00 (м, 1H), 3,84 (шир. д, J = 5,9 Гц, 3H), 3,81-3,71 (м, 3H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,26-3,10 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 2,32-2,15 (м, 5H), 1,95 (шир. д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,66 (шир. с, 5H), 1,46-1,33 (м, 1H), 1,28-1,15 (м, 3H), 1,14-1,08 (м, 5H), 1,06-0,97 (м, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 2,164 мин, m/z: 648,4$(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,01 мин, 98,18%.

Пример 50. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид (50)



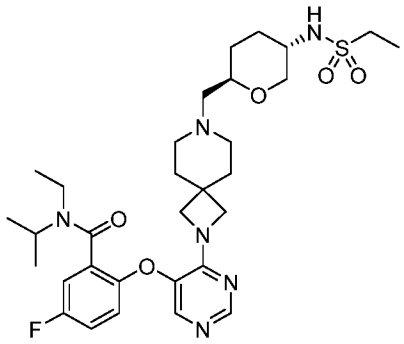
В высушенной двугорлой круглодонной колбы емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,3 г, 0,532 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл). К данному раствору добавляли TEA (0,297 мл, 2,129 ммоль), HATU (0,405 г, 1,064 ммоль) и (1s,3s)-3-(изопропиламино)циклобутан-1-ол (0,138 г, 1,064 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта в виде коричневой смолистой массы. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамида (0,12 г, выход 33,1%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,36-8,16 (м, 1H), 7,81-7,64 (м, 1H), 7,33-7,18 (м, 1H), 7,16-6,99 (м, 3H), 5,02 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 3,94-3,75 (м, 6H), 3,69-3,50 (м, 2H), 3,17-3,05 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 3H), 2,95-2,77 (м, 1H), 2,33-2,12 (м, 7H), 2,00-1,83 (м, 3H), 1,67 (шир. с, 6H), 1,46-1,35 (м, 3H), 1,33-1,22 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,10-1,00 (м, 2H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,653 мин, m/z: 675,1 (M+H)+; ВЭЖХ (Способ A): Rt = 4,60 мин, 99,9%.

Пример 51. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамид (51)

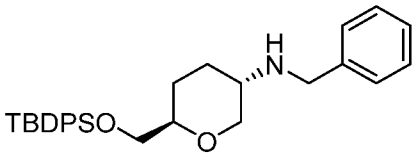


В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамида, гидрохлорид (0,5 г, 0,823 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Полученный раствор охлаждали до 0 °C и добавляли к нему DBU (0,621 мл, 4,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, а затем к ней добавляли циклопропансульфонилхлорид (0,232 г, 1,647 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (20 мл), а водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамида (75 мг, выход 13,00%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,33-8,21 (м, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,16-7,00 (м, 2H), 3,96-3,83 (м, 3H), 3,81-3,71 (м, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (с, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,61-2,55 (м, 2H), 2,33-2,19 (м, 4H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,69 (шир. с, 6H), 1,49-1,36 (м, 1H), 1,31-1,17 (м, 3H), 1,09 (шир. д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,04 (шир. д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,98-0,84 (м, 5H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,749 мин, m/z: 675,1(M+H)$^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,075 мин, 96,33%.

Пример 52. N-Этил-2-((4-(7-(((2R,5S)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (52)



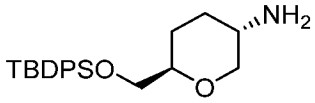
Стадия 1. (3S,6R)-N-Бензил-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота, (R)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)дигидро-2H-пиран-3(4H)-он (2 г, 5,43 ммоль; синтезированный в пять стадий, исходя из рацемического (3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)метанола, как описано в Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, 14(11), 3953-3966; Angewandte Chemie, International Edition, 54(46), 13538-13544; 2015; Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, (1), 97-100; Tetrahedron Letters 2009, 50(22), 2693-2696) растворяли в метаноле (20 мл). К данному раствору добавляли бензиламин (1,745 г, 16,28 ммоль) в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при 25 °C. Через 1 ч $LiBH_4$ (0,130 г, 5,97 ммоль) добавляли при -78 °C, а реакционную смесь поддерживали при -78 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли медленно достигать 25 °C и перемешивали в течение 4 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в петролейном эфире). Прогресса реакции не наблюдали (Исходное вещество не израсходовано). Реакционную смесь затем нагревали при 40 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% этилацетата в гексане). Через 16 ч реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщ. $NaHCO_3$, а водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2 x 60 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (Biotage Isolera), используя силикагель 230-400 меш и элюируя 20% EtOAc/гексан. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе, с получением (3S,6R)-N-бензил-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (2 г, выход 80%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,76-7,66 (м, 4H), 7,47-7,31 (м, 11H), 7,28-7,23 (м, 1H), 4,13-3,97 (м, 1H),

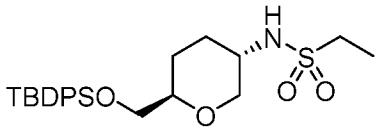
3,78-3,70 (м, 1H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,51-3,36 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,14-1,97 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 2H), 1,43-1,22 (м, 2H), 1,08 (с, 9H).

Стадия 2. (3S,6R)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин



Минireактор продували азотом и загружали (3S,6R)-N-бензил-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (2 г, 4,35 ммоль) в этаноле (5 мл). Добавляли 20% гидроксида палладия на угле (0,764 г, 1,088 ммоль) к полученному раствору в атмосфере азота. Сосуд вакуумировали и продували азотом, а затем перемешивали при давлении 50 фунтов на кв. дюйм H_2 в течение 16 ч при 25 °C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в дихлорметане). Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через целит® и промывали метанолом, а объединенный фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного (3S,6R)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (1,2 г, выход неочищенного продукта 75%) , который использовали в таком виде на следующей стадии без очистки: ЖХМС (Способ A): Rt = 2,037 мин, 370,0 $(M+H)^+$, 42,68%.

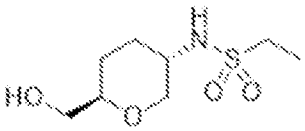
Стадия 3. N-((3S,6R)-6-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота (3S,6R)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (500 мг, 1,353 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). К данному раствору последовательно добавляли триэтиламин (548 мг, 5,41 ммоль) и этансульфонилхлорид (261 мг, 2,029 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Реакционную смесь продолжали перемешиваться при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% этилацетата в гексане). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (15 мл), а водный слой экстрагировали ДХМ (4 x 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Biotage Isolera), используя силикагель 230-400 и элюируя смесью этилацетата и гексана

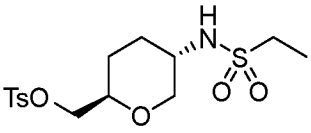
(желаемый продукт элюировали в 15% этилацетата в гексане). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением N-((3S,6R)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид (200 мг, выход 32,0 %): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,70-7,56 (м, 4H), 7,51-7,39 (м, 6H), 3,88-3,83 (м, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,16-2,98 (м, 3H), 1,98 (шир. д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,71 (шир. д, J = 10,5 Гц, 1H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,26-1,17 (м, 3H), 1,00 (с, 9H).

Стадия 4. N-((3S,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 10 мл в атмосфере азота N-((3S,6R)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид (100 мг, 0,217 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл). К данному раствору TBAF (0,866 мл, 0,866 ммоль) добавляли в атмосфере азота при 0 °C, а реакционную смесь продолжали перемешиваться при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (10 мл), а водный слой экстрагировали 10% метанола в ДХМ (4 x 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (Biotage Isolera), используя силикагель 230-400 меш и элюируя смесью метанола в ДХМ (желаемый продукт элюировали в 2% метанола в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе с получением N-((3S,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамида (40 мг, выход 83%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,61 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,20-3,06 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 3H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 1H), 1,46-1,34 (м, 1H), 1,31-1,22 (м, 1H), 1,22-1,16 (м, 4H); ЖХМС (Способ A): Rt = 1,22 мин, 224,0 $(M+H)^+$.

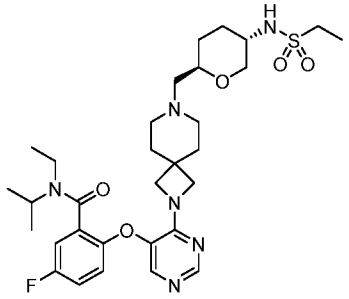
Стадия 5. ((2R,5S)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 10 мл в атмосфере азота

N-((3S,6R)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этансульфонамид (80 мг, 0,358 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли DIPEA (0,188 мл, 1,075 ммоль) с последующим добавлением DMAP (4,38 мг, 0,036 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (102 мг, 0,537 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% этилацетата в гексане). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани 45 °C) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Isolera), используя силикагель размером 100-200 меш и элюируя 5-10% этилацетата в гексане в виде элюента с получением ((2R,5S)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (70 мг, выход 51,8%).

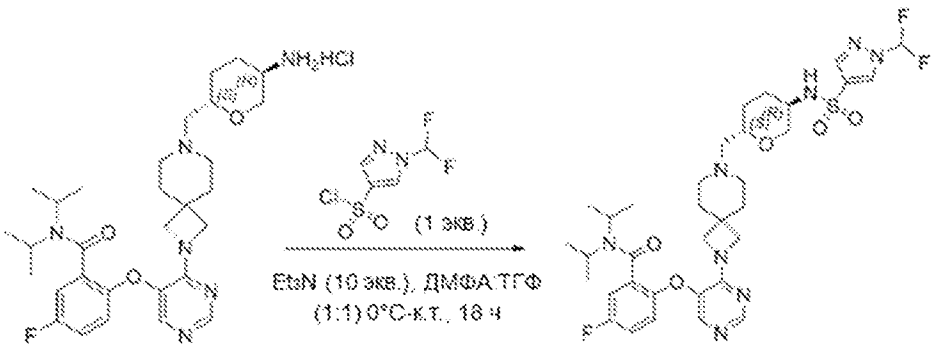
Стадия 6. N-Этил-2-((4-(7-(((2R,5S)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



В высушенной трехгорлой круглодонной колбе емкостью 10 мл в атмосфере азота 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида, гидрохлорид (50 мг, 0,108 ммоль) растворяли в NMP (2 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (89 мг, 0,647 ммоль) и KI (39,4 мг, 0,237 ммоль) с последующим добавлением ((2R,5S)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (61,0 мг, 0,162 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь продолжали перемешиваться при 80 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в дихлорметане). Через 16 ч реакционную смесь гасили водой (2 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (4 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе (температура бани 40 °C) при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Фракции, содержащие

желаемый продукт, лиофилизовали, с получением N-этил-2-((4-(7-(((2R,5S)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (6 мг, выход 8,64%) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,29-8,24 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,91-3,70 (м, 6H), 3,16-3,06 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 3H), 2,28 (шир. дд, J = 6,2, 12,7 Гц, 4H), 2,23-2,16 (м, 2H), 1,94 (шир. д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,47-1,36 (м, 1H), 1,24 (шир. с, 1H), 1,22-1,15 (м, 5H), 1,14-1,07 (м, 5H), 1,06-0,98 (м, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt = 1,622 мин, 633,3 $(M+H)^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt = 5,07 мин, 98,18%.

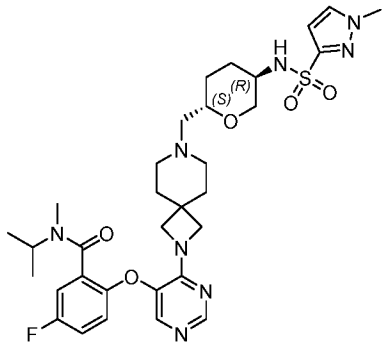
Пример 85. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-(Дифторметил)-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (400 мг, 0,677 ммоль) в ДМФА:ТГФ (1:1) (10 мл). К данному раствору Et_3N (0,943 мл, 6,77 ммоль) и 1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида (147 мг, 0,677 ммоль) добавляли при 0 °C, а полученную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А), а чистые фракции лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-(дифторметил)-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (197 мг, выход 38,9%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,81 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (шир. с, 1H), 7,73 - 7,68 (м, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,08 - 7,00 (м, 1H), 3,98 - 3,76 (м, 4H), 3,75 - 3,64 (м, 2H), 3,58 - 3,39 (м, 2H), 3,31 - 3,26 (м, 1H), 3,14 - 2,94 (м, 2H), 2,33 - 2,11 (м, 6H), 1,81 - 1,70 (м, 1H),

1,69 - 1,54 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,26 - 1,13 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,82 мин, m/z: 735,0 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,71 мин, 99,08%.

Пример 53. Фтор-N-изопропил-N-метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et_3N и 1,5 эквивалента 1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

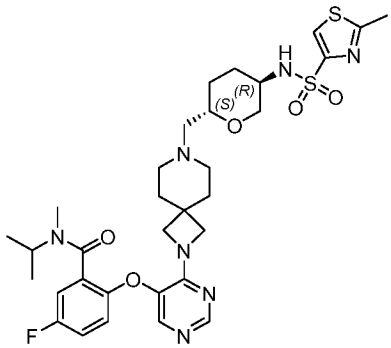
Выход: 25,6%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 - 8,19 (м, 1H), 7,86 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,78 - 7,65 (м, 2H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,12 - 6,96 (м, 1H), 6,60 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,89 - 3,65 (м, 6H), 3,12 - 3,02 (м, 1H), 3,01 - 2,92 (м, 1H), 2,82 - 2,64 (м, 3H, N-CH_3), 2,32 - 2,12 (м, 6H), 1,76 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,70 - 1,57 (м, 6H), 1,41 - 1,28 (м, 1H), 1,11 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,14 мин, m/z: 671,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,65 мин, 99,96%.

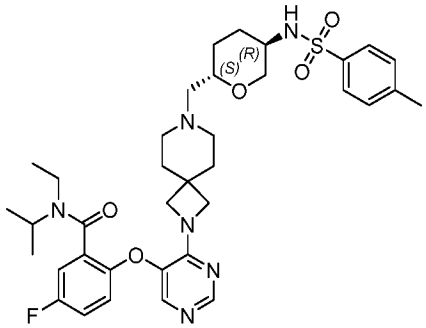
Пример 54. 5-Фтор-N-изопропил-N-метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной

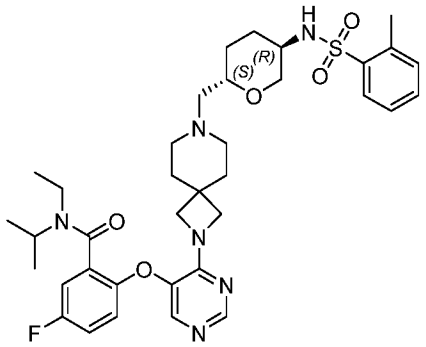
для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et_3N и 1,5 эквивалента 2-метилтиазол-4-сульфонилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D). Выход: 24,55%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 - 8,21 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (шир.с, J = 1,6 Гц, 1H), 7,79 - 7,65 (м, 1H), 7,36 - 7,19 (м, 2H), 7,15 - 6,93 (м, 1H), 3,89 - 3,77 (м, 3H), 3,76 - 3,70 (м, 2H), 3,63 -3,60 (м, 1H), 3,28 - 3,22 (м, 1H), 3,17 - 3,05 (м, 1H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,82 - 2,64 (м, 3H, N-CH_3), 2,71 (с, 3H), 2,32 - 2,10 (м, 6H), 1,79 - 1,68 (м, 1H), 1,68 - 1,58 (м, 5H), 1,44 - 1,30 (м, 1H), 1,25 - 1,15 (м, 1H), 1,13 - 1,02 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,59 мин, m/z: 688,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,93 мин, 99,96%.

Пример 55. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-метилфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



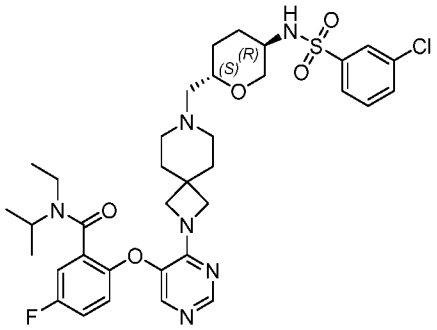
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N, а ДХМ (5 мл) использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C). Выход: 31,2%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 - 8,23 (м, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 4H), 7,40 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,32 - 7,21 (м, 2H), 7,04 - 7,01 (м, 1H), 3,83 - 3,73 (м, 5H), 3,62 - 3,53 (м, 1H), 3,28 - 3,18 (м, 2H), 2,98 - 2,85 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,21 - 2,08 (м, 5H), 2,17 - 2,08 (м, 1H), 1,69 - 1,54 (м, 7H), 1,38 - 1,24 (м, 1H), 1,19 (шир.с, 1H), 1,12 - 1,06 (м, 6H), 1,05 - 0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,74 мин, *m/z*: 695,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,79 мин, 97,91%.

Пример 56. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N, а ДХМ использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 9,65%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 - 8,23 (м, 1H), 7,88 - 7,84 (м, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 1H), 7,55 - 7,51 (м, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 2H), 7,32 - 7,21 (м, 2H), 7,00 - 7,07 (м, 1H), 3,83 - 3,71 (м, 5H), 3,56 - 3,49 (м, 1H), 3,38 - 3,10 (м, 2H), 3,02 - 2,89 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,31 - 2,16 (м, 5H), 2,15 - 2,08 (м, 1H), 1,69 - 1,54 (м, 7H), 1,44 - 1,32 (м, 1H), 1,18 - 1,03 (м, 10H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,97 мин, m/z: 695,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,82 мин, 99,63%.

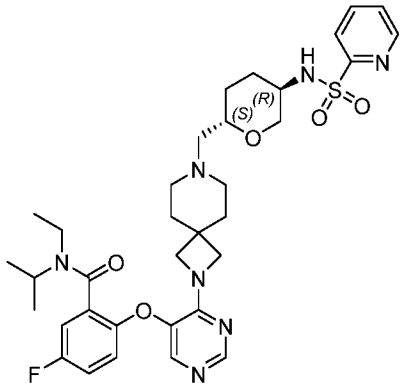
Пример 57. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-Хлорфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 3 эквивалента Et_3N, а ДХМ использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 7,96%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 - 8,23 (м, 1H), 7,93 (шир.д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,71 (м, 4H), 7,69 - 7,61 (м, 1H), 7,33 - 7,21 (м, 2H), 7,04 -7,01 (м, 1H), 3,84 - 3,68 (м, 5H), 3,65 - 3,54 (м, 1H), 3,23 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 2,97 - 2,98 (м, 2H), 2,32 - 2,09 (м, 6H), 1,72 - 1,54 (м, 7H), 1,41 - 1,28 (м, 1H), 1,18 (шир.с, 3H), 1,12 - 1,07 (м, 5H), 1,03 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,97 мин, m/z: 714,9 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,99 мин, 98,65%.

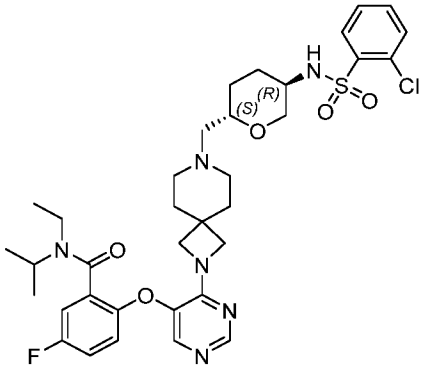
Пример 58. N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пиридин-2-

сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1 эквивалент Et_3N, а ДХМ использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Выход: 17,84%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76 - 8,71 (м, 1H), 8,29 - 8,23 (м, 1H), 8,07 (дд, J = 1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,90-7,99 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,66 (ддд, J = 1,1, 3,3, 4,3 Гц, 1H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,01 - 7,09 (м, 1H), 3,84 (шир.с, 2H), 3,80 - 3,69 (м, 3H), 3,67 - 3,61 (м, 1H), 3,36-3,43 (м, 1H), 3,27 - 3,22 (м, 1H), 3,20 - 3,10 (м, 2H), 3,02 - 2,93 (м, 1H), 2,31 - 2,10 (м, 6H), 1,60 - 1,68 (м, 1H), 1,68 - 1,56 (м, 5H), 1,32 - 1,41 (м, 1H), 1,13 - 1,21 (м, 2H), 1,13 - 1,06 (м, 5H), 1,04 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,56 мин, m/z: 682,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,04 мин, 99,67%.

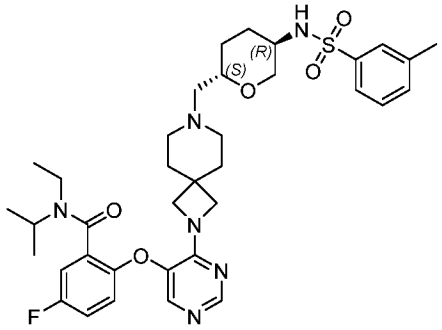
Пример 59. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-Хлорфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N, а ДХМ использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D). Выход: 12,40%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,22 (м, 1H), 8,01 (дд, J = 1,4, 7,5 Гц, 2H), 7,74 - 7,61 (м, 3H), 7,59 - 7,50 (м, 1H), 7,33 - 7,21 (м, 2H), 7,03 (дд, J = 4,4, 8,9 Гц, 1H), 3,92 - 3,81 (м, 2H), 3,79 - 3,69 (м, 3H), 3,63 - 3,54 (м, 1H), 3,34-3,41 (м, 1H),

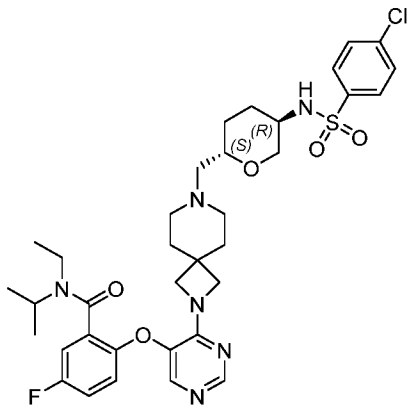
3,27 - 3,11 (м, 2H), 3,08 - 2,95 (м, 2H), 2,34-2,18 (м, 4H), 2,17 - 2,09 (м, 1H), 1,73 - 1,56 (м, 7H), 1,38-1,48 (м, 1H), 1,19 (шир.с, 1H), 1,13 - 1,06 (м, 6H), 1,05 - 0,95 (м, 3H); ЖХМС (Способ С): Rt 1,68 мин, m/z: 715,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,81 мин, 97,83%.

Пример 60. N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-метилфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента 3-метилбензолсульфонилхлорида и 5 эквивалентов K_2CO_3, а ДМФА использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ С). Выход: 21,21%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 - 8,24 (м, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,51 - 7,44 (м, 2H), 7,33 - 7,21 (м, 2H), 7,04 - 7,01 (м, 1H), 3,89 - 3,71 (м, 5H), 3,59 - 3,58 (м, 1H), 3,45 - 3,38 (м, 1H), 3,26 - 3,09 (м, 2H), 2,96 - 2,92 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,24 - 2,19 (м, 4H), 2,17 - 2,10 (м, 1H), 1,64 - 1,62 (м, 7H), 1,39 - 1,25 (м, 1H), 1,19 - 1,06 (м, 7H), 1,03 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ С): Rt 1,34 мин, m/z: 695,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,87 мин, 99,31%.

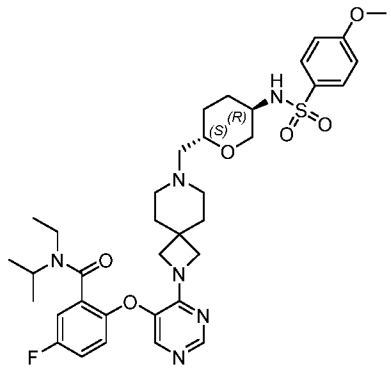
Пример 61. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-Хлорфенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза примера 85**.** Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Выход: 36,5%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 - 8,22 (м, 1H), 7,88 (шир.с, 1H), 7,82 (д, J = 8,8

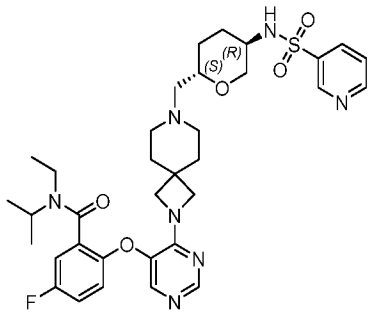
Гц, 2H), 7,73 - 7,64 (м, 3H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,02 (дд, *J* = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,84 (шир.с, 2H), 3,79 - 3,69 (м, 3H), 3,65 - 3,56 (м, 1H), 3,28 - 3,11 (м, 2H), 3,02 - 2,88 (м, 2H), 2,22 (дд, *J* = 6,4, 12,9 Гц, 5H), 2,17 - 2,10 (м, 1H), 1,71 - 1,54 (м, 7H), 1,41 - 1,27 (м, 1H), 1,19 (шир.с, 2H), 1,13 - 1,07 (м, 5H), 1,05 - 0,95 (м, 3H);ЖХМС (Способ А): Rt 2,85 мин, m/z: 715,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 6,03 мин, 96,88%.

Пример 62. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-метоксифенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза примера 85**.** Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А). Выход: 40,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 - 8,24 (м, 1H), 7,77 - 7,70 (м, 3H), 7,59 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,15 - 7,08 (м, 2H), 7,02 (дд, *J* = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 5H), 3,79 - 3,70 (м, 3H), 3,61 - 3,54 (м, 1H), 3,44 - 3,37 (м, 1H), 3,26 - 3,10 (м, 2H), 2,98 - 2,83 (м, 2H), 2,35 - 2,18 (м, 4H), 2,17 - 2,09 (м, 1H), 1,70 - 1,55 (м, 1H), 1,69 - 1,54 (м, 6H), 1,39 - 1,24 (м, 2H), 1,14 - 1,07 (м, 6H), 1,05 - 0,97 (м, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt 1,89 мин, m/z: 711,0 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,58 мин, 97,11%.

Пример 63. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пиридин-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



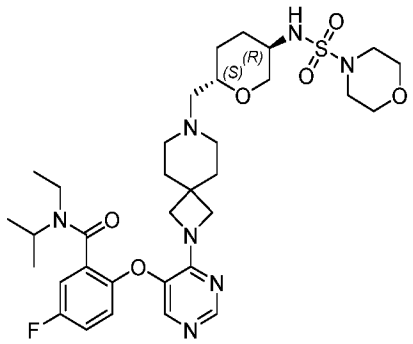
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 5 эквивалента Et_3N, а ДХМ использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной

ВЭЖХ (Способ D).

Выход: 10,81%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,97 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,83 (дд, J = 1,5, 4,8 Гц, 1H), 8,29 - 8,24 (м, 1H), 8,23 - 8,16 (м, 1H), 8,03 (шир.д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,74 - 7,61 (м, 2H), 7,34 - 7,19 (м, 2H), 7,10 - 6,98 (м, 1H), 3,92 - 3,69 (м, 5H), 3,64 - 362 (м, 1H), 3,24 - 3,09 (м, 2H), 3,06 - 2,94 (м, 2H), 2,33 - 2,08 (м, 6H), 1,75 - 1,49 (м, 7H), 1,45 - 1,28 (м, 1H), 1,27 - 0,99 (м, 7H), 1,03 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,79 мин, m/z: 682,0 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,94 мин, 99,36%.

Пример 64. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

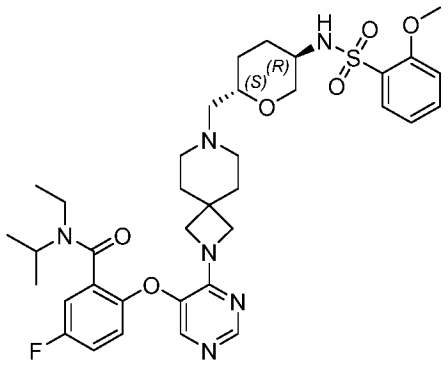


Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ K).

Выход: 15,16%;

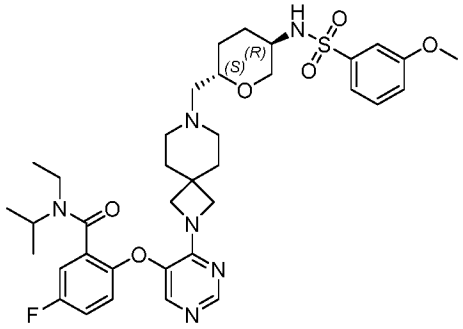
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,24 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,39 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,21 (м, 2H), 7,10 - 7,00 (м, 1H), 3,94 - 3,82 (м, 3H), 3,82 - 3,71 (м, 3H), 3,66 - 3,60 (м, 4H), 3,47 - 3,35 (м, 1H), 3,26 - 3,08 (м, 2H), 3,06 - 3,00 (м, 2H), 2,99 - 2,94 (м, 4H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 6H), 1,48 - 1,33 (м, 1H), 1,30 - 0,99 (м, 7H), 1,04 (д, J = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 2,46 мин, m/z: 690,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,98 мин, 98,82%.

Пример 65. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метоксифенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et3N и 1,5 эквивалента 2-метоксибензолсульфонилхлорида, а ДМФА:ТГФ (1:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Выход: 15%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 - 8,23 (м, 1H), 7,75 (дд, J = 1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 1H), 7,64 - 7,58 (м, 1H), 7,35 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,19 (м, 3H), 7,11 - 7,00 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,88 - 3,79 (м, 2H), 3,78 - 3,69 (м, 3H), 3,57 - 3,50 (м, 1H), 3,44 - 3,36 (м, 1H), 3,27 - 3,09 (м, 2H), 3,04 - 2,92 (м, 2H), 2,31 - 2,16 (м, 5H), 2,16 - 2,09 (м, 1H), 1,64 - 1,63 (м, 6H), 1,45 - 1,34 (м, 1H), 1,24 - 1,05 (м, 7H), 1,05 - 0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,93 мин, m/z: 711,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,58 мин, 97,49%.

Пример 66. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-метоксифенил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



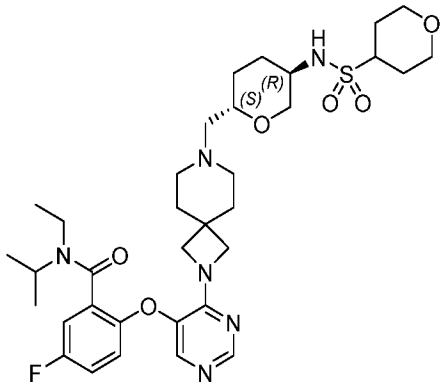
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента 3-метоксибензолсульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 21,74%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,23 (м, 1H), 7,76 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 1H), 7,34 - 7,19 (м, 4H), 7,09 - 6,99 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,80 - 3,70 (м, 5H), 3,62 - 3,55 (м, 1H), 3,42 - 3,37 (м, 1H), 3,30 - 3,09 (м, 2H), 3,00 - 2,89 (м, 2H), 2,24 - 2,14 (м, 5H), 1,71 - 1,53 (м, 7H), 1,39 - 1,25 (м, 1H), 1,24 - 1,06 (м, 7H), 1,03 (д,

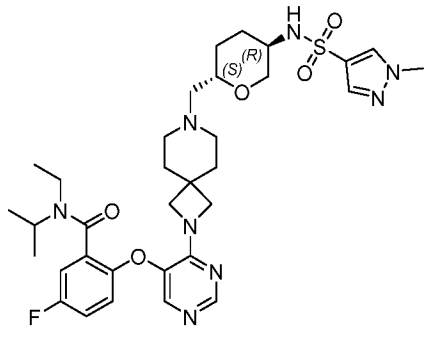
J = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,90 мин, m/z: 711,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,71 мин, 97,62%.

Пример 67. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидро-2H-пиран)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 8,99%;^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,25 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,09 - 6,99 (м, 1H), 3,92 - 3,70 (м, 8H), 3,46 - 3,37 (м, 1H), 3,30 - 3,20 (м, 2H), 3,16 - 2,96 (м, 3H), 2,33 - 2,12 (м, 6H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,89 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,62 (м, 6H), 1,61 - 1,51 (м, 2H), 1,48 - 1,35 (м, 1H), 1,32 - 1,16 (м, 3H), 1,14 - 0,99 (м, 5H), 1,03 (д, J = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 2,05 мин, m/z: 689,9 $[M+H]^+$;ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,83 мин, 95,39%.

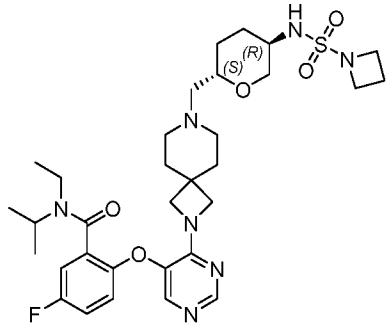
Пример 68. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Выход: 20%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 - 8,19 (м, 3H), 7,75 - 7,65 (м, 2H), 7,33 - 7,22 (м, 2H), 7,09 - 7,00 (м, 1H), 3,89 (s. 3H), 3,87 - 3,65 (м, 7H), 3,24 - 3,11 (м, 3H), 3,02 -

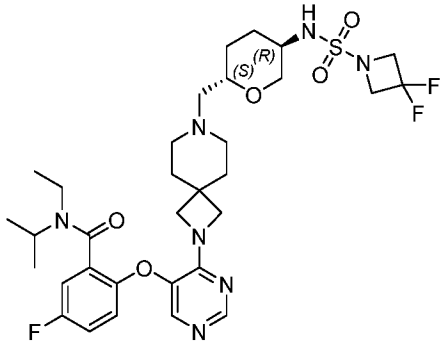
2,92 (м, 2H), 2,32 - 2,13 (м, 5H), 1,74- 1,57 (м, 6H), 1,40 - 1,28 (м, 1H), 1,26 - 0,99 (м, 7H), 1,03 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,06 мин, m/z: 685,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,81 мин, 98,89%.

Пример 69. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 13,27%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,26 (м, 1H), 7,76 - 7,65 (м, 1H), 7,35 - 7,18 (м, 3H), 7,11 - 6,98 (м, 1H), 3,86 - 3,80 (м, 3H), 3,81 - 3,72 (м, 3H), 3,67 (т, *J* = 7,6 Гц, 4H), 3,64 - 3,63 (м, 1H), 3,41 - 3,37 (м, 1H), 3,25 - 3,23 (м, 1H), 3,16 - 2,95 (м, 3H), 2,31 - 2,16 (м, 5H), 2,10 (квин, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,01 - 1,91 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,45 - 1,31 (м, 1H), 1,29 - 0,99 (м, 7H), 1,04 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,91 мин, m/z: 600,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,07 мин, 98,96%.

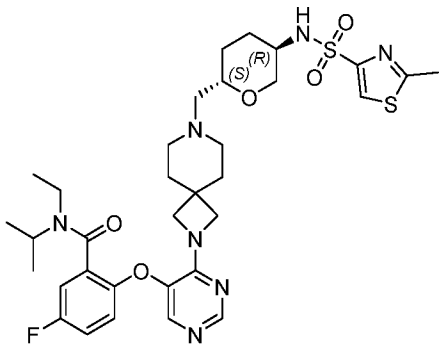
Пример 70. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3,3-Дифторазетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C). Выход: 13,44%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,23 (м, 1H), 7,78 - 7,65 (м, 2H), 7,35 - 7,20 (м, 2H), 7,12 - 7,00 (м, 1H), 4,19 (т, *J* = 12,8 Гц, 4H), 3,91 - 3,81 (м, 3H), 3,81 - 3,70 (м, 3H), 3,44 - 3,38 (м, 1H), 3,32 - 3,06 (м, 3H), 3,04 - 2,97 (м, 1H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,03 -

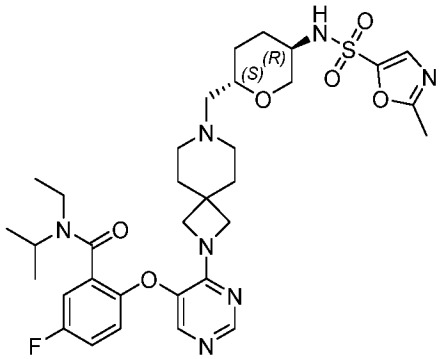
1,91 (м, 1H), 1,73 - 1,61 (м, 5H), 1,46 - 1,33 (м, 1H), 1,32 - 1,14 (м, 3H), 1,14 - 0,99 (м, 5H), 1,04 (д, J = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,33 мин, m/z: 696,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,49 мин, 97,24%.

Пример 71. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ J). Выход: 37,7%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 - 8,24 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,33 - 7,21 (м, 2H), 7,09 - 7,00 (м, 1H), 3,91 - 3,81 (м, 2H), 3,80 - 3,69 (м, 3H), 3,66 - 3,59 (м, 1H), 3,39 - 3,38 (м, 1H), 3,27 - 3,05 (м, 3H), 3,02 - 2,93 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,27 - 2,15 (м, 5H), 1,75 - 1,73 (м, 1H), 1,69 - 1,58 (м, 6H), 1,44 - 1,30 (м, 1H), 1,24 - 1,14 (м, 2H), 1,13 - 1,06 (м, 5H), 1,04 (д, J = 6,4 Гц, 3H) ЖХМС (Способ B): Rt 1,25 мин, m/z: 702,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,14 мин, 96,26%.

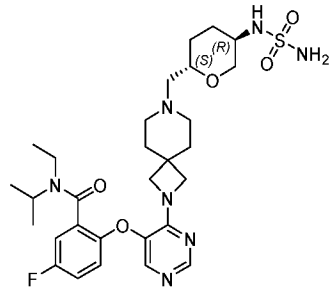
Пример 72. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилоксазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали по общей методике, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N и 1,1 эквивалента 2-метилоксазол-5-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E). Выход: 33,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 - 8,24 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 2H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,10 - 6,98 (м, 1H), 3,94 - 3,81 (м, 3H), 3,80 -

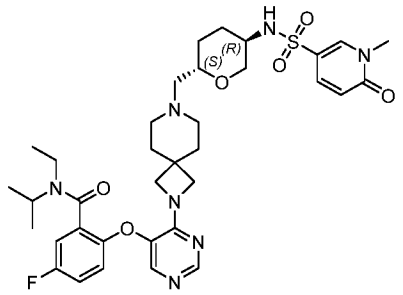
3,71 (м, 4H), 3,71 - 3,62 (м, 2H), 3,46 - 3,34 (м, 1H), 3,33 - 3,25 (м, 1H), 3,25 - 3,17 (м, 1H), 3,16 - 2,98 (м, 3H), 2,34 - 2,17 (м, 5H), 1,84 - 1,72 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,47 - 1,33 (м, 1H), 1,26 - 1,15 (м, 2H), 1,13 - 1,06 (м, 5H), 1,03 (д, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,63 мин, m/z: 686,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ F): Rt 5,08 мин, 99,74%.

Пример 73. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента сульфамоилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 2,15%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,22 (м, 1H), 7,78 - 7,62 (м, 1H), 7,35 - 7,20 (м, 2H), 7,12 - 6,98 (м, 1H), 6,65 - 6,47 (м, 3H), 3,95 - 3,82 (м, 3H), 3,81 - 3,69 (м, 4H), 3,30 - 3,27 (м, 1H), 3,25 - 3,17 (м, 1H), 3,17 - 3,03 (м, 2H), 3,03 - 2,91 (м, 1H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,04 - 1,93 (м, 1H), 1,67 -2,66 (м, 5H), 1,42 - 1,29 (м, 1H), 1,27 - 1,14 (м, 2H), 1,13 - 1,07 (м, 5H), 1,03 (д, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,61 мин, m/z: 620,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,44 мин, 96,08%.

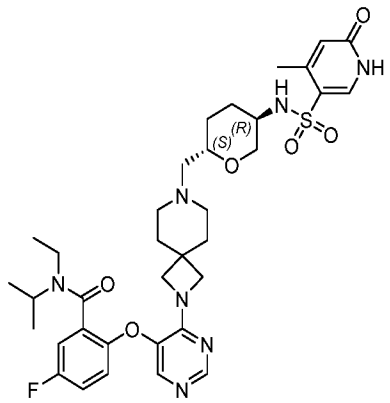
Пример 74. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорида и 6 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 4,97%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,28 - 8,22 (м, 1H), 7,76 - 7,65 (м, 2H), 7,62 (дд, J = 2,8,

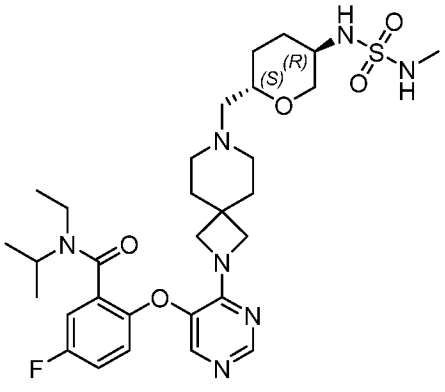
9,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,19 (м, 2H), 7,10 - 6,96 (м, 1H), 6,53 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,96 - 3,81 (м, 2H), 3,80 - 3,65 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,44 - 3,37 (м, 1H), 3,25 - 3,09 (м, 2H), 3,05 - 2,88 (м, 2H), 2,32 - 2,20 (м, 4H), 2,20 - 2,12 (м, 1H), 1,80 - 1,60 (м, 6H), 1,44 - 1,29 (м, 1H), 1,26 - 1,13 (м, 3H), 1,12 - 1,06 (м, 5H), 1,03 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,54 мин, m/z: 712,5 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,61 мин, 98,87%.

Пример 75. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



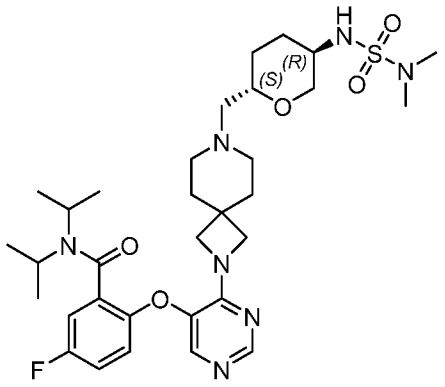
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента 4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I). Выход: 14,32%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (шир.с, 1H), 8,29 - 8,22 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 - 7,64 (м, 2H), 7,35 - 7,19 (м, 2H), 7,09 - 6,98 (м, 1H), 6,29 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 3,93 - 3,69 (м, 5H), 3,68 - 3,61 (м, 1H), 3,23 - 3,07 (м, 1H), 3,06 - 2,83 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,31 - 2,11 (м, 6H), 1,80 - 1,54 (м, 7H), 1,47 - 1,32 (м, 1H), 1,27 - 1,13 (м, 3H), 1,13 - 1,06 (м, 5H), 1,03 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,62 мин, m/z: 712,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,46 мин, 99,98%.

Пример 76. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



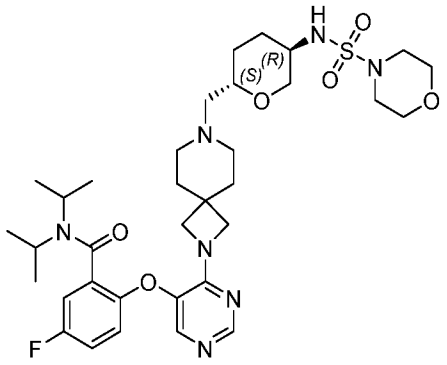
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента метилсульфамоилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Выход: 31,7%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,23 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,10 - 6,99 (м, 1H), 6,90 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,68 (q, J = 5,1 Гц, 1H), 3,92 - 3,82 (м, 3H), 3,81 - 3,69 (м, 3H), 3,46 - 3,39 (м, 1H), 3,30 - 3,09 (м, 2H), 3,05 - 2,92 (м, 2H), 2,43 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 2,34 - 2,15 (м, 5H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 6H), 1,45 - 1,31 (м, 1H), 1,29 - 1,14 (м, 2H), 1,13 - 1,07 (м, 5H), 1,04 (д, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,10 мин, m/z: 634,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,69 мин, 98,18%.

Пример 77. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



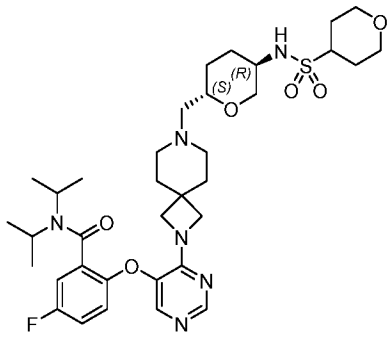
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N и 1,5 эквивалента диметилсульфамоилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Выход: 9,89%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 3H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 3,95 - 3,77 (м, 5H), 3,74 - 3,63 (м, 1H), 3,59 - 3,46 (м, 1H), 3,32 - 2,27 (м, 1H), 3,10 - 2,95 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,11 (м, 6H), 2,02 - 1,89 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,43 - 1,37 (м, 1H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,28 - 1,18 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,51 мин, m/z: 662,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,39 мин, 98,39%.

Пример 78. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 21,84%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 3,94 - 3,83 (м, 3H), 3,82 - 3,75 (м, 2H), 3,73 - 3,60 (м, 5H), 3,58 - 3,48 (м, 1H), 3,10 - 2,94 (м, 7H), 2,32 - 2,17 (м, 5H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,73 - 1,61 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,42 - 1,37 (м, 1H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,30 - 1,17 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,97 мин, m/z: 704,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,30 мин, 99,69%.

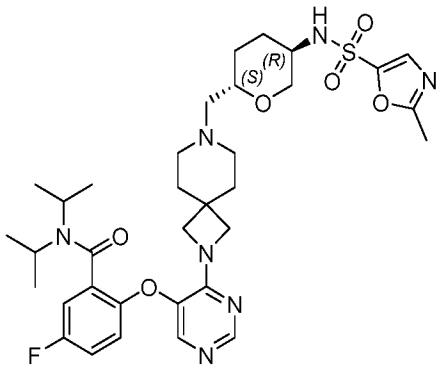
Пример 79. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидро-2H-пиран)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 7,61%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,28 - 7,20 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 4,02 - 3,74 (м, 7H), 3,73 - 3,62 (м, 1H), 3,60 - 3,56 (м, 1H), 3,27 - 3,17 (м, 1H), 3,17 - 3,05 (м, 2H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,33 - 2,14 (м, 6H), 2,01 - 1,89 (м, 1H), 1,89 - 1,82 (м, 2H), 1,74 - 1,49 (м, 8H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,42 - 1,37 (м, 1H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,31 - 1,17 (м, 2H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,91 мин, m/z: (703,3) $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,17 мин, 97,49% (Макс.).

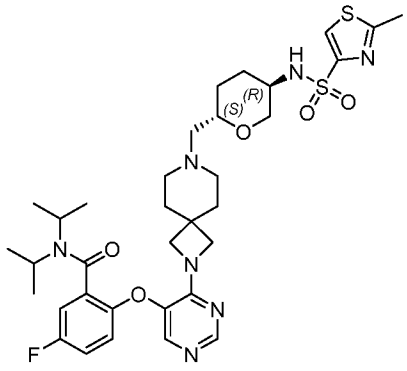
Пример 80. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилоксазол)-5-

сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et_3N и 1,1 эквивалента 2-метилоксазол-5-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 33,8%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (шир.с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 3,94 - 3,74 (м, 4H), 3,73 - 3,63 (м, 2H), 3,59 - 3,47 (м, 1H), 3,42 - 3,35 (м, 1H), 3,30 - 3,19 (м, 1H), 3,13 - 2,98 (м, 2H), 2,58 - 2,52 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 6H), 1,83 - 1,72 (м, 1H), 1,61 - 1,69 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,43 - 1,37 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,29 - 1,12 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,72 мин, m/z: (700,1) $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,41 мин, 99,94%.

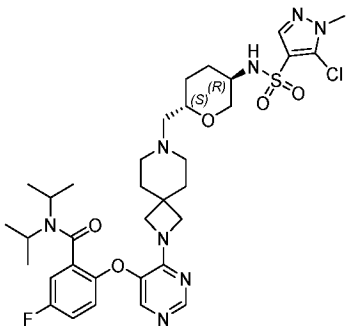
Пример 81. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Выход: 30,9%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (шир.д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,07 - 7,00 (м, 1H), 3,93 - 3,75 (м, 4H), 3,73 - 3,59 (м, 2H), 3,57 - 3,47 (м, 1H), 3,31 - 3,19 (м, 2H), 3,16 - 3,04 (м, 1H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,31 - 2,12 (м, 5H), 1,78 - 1,69 (м, 1H), 1,68 - 1,58 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,43 -

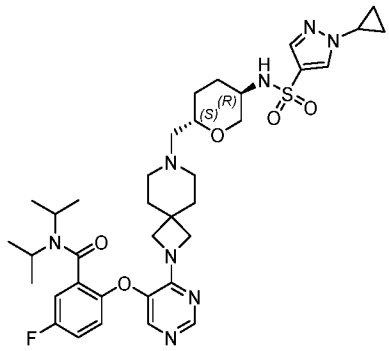
1,35 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 - 1,11 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,40 мин, m/z: 716,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ B): Rt 5,53 мин, 99,90%.

Пример 82. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((5-Хлор-1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ K). Выход: 25,9%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,90 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 7,05 - 7,02 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,80 - 3,75 (м, 4H), 3,73 - 3,65 (м, 2H), 3,59 - 3,47 (м, 1H), 3,25-3,31 (м, 2H), 3,08 - 2,97 (м, 2H), 2,31 - 2,12 (м, 5H), 1,82 - 1,70 (м, 1H), 1,70 - 1,58 (м, 5H), 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,42 - 1,36 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,23 - 1,13 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,41 мин, m/z: 733,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,51 мин, 98,26%.

Пример 83. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-Циклопропил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



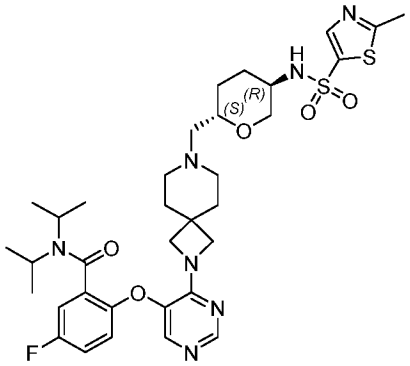
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 29,2%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,73 - 7,69 (м, 2H), 7,51 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,05 - 7,02 (м, 1H), 3,93 - 3,75 (м, 5H), 3,73 - 3,65 (м, 2H), 3,60 - 3,46 (м, 2H), 3,03 - 2,93 (м, 2H), 2,32 - 2,12 (м, 5H), 1,77 - 1,57 (м, 6H), 1,44

(д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,40 - 1,28 (м, 4H), 1,25 - 1,03 (м, 7H), 1,02 - 0,96 (м, 5H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,77 мин, m/z: 725,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,48 мин, 96,42%.

Пример 84. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

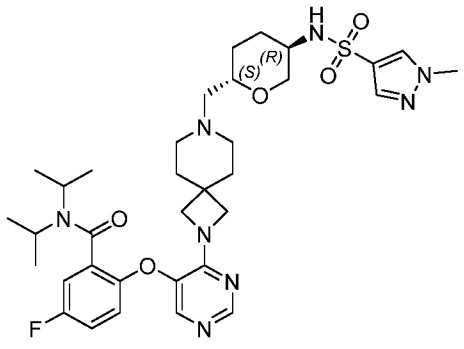
Выход: 31,7%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 8,18 (шир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,06 - 7,01 (м, 1H), 3,95 - 3,74 (м, 4H), 3,68 (м, 2H), 3,58 - 3,45 (м, 1H), 3,29 - 3,24 (м, 1H), 3,11 - 2,97 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,30 - 2,14 (м, 4H), 2,20 - 2,13 (м, 1H), 1,80 - 1,57 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,43 - 1,36 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 4H), 1,26 - 1,13 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,35 мин, m/z: 716,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ G): Rt 3,73 мин, 98,696%.

Пример 86. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной

для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ G).

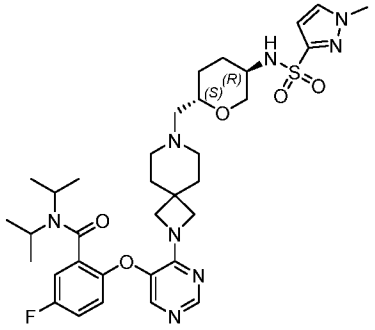
Выход: 31,7%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,74 - 7,70 (м, 2H), 7,52 (шир.д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,06 - 7,01 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88 - 3,83 (м, 3H), 3,82 - 3,76 (м, 1H), 3,73 - 3,64 (м, 2H), 3,57 - 3,47 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 2H), 2,32 - 2,20 (м, 4H), 2,19 - 2,12 (м, 1H), 1,78 - 1,70 (м, 1H), 1,69 - 1,57 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,43 - 1,20 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,22 - 1,12 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,88 мин, m/z: 699,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ G): Rt 2,93 мин, 99,76%.

Пример 87. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 37,6%;

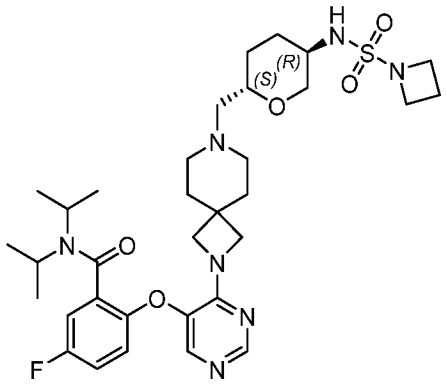
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,87 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 6,61 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,80 - 3,74 (м, 3H), 3,73 - 3,63 (м, 2H), 3,58 - 3,47 (м, 1H), 3,32 - 3,22 (м, 2H), 3,13 - 2,92 (м, 2H), 2,46 - 2,36 (м, 1H), 2,32 - 2,19 (м, 4H), 2,18 - 2,11 (м, 1H), 1,74 - 1,81 (м, 1H), 1,71 - 1,54 (м, 5H), 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,36 - 1,28 (м, 1H), 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 - 1,11 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,98 (д, J = 6,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,28 мин, m/z: 699,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 3,52 мин, 99,83%.

Пример 88. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-

диизопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента азетидин-1-сульфонилхлорида, а ДМФА:ТГФ (1:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

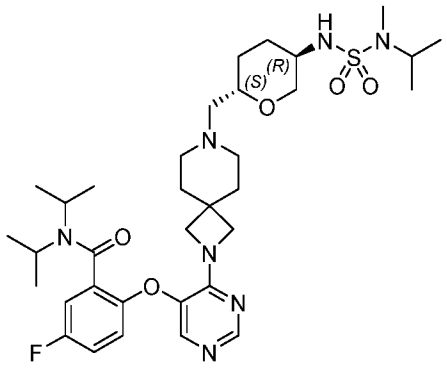
Выход: 28,9%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,28 - 7,18 (м, 3H), 7,06 - 7,04 (м, 1H), 3,95 - 3,77 (м, 5H), 3,73 - 3,64 (м, 5H), 3,60 - 3,53 (м, 1H), 3,10 - 2,95 (м, 2H), 2,32 - 2,17 (м, 6H), 2,12 - 2,08 (м, 3H), 2,05 - 1,96 m, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,42 - 1,36 (м, 1H) 1,34 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,30 - 1,18 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,75 мин, m/z: 674,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,42 мин, 98,79%.

Пример 89. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 8 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 9,95%;

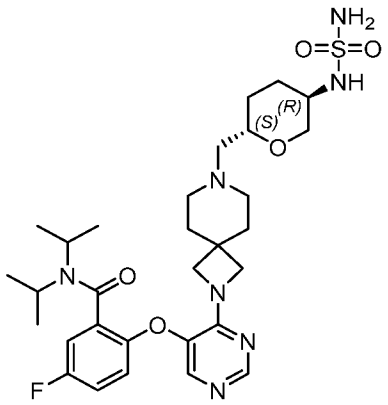
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,30 - 7,19 (м, 3H), 7,08

(шир.с, 1H), 4,06 - 3,77 (м, 7H), 3,73 - 3,65 (м, 1H), 3,57 - 3,48 (м, 1H), 3,21 - 3,10 (м, 2H), 3,02 - 2,90 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,32 (с, 1H), 2,10 - 1,81 (м, 4H), 1,68 - 1,65 (м, 1H), 1,45 - 1,43 (м, 4H), 1,37 - 1,25 (м, 4H), 1,12 - 1,07 (м, 10H), 0,97 (д, J = 6,8 Гц, 6H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,42 мин, m/z: 690,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,94 мин, 99,55%.

Пример 90. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

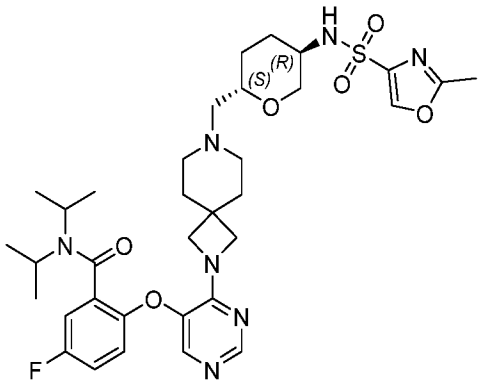
Выход: 6,11%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1 H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 7,07 - 7,02 (м, 1H), 6,58 (д, J = 7,63 Гц, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,86 - 3,94 (м, 3H), 3,83 - 3,78 (м, 2H), 3,74 - 3,62 (м, 1H), 3,59 - 3,46 (м, 1H), 3,17 - 3,05 (м, 1H), 3,02 - 2,93 (м, 1H), 2,31 - 2,17 (м, 6H), 2,02 - 1,95 (м, 1H), 1,72 - 1,63 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,75 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 6,75 Гц, 3H), 1,31 - 1,19 (м, 2H), 1,09 (д, J = 6,63 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,50 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ D): Rt 1,59 мин, m/z: 634,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,79 мин, 98,30%.

Пример 91. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилоксазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

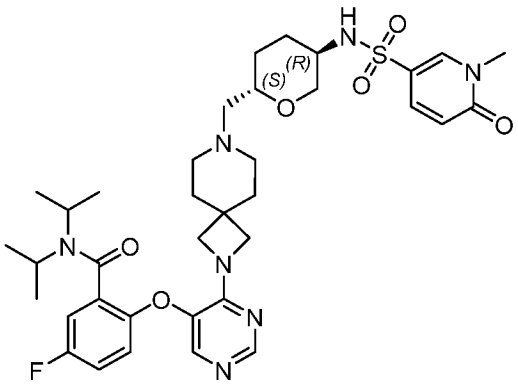
Выход: 10,03%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,00 (шир.д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,07 - 7,00 (м, 1H), 3,95 - 3,83 (м, 2H), 3,82 - 3,75 (м, 2H), 3,75 - 3,64 (м, 2H), 3,57 - 3,47 (м, 1H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,13 - 3,04 (м, 1H), 3,03 - 2,95 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,31 - 2,21 (м, 4H), 2,20 - 2,13 (м, 1H), 1,86 - 1,76 (м, 1H), 1,71 - 1,58 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,41 - 1,36 (м, 1H), 1,34 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,26 - 1,14 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,81 мин, m/z: 700,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,38 мин, 98,92%.

Пример 92. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

Выход: 16,25%;

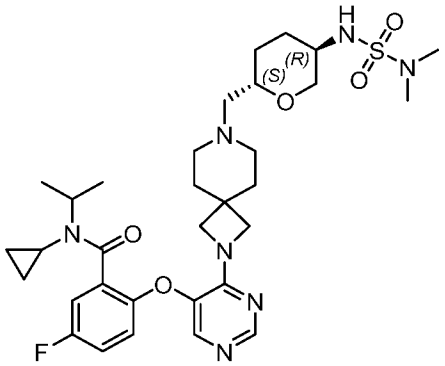
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,71 - 7,70 (м,

2H), 7,62 (дд, J = 2,8, 9,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,03 (дд, J = 4,3, 10,1 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,96 - 3,76 (м, 4H), 3,75 - 3,65 (м, 2H), 3,59 - 3,52 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,32 - 3,24 (м, 2H), 3,05 - 2,91 (м, 2H), 2,33 - 2,20 (м, 4H), 2,19 - 2,09 (м, 1H), 1,79 - 1,69 (м, 1H), 1,68 - 1,56 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,32 - 1,26 (м, 1H), 1,24 - 1,13 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,63 мин, m/z: 735,0 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,99 мин, 99,77%.

Пример 93. N-Циклопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента DBU и 1,5 эквивалента диметилсульфамоилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E).

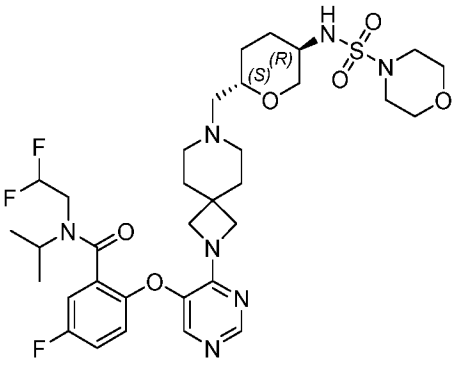
Выход: 13,97%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,33 (дд, J = 8,38, 3,00 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,01 (дд, J = 9,07, 4,44 Гц, 1H), 4,39 - 4,25 (м, 1H), 3,89 - 3,73 (м, 6H), 3,07 - 2,96 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,63 - 2,61 (м, 1H), 2,35 - 2,17 (м, 6H), 2,02 - 1,88 (м, 1H), 1,72 - 1,62 (м, 5H), 1,47 - 1,13 (м, 8H), 0,52 (шир.с, 4H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,72 мин, m/z: 660,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,31 мин, 99,57%.

Пример 94. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,3 эквивалента морфолин-4-сульфонилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I).

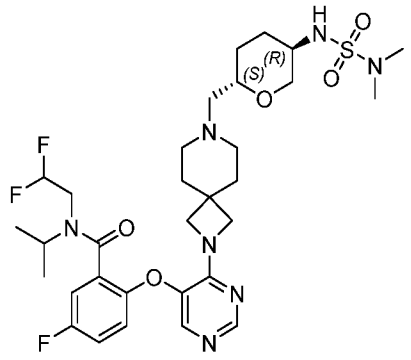
Выход: 22,37%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,79 - 7,71 (м, 1H), 7,42 - 7,25 (м, 3H), 7,02 (дд, J = 4,2, 9,1 Гц, 1H), 6,37 - 6,04 (м, 1H), 3,90 - 3,80 (м, 4H), 3,80 - 3,69 (м, 4H), 3,64 - 3,62 (м, 5H), 3,03 - 2,96 (м, Гц, 6H), 2,32 - 2,17 (м, 5H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,72 - 1,61 (м, 5H), 1,47 - 1,34 (м, 1H), 1,29 - 1,16 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,4, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,29 мин, m/z: 726,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,26 мин, 99,55%.

Пример 95. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,3 эквивалента диметилсульфамоилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 18,15%;

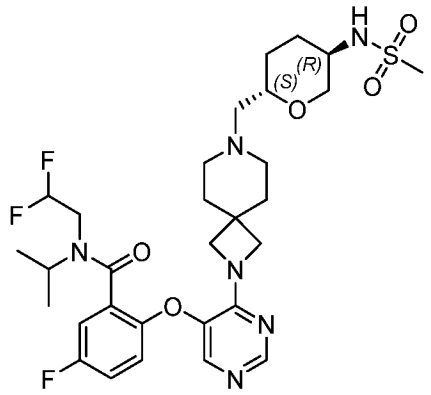
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 - 7,25 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,37 - 6,02 (м, 1H), 3,89 - 3,80 (м, 4H), 3,79 - 3,65 (м, 4H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,08 - 2,96 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,33 - 2,16 (м, 5H), 2,01 - 1,91 (м,

1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,47 - 1,33 (м, 1H), 1,28 - 1,14 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,97 мин, m/z: 684,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,36 мин, 97,56%.

Пример 96. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента DIPEA и 1,3 эквивалента метансульфонилхлорида , а ДХМ использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

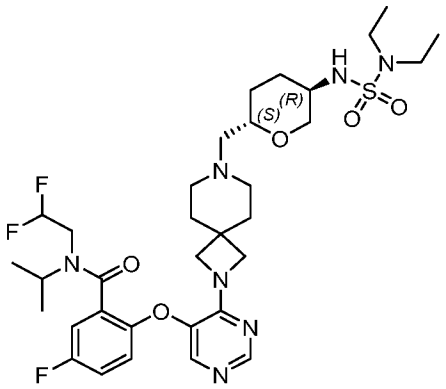
Выход: 42,2%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 7,08 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,36 - 6,03 (м, 1H), 3,90 - 3,80 (м, 4H), 3,79 - 3,61 (м, 4H), 3,31 - 3,23 (м, 1H), 3,20 - 3,08 (м, 1H), 3,02 - 2,95 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,31 - 2,16 (м, 5H), 2,03 - 1,97 (м, 1H), 1,75 - 1,59 (м, 5H), 1,48 - 1,32 (м, 1H), 1,31 - 1,18 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,88 мин, m/z: 655,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,98 мин, 99,13%.

Пример 97. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента DIPEA и 1,5 эквивалента диэтилсульфамоилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А).

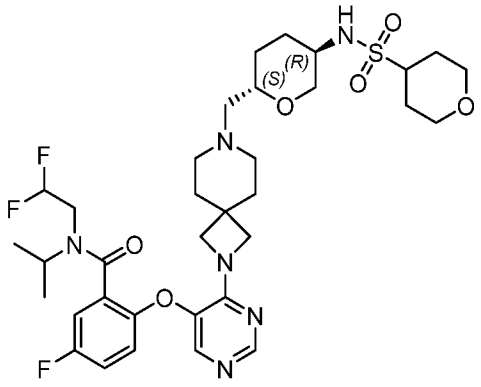
Выход: 18,59%;

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,38 - 7,22 (м, 2Н), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,2 Гц, 1Н), 6,37 - 6,04 (м, 1Н), 4,27 - 3,99 (м, 2Н), 3,91 - 3,64 (м, 8Н), 3,18 - 3,07 (м, 4Н), 3,03 - 2,90 (м, 2Н), 2,32 - 2,14 (м, 5Н), 1,99 - 1,86 (м, 1Н), 1,73 - 1,58 (м, 5Н), 1,45 - 1,32 (м, 1Н), 1,27 - 1,14 (м, 2Н), 1,13 - 1,04 (м, 12Н);

ЖХМС (Способ С): Rt 1,87 мин, m/z: 712,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,83 мин, 99,92%.

Пример 98. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((тетрагидро-2Н-пиран)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 5 эквивалента Et_3N и 1,3 эквивалента тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонилхлорида. Через 16 ч добавляли другой эквивалент тетрагидро-2Н-пиран-4-сульфонилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ В).

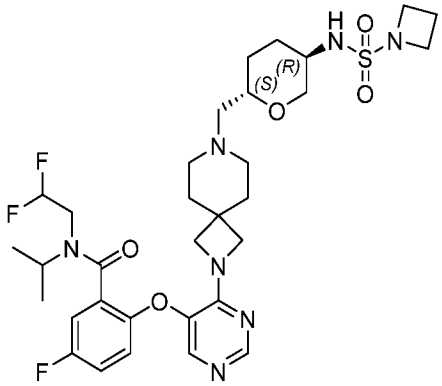
Выход: 13,70%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 7,20 - 7,16 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,37 - 6,03 (м, 1H), 3,98 - 3,62 (м, 12H), 3,30 - 3,18 (м, 2H), 3,16 - 2,94 (м, 2H), 2,32 - 2,12 (м, 5H), 2,01 - 1,90 (м, 1H), 1,89 - 1,78 (м, 2H), 1,73 - 1,62 (м, 5H), 1,60 - 1,50 (м, 2H), 1,48 - 1,35 (м, 1H), 1,33 - 1,17 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,69 мин, m/z: 725,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,10 мин, 98,14%.

Пример 99. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I).

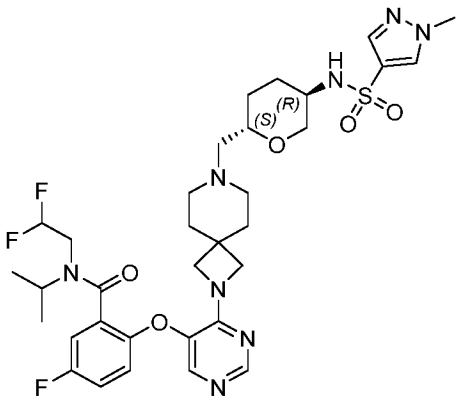
Выход: 23,76%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,2 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 1H), 7,21 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,36 - 6,03 (м, 1H), 3,88 - 3,73 (м, 7H), 3,72 - 3,62 (м, 6H), 3,13 - 2,95 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,14 - 2,05 (м, 2H), 2,02 - 1,91 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,46 - 1,31 (м, 1H), 1,29 - 1,17 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,8 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,76 мин, m/z: 696,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,37 мин, 97,72%.

Пример 100. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента 1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлорида, а ДМФА:ТГФ (1:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ В).

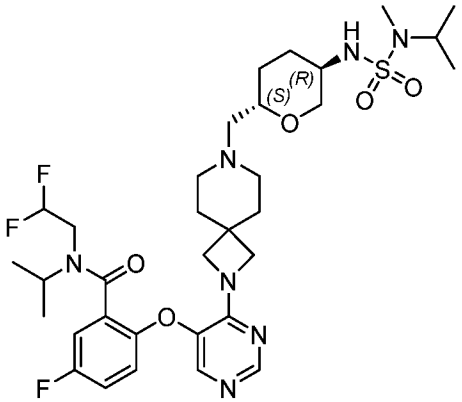
Выход; 30,7%;

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,53 (шир.д, J = 5,0 Гц, 1Н), 7,41 - 7,20 (м, 2Н), 7,01 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1Н), 6,40 - 5,93 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,86 - 3,56 (м, 8Н), 3,32 - 3,24 (м, 2Н), 3,07 - 2,88 (м, 2Н), 2,36 - 2,06 (м, 5Н), 1,82 - 1,54 (м, 6Н), 1,43 - 1,28 (м, 1Н), 1,26 - 1,18 (м, 1Н), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3Н), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3Н);

ЖХМС (Способ В): Rt 1,27 мин, m/z: 721,0 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,16 мин, 99,62%.

Пример 101. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента изопропил(метил)сульфамоилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ В).

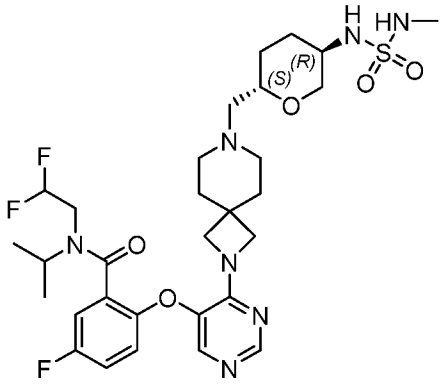
Выход: 15,32%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,40 - 7,23 (м, 2H), 7,12 (шир.д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 6,38 - 6,02 (м, 1H), 4,01 - 3,89 (м, 1H), 3,88 - 3,62 (м, 8H), 3,08 - 2,85 (м, 2H), 2,55 (с, 4H), 2,31 - 2,23 (м, 4H), 2,22 - 2,16 (м, 1H), 1,93 - 190 (m , 1H), 1,65 (шир.с, 5H), 1,45 - 1,30 (м, 1H), 1,28 - 1,15 (м, 2H), 1,11 - 1,06 (м, 12H);

ЖХМС (Способ С): Rt 1,84 мин, m/z: 712,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,86 мин, 98,98%.

Пример 102. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента метилсульфамоилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ Е).

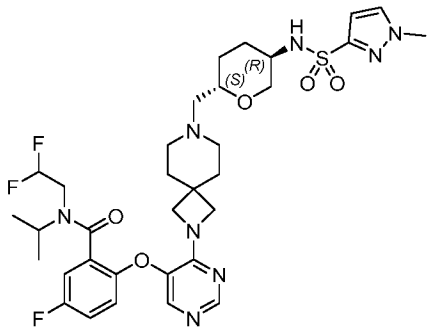
Выход: 14,44%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,39 - 7,24 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,68 (q, J = 5,1 Гц, 1H), 6,37 - 6,03 (м, 1H), 3,92 - 3,64 (м, 8H), 3,31 - 3,25 (м, 1H), 3,07 - 2,91 (м, 2H), 2,43 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 2,31 - 2,15 (м, 5H), 2,01 - 1,91 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,46 - 1,30 (м, 1H), 1,28 - 1,14 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ С): Rt 1,72 мин, m/z: 670,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,98 мин, 98,07%.

Пример 103. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что 1,5 эквивалента 1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорида и 3 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

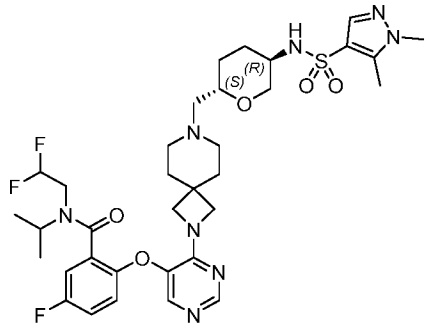
Выход: 35,6%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,86 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,66 (м, 2H), 7,40 - 7,19 (м, 2H), 7,01 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,37 - 6,02 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,88 - 3,61 (м, 8H), 3,31 - 3,21 (м, 2H), 3,13 - 2,93 (м, 2H), 2,32 - 2,11 (м, 5H), 1,64 - 1,60 (м, 1H), 1,70 - 1,54 (м, 5H), 1,44 - 1,29 (м, 1H), 1,23 - 1,21 (м, 1H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,67 мин, m/z: 721,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,15 мин, 99,72%.

Пример 104. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1,5-диметил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента 1,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида и 3 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

Выход: 31,4%;

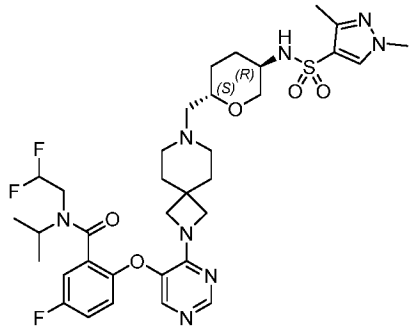
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,53 (шир.с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 7,01 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,36 - 6,04 (м, 1H), 3,98 - 3,54 (м, 9H), 3,77 (с, 3H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 3,05 - 2,82 (м, 2H), 2,40 (с, 3H),

2,33 - 2,10 (м, 5H), 1,77 - 1,56 (м, 6H), 1,41 - 1,27 (м, 1H), 1,24 - 1,22 (м, 1H), 1,10 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,06 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,67 мин, m/z: 735,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,23 мин, 99,77%.

Пример 105. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1,3-диметил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента 1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида и 3 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

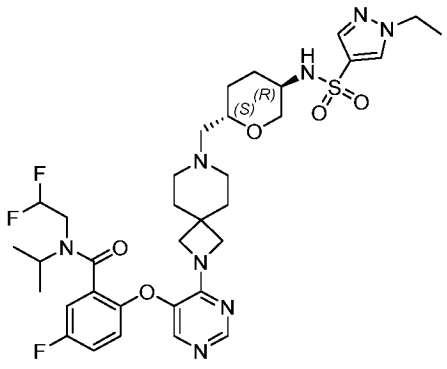
Выход: 15,2%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,54 (шир.д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J* = 3,1, 8,3 Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (м, 1H), 7,02 (дд, *J* = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,36 - 6,02 (м, 1H), 3,91 - 3,58 (м, 9H), 3,80 (с, 3H), 3,30 - 3,22 (м, 1H), 3,07 - 2,83 (м, 2H), 2,32 - 2,03 (м, 5H), 2,25 (с, 3H), 1,78 - 1,54 (м, 6H), 1,45 - 1,29 (м, 1H), 1,24 - 1,22 (м, 1H), 1,10 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,05 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,67 мин, m/z: 735,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,20 мин, 95,86%.

Пример 106. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-этил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 3 эквивалента 1-этил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E).

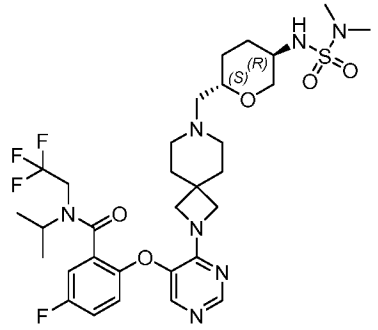
Выход: 18,36%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,25 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,51 (шир.д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,20 (м, 2H), 7,01 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,36 - 6,03 (м, 1H), 4,19 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3,90 - 3,63 (м, 8H), 3,31 - 3,18 (м, 2H), 3,03 - 2,91 (м, 2H), 2,32 - 2,11 (м, 5H), 1,79 - 1,56 (м, 6H), 1,38 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,36 - 1,14 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,72 мин, m/z: (735,4) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,38 мин, 98,55%.

Пример 107. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента диметилсульфамоилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ L).

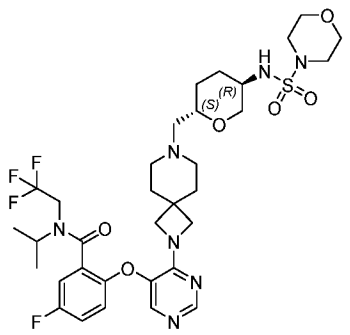
Выход: 12,72%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,38 - 7,27 (м, 2H), 7,20 (шир.д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,09 (м, 2H), 4,08 - 3,57 (м, 7H), 3,11 - 2,94 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,02 - 1,88 (м, 1H), 1,79 - 1,55 (м, 5H), 1,49 - 1,34 (м, 1H), 1,34 - 1,17 (м, 2H), 1,18 - 0,97 (м, 6H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,30 мин, m/z: 702,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,52 мин, 98,70%.

Пример 108. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента морфолин-4-сульфонилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

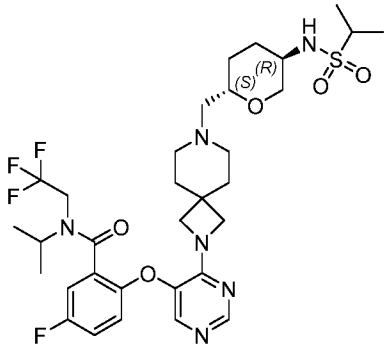
Выход: 14,98%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,39 (шир.д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36 - 7,26 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 4,40 - 4,11 (м, 2H), 4,05 - 3,68 (м, 6H), 3,66 - 3,59 (м, 4H), 3,11 - 2,89 (м, 7H), 2,32 - 2,12 (м, 5H), 2,02 - 1,90 (м, 1H), 1,76 - 1,57 (м, 5H), 1,48 - 1,34 (м, 1H), 1,33 - 1,16 (м, 2H), 1,15 - 1,04 (м, 6H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,29 мин, m/z: 744,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,41 мин, 99,96%.

Пример 109. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента пропан-2-сульфонилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

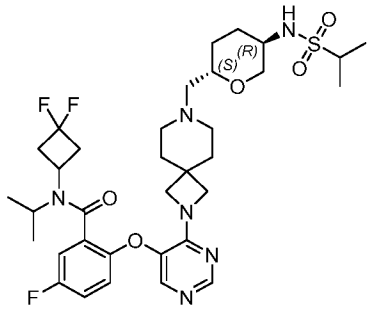
Выход: 2,91%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,37 - 7,25 (м, 2H), 7,08 - 6,97 (м, 2H), 4,39 - 4,08 (м, 2H), 3,98 - 3,89 (м, 1H), 3,87 - 3,68 (м, 5H), 3,29 - 3,22 (м, 1H), 3,21 - 2,95 (м, 3H), 2,31 - 2,14 (м, 5H), 2,00 - 1,87 (м, 1H), 1,75 - 1,57 (м, 5H), 1,50 - 1,34 (м, 1H), 1,32 - 1,23 (м, 2H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,16 - 1,03 (м, 6H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,35 мин, m/z: 701,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,54 мин, 97,02%.

Пример 110. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента пропан-2-сульфонилхлорида и 5 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ В).

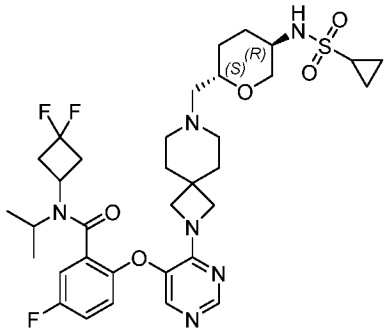
Выход: 3,60%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 2,9, 8,1 Гц, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 6,07 (шир.с, 1H), 3,96 - 3,82 (м, 3H), 3,81 - 3,66 (м, 5H), 3,19 - 3,13 (м, 1H), 3,05 - 2,98 (м, 1H), 2,81 - 2,71 (м, 1H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 1,99 - 1,89 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,50 - 1,29 (м, 6H), 1,24 (шир.с, 1H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,1 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ А): Rt 2,05 мин, m/z: 709,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,69 мин, 95,00%.

Пример 111. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента циклопропансульфонилхлорида и 5 эквиваленов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А).

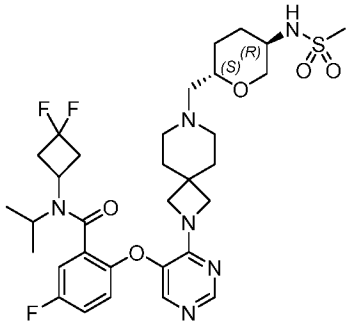
Выход: 29,5%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 2,8, 8,1 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 3,0, 8,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,2, 9,1 Гц, 1H), 4,16 - 3,43 (м, 10H), 3,22 - 3,09 (м, 1H), 3,07 - 2,97 (м, 1H), 2,85 - 2,68 (м, 2H), 2,62 - 2,55 (м, 1H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 2,05 - 1,95 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,50 - 1,17 (м, 3H), 1,10 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 0,98 - 0,83 (м, 4H);

ЖХМС (Способ А): Rt 2,01 мин, m/z: 707,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,61 мин, 99,51%.

Пример 112. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента метансульфонилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ В).

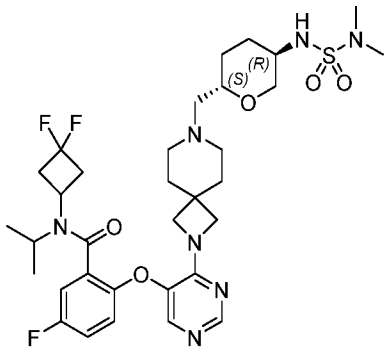
Выход: 23,34%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,0, 8,3 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 3,98 - 3,63 (м, 10H), 3,62 - 3,45 (м, 1H), 3,21 - 3,09 (м, 1H), 2,99 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,83 - 2,71 (м, 1H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 2,04 - 1,91 (м, 1H), 1,74 - 1,61 (м, 5H), 1,50 - 1,19 (м, 3H), 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

ЖХМС (Способ А): Rt 1,94 мин, m/z: 681,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,32 мин, 99,45%.

Пример 113. N-(3,3-Дифторциклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента диметилсульфамоилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

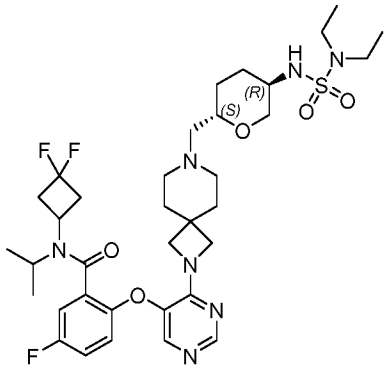
Выход: 14,45%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,2 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 4,12 - 3,62 (м, 8H), 3,61 - 3,43 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 3,10 - 2,96 (м, 2H), 2,85 - 2,69 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,03 - 1,89 (м, 1H), 1,74 - 1,60 (м, 5H), 1,50 - 1,14 (м, 3H), 1,10 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,3 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ A): Rt 2,05 мин, m/z: 710,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,69 мин, 99,08%.

Пример 114. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента диэтилсульфамоилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 13,52%;

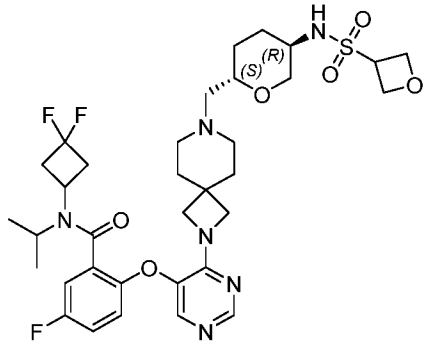
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,2 Гц, 1H),

7,26 (дт, *J* = 3,0, 8,6 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 4,3, 9,2 Гц, 1H), 4,00 - 3,62 (м, 8H), 3,61 - 3,45 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 3,13 (q, *J* = 7,3 Гц, 4H), 3,04 - 2,84 (м, 2H), 2,84 - 2,69 (м, 2H), 2,32 - 2,12 (м, 5H), 1,99 - 1,87 (м, 1H), 1,79 - 1,58 (м, 5H), 1,50 - 1,27 (м, 2H), 1,26 - 1,15 (м, 1H), 1,14 - 0,95 (м, 12H);

ЖХМС (Способ A): Rt 2,05 мин, m/z: 738,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 6,15 мин, 98,78%.

Пример 115. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(оксетан-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента оксетан-3-сульфонилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

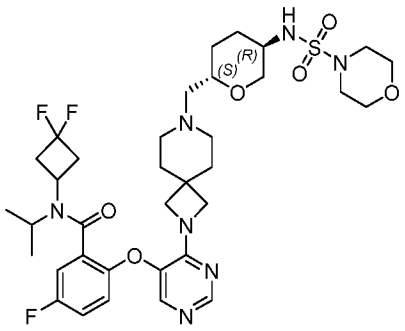
Выход: 19,37%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J* = 2,9, 8,2 Гц, 1H), 7,26 (дт, *J* = 3,1, 8,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 4,84 - 4,70 (м, 2H), 4,69 - 4,56 (м, 3H), 4,12 - 3,62 (м, 8H), 3,61 - 3,45 (м, 1H), 3,30 - 3,23 (м, 1H), 3,19 - 3,07 (м, 1H), 3,02 - 2,95 (м, 1H), 2,84 - 2,69 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 1,85-1,94 (м, 1H), 1,75 - 1,59 (м, 5H), 1,50 - 1,16 (м, 3H), 1,10 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,02 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,95 мин, m/z: 723,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,33 мин, 98,65%.

Пример 116. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(морфолин-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента морфолин-4-сульфонилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

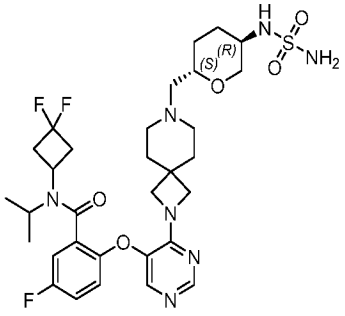
Выход: 21,87%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 3,0, 8,3 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 2,9, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 3,98 - 3,82 (м, 4H), 3,81 - 3,68 (м, 4H), 3,67 - 3,59 (м, 5H), 3,58 - 3,44 (м, 1H), 3,11 - 2,92 (м, 6H), 2,83 - 2,69 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 1,91-1,99 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,48 - 1,16 (м, 3H), 1,10 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,3 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,78 мин, m/z: 750,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,57 мин, 99,21%.

Пример 117. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента сульфамоилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ H).

Выход: 4,74%;

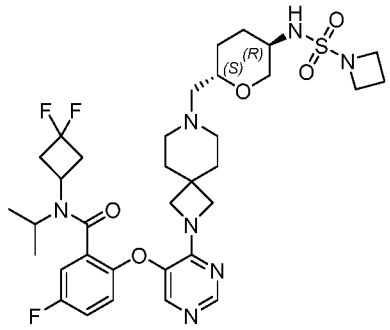
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 1H), 7,01-7,11 (м, 1H), 6,61 - 6,50 (м, 3H), 3,99 - 3,63 (м, 8H), 3,62 - 3,44 (м, 1H), 3,17 - 3,05 (м, 1H), 3,03 - 2,91 (м, 1H), 2,81-2,65 (м, 2H), 2,32 - 2,17 (м, 6H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,67

(шир.с, 5H), 1,50 - 1,28 (м, 2H), 1,27 - 1,16 (м, 1H), 1,10 (д, *J* = 5,5 Гц, 3H), 1,02 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,65 мин, m/z: 682,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,07 мин, 98,50%.

Пример 118. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента азетидин-1-сульфонилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

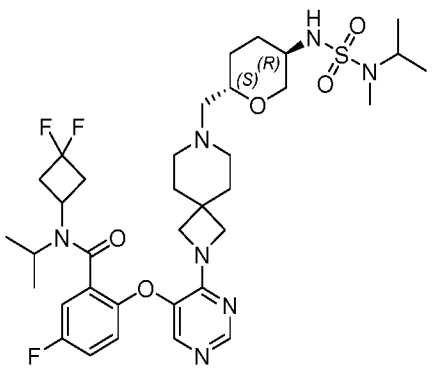
Выход: 11,96%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,41 - 7,30 (м, 1H), 7,29 - 7,16 (м, 2H), 7,03 (дд, *J* = 4,0, 8,9 Гц, 1H), 3,98 - 3,72 (м, 8H), 3,67 (т, *J* = 7,6 Гц, 4H), 3,49-3,55 (м, 1H), 3,31 - 3,3,25 (м, 1 H), 3,12 - 2,95 (м, 2H), 2,86 - 2,70 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,10 (квин, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,49 - 1,19 (м, 3H), 1,10 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H), 1,02 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,41 мин, m/z: 722,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,69 мин, 95,13%.

Пример 119. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 2 эквивалента изопропил(метил)сульфамоилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I).

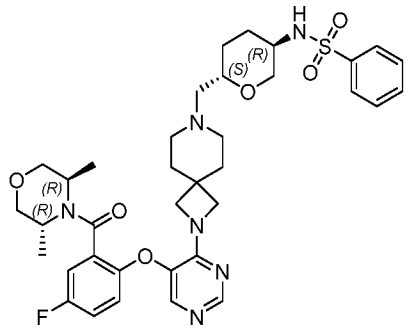
Выход: 16,40%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,40 - 7,30 (м, 1H), 7,30 - 7,21 (м, 1H), 7,11 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,1, 8,9 Гц, 1H), 4,02 - 3,62 (м, 9H), 3,53 (шир.д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,07 - 2,85 (м, 2H), 2,72 (шир.с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,32 - 2,13 (м, 6H), 1,97 - 1,89 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,14 (м, 3H), 1,13 - 0,90 (м, 12H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,92 мин, m/z: 738,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 6,16 мин, 99,90%.

Пример 120. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензолсульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 3 эквивалента Et_3N, а ДМФА (3 мл) использовали в качестве растворителя. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I).

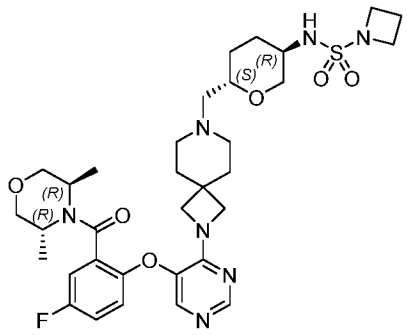
Выход: 36,1%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,85 - 7,74 (м, 3H), 7,70 - 7,57 (м, 4H), 7,37 (дд, J = 2,8, 8,1 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 4,03 - 3,62 (м, 8H), 3,58 - 3,56 (м, 1H), 3,30 - 3,19 (м, 2H), 3,00 - 2,87 (м, 2H), 2,59 - 2,52 (м, 1H), 2,49 - 2,39 (м, 1H), 2,32 - 2,10 (м, 5H), 1,73 - 1,52 (м, 6H), 1,39 - 0,99 (м, 8H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,62 мин, m/z: 709,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,30 мин, 99,49%.

Пример 121. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)азетидин-1-сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента азетидин-1-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

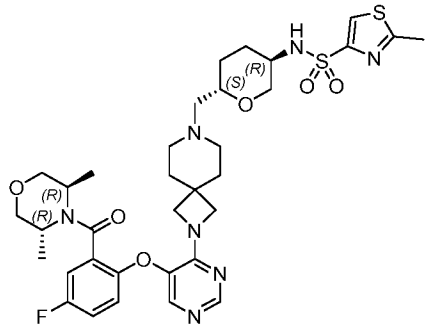
Выход: 24,91%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,45 - 7,16 (м, 3H), 7,06-7,03 (м, 1H), 4,00 - 3,76 (м, 8H), 3,72 - 3,62 (м, 6H), 3,57 - 3,39 (м, 2H), 3,15 - 2,96 (м, 3H), 2,34 - 2,28 (м, 3H), 2,13 - 2,06 (м, 3H), 1,97 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 1,80 - 1,58 (м, 5H), 1,48 - 1,34 (м, 1H), 1,33 - 1,08 (м, 8H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,57 мин, m/z: 688,8 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,65 мин, 98,11%.

Пример 122. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2-метилтиазол-4-сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

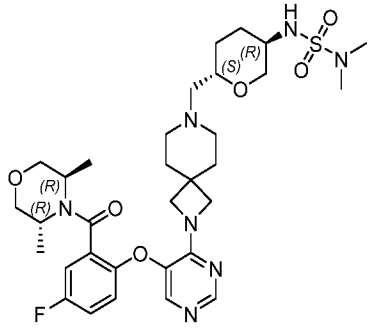
Выход: 25,3%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 1H), 7,31- 7,26 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 3,82 (шир.с, 7H), 3,69 - 3,59 (м, 2H), 3,55 - 3,40 (м, 1H), 3,32 - 3,22 (м, 2H), 3,15 - 3,04 (м, 1H), 3,01 - 2,94 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,17 - 2,08 (м, 5H), 1,79 - 1,57 (м, 7H), 1,35 - 1,37 (м, 1H), 1,28 - 1,10 (м, 7H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,63 мин, m/z: 730,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,85 мин, 99,83%.

Пример 123. {[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}диметиламин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C).

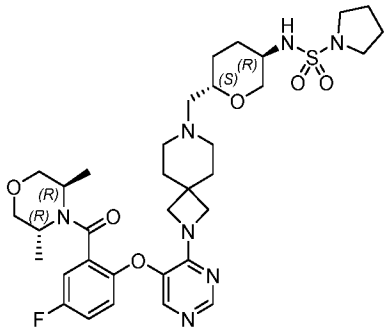
Выход: 15,90%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 4,16 - 4,14 (м, 1H), 3,98 - 3,92 (м, 9H), 3,58 - 3,45 (м, 2H), 3,37 - 3,28 (м, 2H), 3,10 - 2,96 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,01 - 1,90 (м, 1H), 1,78 - 1,60 (м, 5H), 1,47 - 1,32 (м, 1H), 1,30 - 1,11 (м, 7H).

ЖХМС (Способ B): Rt 1,20 мин, m/z: 676,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ B): Rt 3,25 мин, 93,49%.

Пример 124. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пирролидин-1-сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента пирролидин-1-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

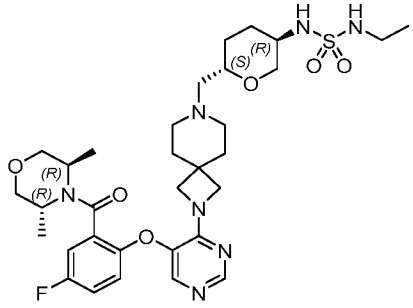
Выход: 35,5%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 2,7, 8,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,26 (м, 1H), 7,14 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 4,00 - 3,72 (м, 8H), 3 .67 - 3,60 (м, 1H), 3,22 - 3,16 (м, 3H), 3,15 - 2,96 (м, 6H), 2,32 - 2,14 (м, 4H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,88 - 1,78 (м, 6H), 1,68 (шир.с, 5H), 1,46 - 1,32 (м, 1H), 1,31 - 1,09 (м, 7H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,62 мин, m/z: 702,4 $[M-H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,97 мин, 99,25%.

Пример 125. {[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(этил)амин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 8 эквивалентов этилсульфамоилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

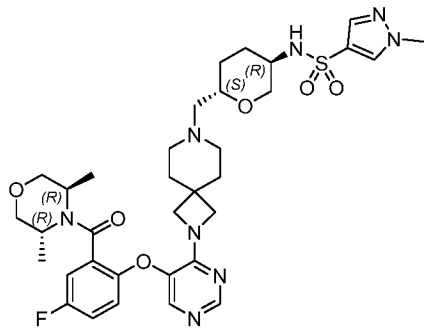
Выход: 15,02%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 1H), 7,31- 7,26 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,77 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,05 - 3,39 (м, 9H), 3,32 - 3,28 (м, 2H), 2,95 - 2,99 (м, 2H), 2,85 - 2,67 (м, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 6H), 1,94 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,76 - 1,57 (м, 5H), 1,46 - 1,30 (м, 1H), 1,29 - 1,09 (м, 8H), 1,04 (т, J = 2,8 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,59 мин, m/z: 676,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,57 мин, 99,24%.

Пример 126. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

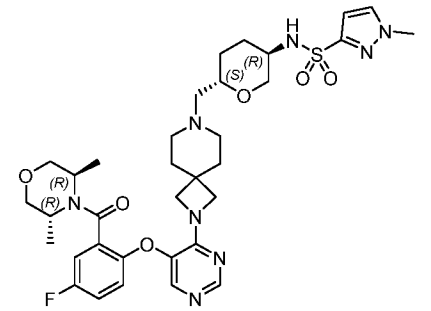
Выход: 17,85%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,52 (шир.д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 2,9, 8,1 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 4,04 - 3,74 (м, 7H), 3,72 - 3,58 (м, 4H), 3,57 - 3,43 (м, 2H), 3,04 - 2,89 (м, 2H), 2,32 - 2,12 (м, 5H), 1,80 - 1,52 (м, 6H), 1,43 - 1,01 (м, 8H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,48 мин, m/z: 713,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,53 мин, 98,57%.

Пример 127. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента 1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

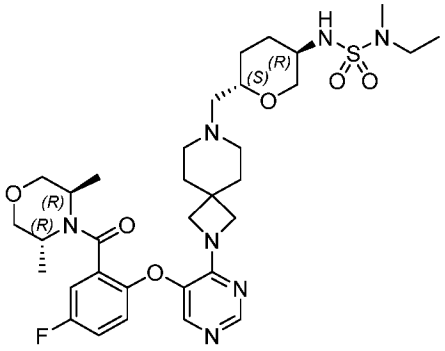
Выход: 24,31%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 2,8, 8,2 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,84 - 3,70 (м, 8H), 3,69 - 3,66 (м, 2H), 3,55 - 3,40 (м, 1H), 3,31 - 3,13 (м, 2H), 3,11 - 2,92 (м, 2H), 2,31 - 2,09 (м, 5H), 1,85 - 1,55 (м, 6H), 1,45 - 1,00 (м, 8H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,50 мин, m/z: 713,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,58 мин, 99,91%.

Пример 128. {[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(этил)метиламин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что 1,5 эквивалента этил(метил)сульфамоилхлорида. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

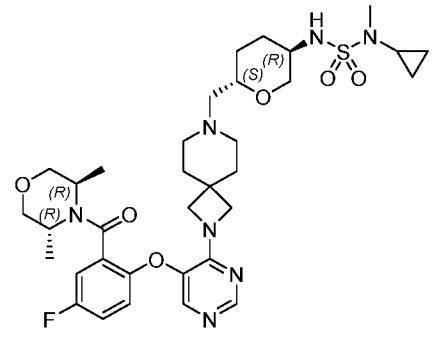
Выход: 18,50%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 2,8, 7,9 Гц, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 7,16 (шир.д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 4,04 - 3,57 (м, 10H), 3,30 - 3,19 (м, 2H), 3,14 - 2,92 (м, 5H), 2,64 (с, 3H), 2,32 - 2,11 (м, 5H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,78 - 1,59 (м, 5H), 1,46 - 1,33 (м, 1H), 1,31 - 1,12 (м, 7H), 1,08 (т, J = 7,1 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,64 мин, m/z: 690,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,00 мин, 99,13%.

Пример 129. N-{[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}-N-метилциклопропанамин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что 1,5 эквивалента циклопропил(метил)сульфамоилхлорида . Неочищенное вещество очищали препаративной

ВЭЖХ (Способ D).

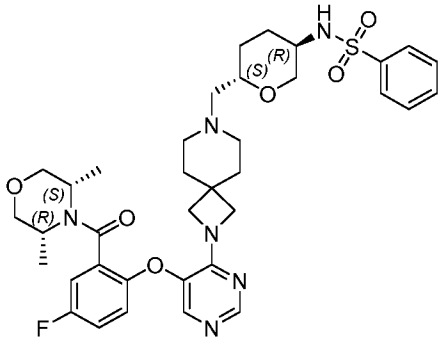
Выход: 8,88%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 2,6, 8,1 Гц, 1H), 7,33 - 7,23 (м, 2H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 4,03 - 3,56 (м, 9H), 3,31 - 3,19 (м, 2H), 3,11 - 2,96 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,32 - 2,15 (м, 7H), 1,99 - 1,92 (м, 1H), 1,79 - 1,56 (м, 6H), 1,46 - 1,35 (м, 1H), 1,28 - 1,13 (м, 7H), 0,72 - 0,56 (м, 4H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,27 мин, m/z: 702,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,06 мин, 95,87%.

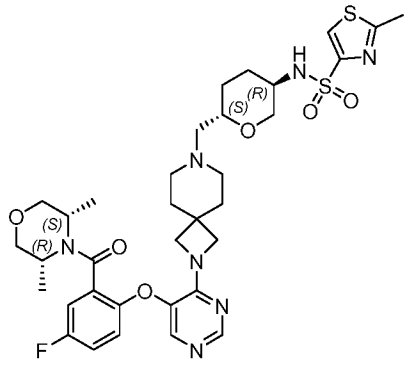
Пример 130. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензолсульфонамид



К раствору (2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона гидрохлорида (250 мг, 0,413 ммоль) в ДМФА (3 мл), Et_3N (125 мг, 1,239 ммоль) и NaH (18,18 мг, 0,454 ммоль) добавляли при КТ в атмосфере азота. К данному раствору добавляли бензолсульфонилхлорид (88 мг, 0,496 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой, а полученное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество растворяли в 5% метаноле в ДХМ, а раствор очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I) с получением N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)бензолсульфонамида (65 мг, 0,092 ммоль, 22,17%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,23 (м, 1H), 7,85 - 7,80 (м, 2H), 7,77 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,68 - 7,58 (м, 3H), 7,45 - 7,32 (м, 1H), 7,29 - 7. 24 (м, 1H), 7,04 - 7,00 (м, 1H), 4,35 (шир. с, 1H), 3,93 - 3,69 (м, 5H), 3,69 - 3,51 (м, 4H), 3,30 - 3,20 (м, 2H), 3,01 - 2,88 (м, 2H), 2,28 - 2,10

(м, 5H), 1,69 - 1,55 (м, 6H), 1,38 - 1,16 (м, 8H), 1,15 - 1,02 (м, 1H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,62 мин, m/z: 709,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,26 мин, 98,89%.

Пример 131. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2-метилтиазол-4-сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 3 эквивалента Et_3N. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

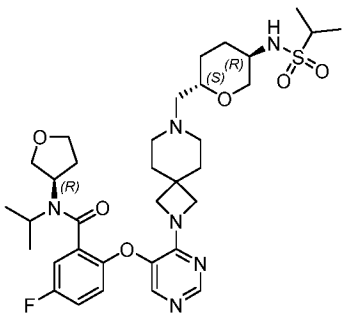
Выход: 17,22%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,25 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (шир.с, 1H), 7,78 - 7,65 (м, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,13 - 7,00 (м, 1H), 4,44 - 4,31 (м, 1H), 3,95 - 3,66 (м, 6H), 3,66 - 3,53 (м, 3H), 3,27 (дд, J = 3,0, 4,5 Гц, 1H), 3,15 - 3,06 (м, 1H), 3,01 - 2,94 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,24 - 2,09 (м, 6H), 1,78 - 1,57 (м, 6H), 1,42 - 1,08 (м, 9H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,60 мин, m/z: 728,3 $[M-H]^-$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,79 мин, 98,93%.

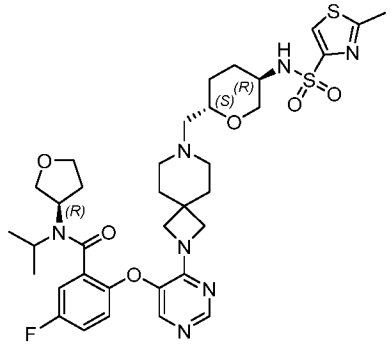
Пример 132. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 4 эквивалента пропан-2-сульфонилхлорида. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ G).

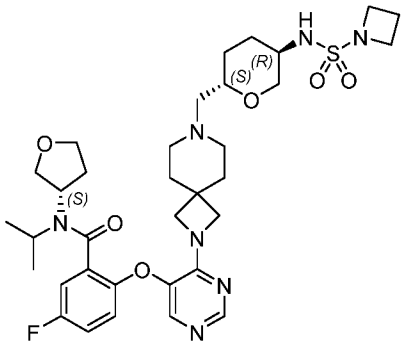
Выход: 11,72%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 - 8,22 (м, 1H), 7,85 - 7,67 (м, 1H), 7,36 - 7,20 (м, 2H), 7,11 - 7,00 (м, 2H), 4,25 - 3,63 (м, 10H), 3,62 - 3,35 (м, 1H), 3,21 - 3,06 (м, 3H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,33 - 2,15 (м, 5H), 2,06 - 1,90 (м, 2H), 1,78 - 1,62 (м, 5H), 1,52 - 1,32 (м, 3H), 1,31 - 1,16 (м, 8H), 1,16 - 0,95 (м, 5H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,88 мин, m/z: 689,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,89 мин, 97,83%.

Пример 133. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента 2-метилтиазол-4-сульфонилхлорида и 5 эквивалентов Et_3N. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F). Выход: 6,80%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,83 - 7,69 (м, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,09 - 6,99 (м, 1H), 4,26 - 3,67 (м, 10H), 3,65 - 3,57 (м, 1H), 3,55 - 3,42 (м, 1H), 3,29 - 3,22 (м, 1H), 3,17 - 3,04 (м, 1H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,31 - 2,12 (м, 5H), 2,05 - 1,85 (м, 1H), 1,81 - 1,57 (м, 6H), 1,52 - 1,30 (м, 3H), 1,21 - 0,94 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,64 мин, m/z: 744,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,88 мин, 99,45%.

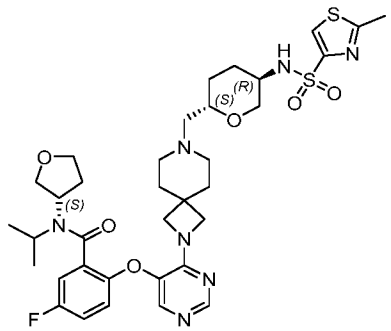
Пример 134. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 1,3 эквивалента азетидин-

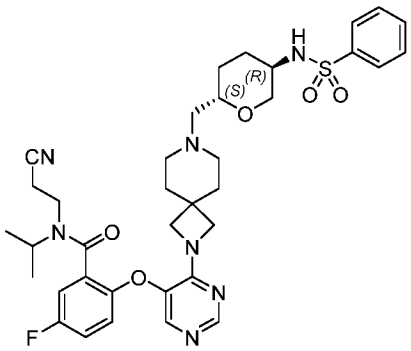
1-сульфонилхлорида и 8 эквивалентов Et_3N. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 12,51%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,25 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,36 - 7,16 (м, 3H), 7,09 - 7,01 (м, 1H), 4,27 - 3,70 (м, 10H), 3,67 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 3,61 - 3,39 (м, 2H), 3,14 - 2,95 (м, 3H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,15 - 2,04 (м, 3H), 2,03 - 1,88 (м, 2H), 1,76 - 1,60 (м, 5H), 1,50 - 1,32 (м, 3H), 1,30 - 1,17 (м, 1H), 1,16 - 0,96 (м, 4H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,22 мин, m/z: 702,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,88 мин, 97,83%.

Пример 135. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метилтиазол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов триэтиламина. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A). Выход: 10,78%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,24 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (шир.д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,85 - 7,68 (м, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,10 - 7,00 (м, 1H), 4,27 - 3,66 (м, 9H), 3,65 - 3,41 (м, 2H), 3,29 - 3,22 (м, 1H), 3,16 - 3,03 (м, 1H), 3,01 - 2,93 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,31 - 2,13 (м, 5H), 2,04 - 1,85 (м, 1H), 1,83 - 1,54 (м, 7H), 1,52 - 1,30 (м, 3H), 1,26 - 0,92 (м, 6H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,64 мин, m/z: 744,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ E): Rt 4,92 мин, 96,20%.

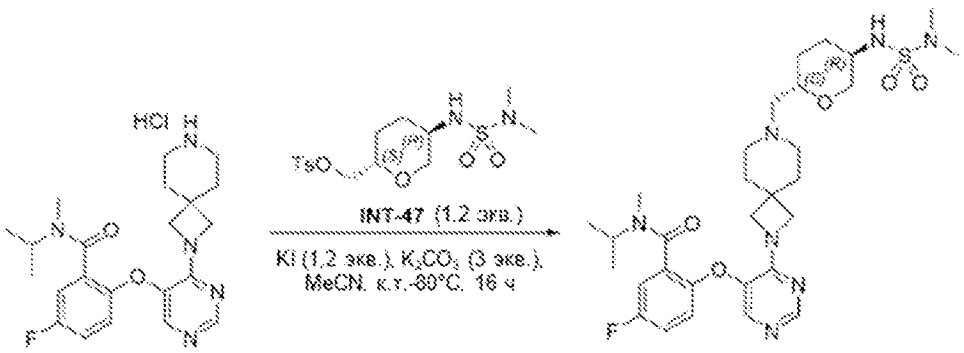
Пример 136. N-(2-Цианоэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной

для синтеза примера 130, за исключением того, что использовали 3 эквивалента бензолсульфонилхлорида, 2 эквивалента Et_3N и NaH. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ G). Выход: 4,96%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,24 (м, 1H), 7,85 - 7,74 (м, 4H), 7,69 - 7,58 (м, 3H), 7,33 - 7,22 (м, 2H), 6,96 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 3,90 - 3,69 (м, 5H), 3,64 - 3,50 (м, 3H), 3,31 - 3,20 (м, 1H), 3,02 - 2,88 (м, 2H), 2,87 - 2,74 (м, 2H), 2,31 - 2,09 (м, 5H), 1,73 - 1,52 (м, 6H), 1,39 - 1,21 (м, 2H), 1,20 - 0,93 (м, 7H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,82 мин, m/z: 706,0 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,36 мин, 97,67%.

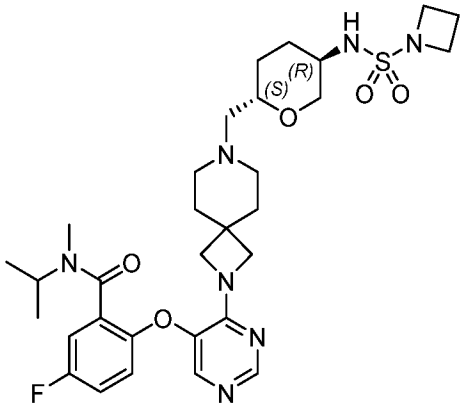
Пример 137. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



В высушенной круглодонной колбе емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида гидрохлорид (200 мг, 0,444 ммоль) в ACN (5 мл). К данному раствору добавляли ((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (209 мг, 0,533 ммоль), K_2CO_3 (184 мг, 1,333 ммоль) и KI (89 мг, 0,533 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH/ДХМ). Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и солевым раствором. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F), а чистые фракции лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (58,17 мг, выход 20,56%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,32 - 7,17 (м, 3H), 7,12 - 6,98 (м, 1H), 3,91 - 3,79 (м, 4H), 3,78 - 3,72 (м, 2H), 3,08 - 2,96 (м, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,66 - 2,62

(м, 1H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,17 (м, 6H), 2,21 - 2,16 (м, 1H), 2,01 - 1,91 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 5H), 1,46 - 1,34 (м, 1H), 1,29 - 1,19 (м, 1H), 1,11 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,22 мин, m/z: 634,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,82 мин, 97,69%.

Пример 138. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

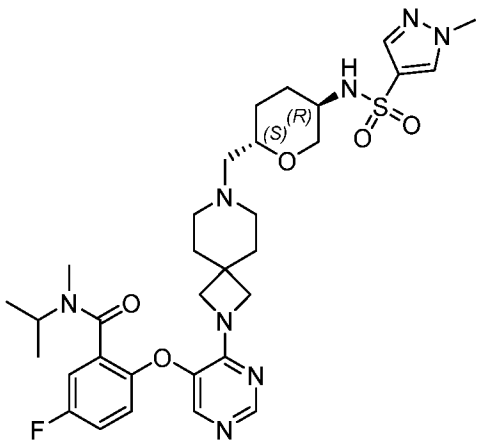
Выход: 15,21%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 - 8,24 (м, 1H), 7,73 - 7,68 (м, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 3H), 7,09- 6,98 (м, 1H), 3,90 - 3,71 (м, 6H), 3,67 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 3,08 - 2,95 (м, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,68 - 2,64 (м, 2H), 2,32 - 2,18 (м, 5H), 2,13 - 2,06 (м, 2H), 1,96 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 1,67 (шир.с, 6H), 1,46 - 1,32 (м, 1H), 1,31 - 1,18 (м, 1H), 1,11 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,23 мин, m/z: 646,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): 4,83 мин, 96,29%.

Пример 139. 5-Фтор-N-изопропил-N-метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4,3 эквивалента K_2CO_3 и 1,1 эквивалента KI . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

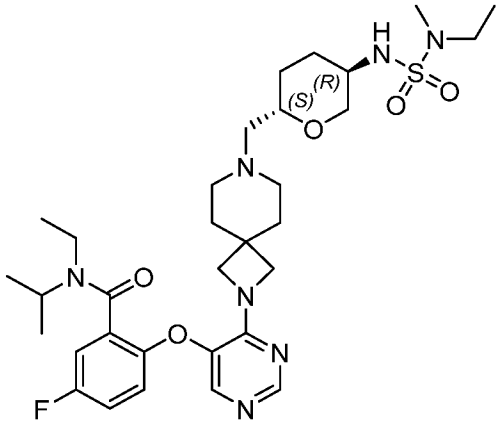
Выход: 27,8%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 - 8,23 (м, 2H), 7,73 - 7,68 (м, 2H), 7,56 - 7,51 (м, 1H), 7,31 - 7,21 (м, 2H), 7,09 - 6,98 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88 - 3,69 (м, 7H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,21 - 3,03 (м, 1H), 3,02 - 2,91 (м, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,60 - 2,64 (м, 1H), 2,31 - 2,12 (м, 5H), 1,81 - 1,69 (м, 2H), 1,68 - 1,58 (м, 5H), 1,11 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,05 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ F): Rt 1,21 мин, m/z: 671,0 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,57 мин, 99,93%.

Пример 140. N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,0 эквивалент KI и 1,0 эквивалент ((2S,5R)-5-((N-этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил4-метилбензолсульфоната . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

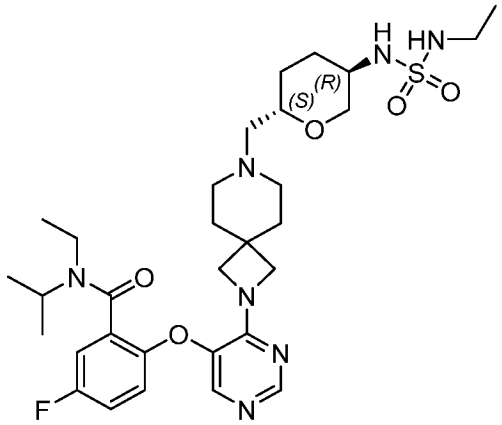
Выход: 25,7%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,25 (м, 1H), 7,71 - 7,66 (м, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,16 (шир.с, 1H), 7,09 - 7,00 (м, 1H), 3,92 - 3,82 (м, 3H), 3,81 - 3,70 (м, 3H), 3,12 - 3,03 (м, 3H), 3,02 - 2,95 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,27 (м, 5H), 2,22 - 2,15 (м, 1H), 1,93 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,46 - 1,33 (м, 1H), 1,30 - 1,15 (м, 3H), 1,13 - 1,07 (м, 8H), 1,07 - 0,97 (м, 4H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,74 мин, m/z: 662,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,31 мин, 99,94%.

Пример 141. N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента K_2CO_3 и 1,5 эквивалента KI . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E).

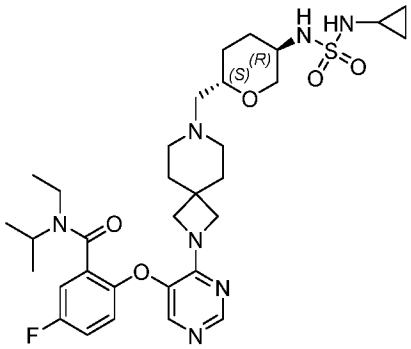
Выход: 39,4%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,25 (м, 1H), 7,71 - 7,66 (м, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 2H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 6,92 - 6,84 (м, 1H), 6,87 - 6,76 (м, 1H), 3,96 - 3,82 (м, 3H), 3,81 - 3,70 (м, 3H), 3,45 - 3,35 (м, 1H), 3,26 - 3,19 (м, 1H), 3,17 - 3,07 (м, 1H), 3,06 - 2,96 (м, 2H), 2,86 - 2,80 (м, 2H), 2,28 (дд, J = 6,3, 12,9 Гц, 4H), 2,22 - 2,15 (м, 1H), 1,94 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,44 - 1,32 (м, 1H), 1,28 - 1,15 (м, 3H), 1,13 - 1,02 (м, 11H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,61 мин, m/z: 648,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,00 мин, 98,48%.

Пример 142. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Циклопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1 эквивалент KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

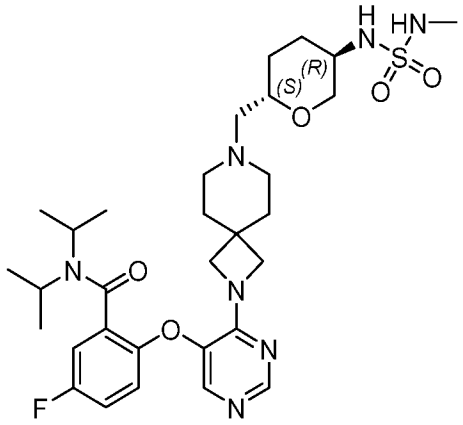
Выход: 20,37%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,25 (м, 1H), 7,71 - 7,66 (м, 1H), 7,32 - 7,26 (м, 3H), 7,08 - 6,98 (м, 2H), 3,94 - 3,82 (м, 3H), 3,81 - 3,70 (м, 3H), 3,08 - 2,96 (м, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 7H), 2,02 - 1,87 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 6H), 1,47 - 1,33 (м, 1H), 1,29 - 1,15 (м, 3H), 1,14 - 1,07 (м, 5H), 1,06 - 0,95 (м, 3H), 0,56 - 0,45 (м, 4H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,69 мин, m/z: 660,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,96 мин, 99,34%.

Пример 143. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I).

Выход: 36,7%;

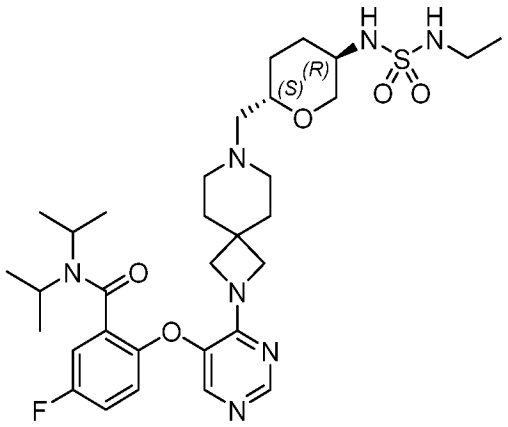
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,24 - 7,20 (м, 2H), 7,05 - 7,03 (м, 1H), 6,91 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,68 (q, J = 5,1 Гц, 1H), 3,95 - 3,75 (м, 6H), 3,70 - 3,66 (м, 1H), 3,58 - 3,48 (м, 1H), 3,31 - 3,25 (м, 1H), 3,07 - 2,93 (м, 2H), 2,43 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 2,32 -

2,16 (м, 6H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,44 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,35 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,28 - 1,14 (м, 1H), 1,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,650 мин, m/z: 648,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ G): Rt 3,36 мин, 98,44%.

Пример 144. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

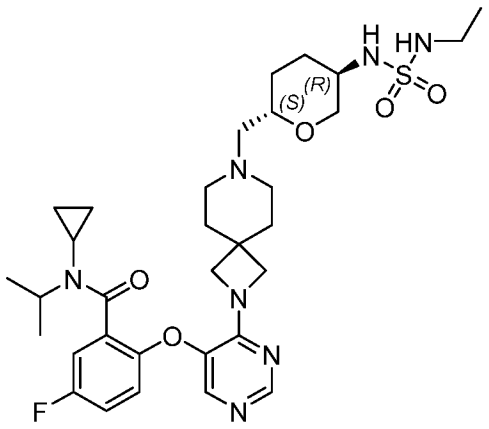
Выход: 10,95%;

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,24 - 7,20 (м, 2H), 7,04 (дд, *J* = 4,3, 10,1 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,78 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,98 - 3,83 (м, 3H), 3,83 - 3,75 (м, 2H), 3,74 - 3,64 (м, 1H), 3,58 - 3,40 (м, 2H), 3,06 - 2,94 (м, 2H), 2,87 - 2,78 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 6H), 1,98 - 1,89 (м, 2H), 1,75 - 1,61 (м, 5H), 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,38 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 1,35 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,26 - 1,15 (м, 1H), 1,05 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,06 - 1,04 (м, 2H), 1,00 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,27 мин, m/z: 662,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,27 мин, 99,09%.

Пример 145. N-Циклопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента K_2CO_3, 1,0 эквивалент KI и 1,0 эквивалент ((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

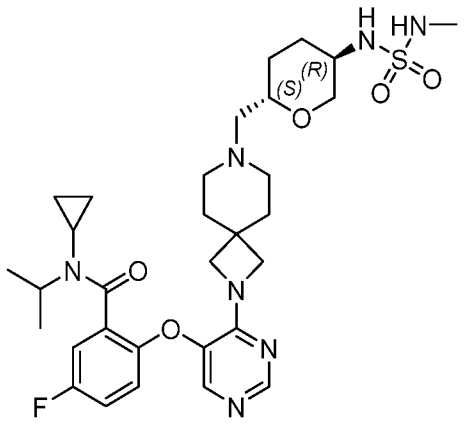
Выход; 33,8%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,32 (дд, J = 2,9, 8,3 Гц, 1H), 7,23 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,87 (шир.с, 1H), 6,78 (шир.с, 1H), 4,39 - 4,24 (м, 1H), 3,97 - 3,70 (м, 5H), 3,31 - 3,25 (м, 1H), 3,10 - 2,92 (м, 2H), 2,79-2,86 (м, 2H), 2,66 - 2,57 (м, 1H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 1,91-1,96 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,45 - 1,12 (м, 9H), 1,05 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,52 (шир.с, 4H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,68 мин, m/z: 660,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,13 мин, 99,40%.

Пример 146. N-Циклопропил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2R,5S)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента K_2CO_3, 1,0 эквивалент KI и 1,5 эквивалента ((2R,5S)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-

2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А).

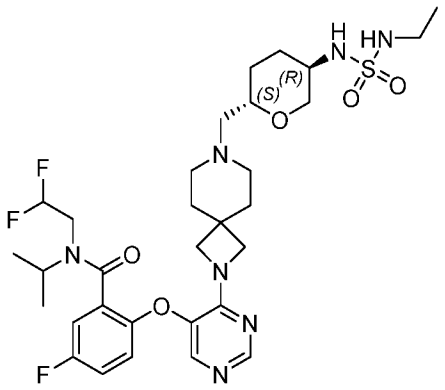
Выход: 24,81%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,33 (дд, J = 2,7, 8,3 Гц, 1H), 7,23 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 6,68 (q, J = 5,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,25 (м, 1H), 3,94 - 3,71 (м, 5H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,05 - 2,93 (м, 2H), 2,62 - 2,57 (м, 1H), 2,43 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,01 - 1,89 (м, 1H), 1,74 - 1,60 (м, 5H), 1,47 - 1,07 (м, 9H), 0,52 (шир.с, 4H);

ЖХМС (Способ Е): Rt 1,74 мин, m/z: 646,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,87 мин, 98,18%.

Пример 147. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 85, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов Et_3N и 2 эквивалента этилсульфамоилхлорида. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А).

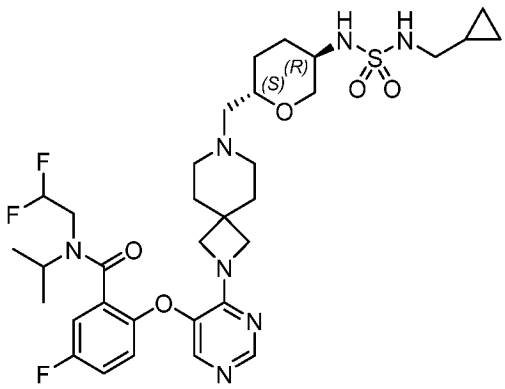
Выход: 12,17%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,37 - 7,27 (м, 2H), 7,03 - 7,00 (м, 1H), 6,87 (шир.д, J = 6,5 Гц, 1H), 6,78 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 6,34 - 6,06 (м, 1H), 3,85 - 3,68 (м, 8H), 2,99 - 2,98 (м, 2H), 2,85 - 2,79 (м, 2H), 2,44 - 2,18 (м, 6H), 1,96 - 1,91 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,38 - 1,35 (м, 1H), 1,25 - 1,19 (м, 2H), 1,11 - 1,04 (м, 9H);

ЖХМС (Способ С): Rt 1,71 мин, m/z: 684,0 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,25 мин, 99,21%.

Пример 148. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(Циклопропилметил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1 эквивалент ((2S,5R)-5-((N-(циклопропилметил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,1 эквивалента KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

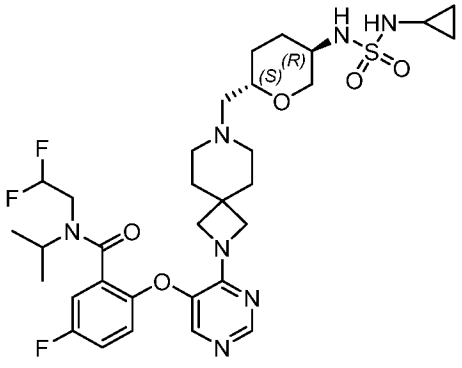
Выход: 23,80%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,26 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,92 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,37 - 6,03 (м, 1H), 3,94 - 3,62 (м, 8H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,10 - 2,93 (м, 2H), 2,70 - 2,66 (м, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,02 - 1,88 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,43 - 1,27 (м, 1H), 1,27 - 1,14 (м, 2H), 1,08 (дд, J = 6,5, 16,1 Гц, 6H), 0,98 - 0,86 (м, 1H), 0,47 - 0,37 (м, 2H), 0,21 - 0,11 (м, 2H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,91 мин, m/z: 710,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,53 мин, 99,74%.

Пример 149. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Циклопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,5 эквивалента ((2S,5R)-5-((N-циклопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-

метилбензолсульфоната и 1 эквивалент KI, а ACN:NMP (3:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

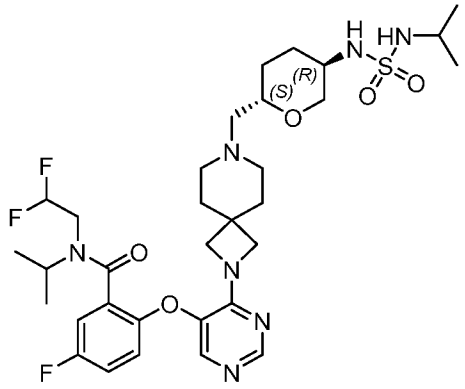
Выход: 14,56%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 - 8,23 (м, 1H), 7,84 - 7,69 (м, 1H), 7,38 - 7,24 (м, 2H), 7,23 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,06 - 6,95 (м, 2H), 6,38 - 6,03 (м, 1H), 3,95 - 3,62 (м, 8H), 3,30 - 3,21 (м, 1H), 3,11 - 2,94 (м, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 6H), 1,92-2,01 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,46 - 1,32 (м, 1H), 1,29 - 1,14 (м, 2H), 1,08 (дд, J = 6,4, 15,8 Гц, 6H), 0,59 - 0,42 (м, 4H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,78 мин, m/z: 696,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,27 мин, 98,07%.

Пример 150. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-изопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,0 эквивалент KI и 1,4 эквивалента ((2S,5R)-5-((N-изопропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

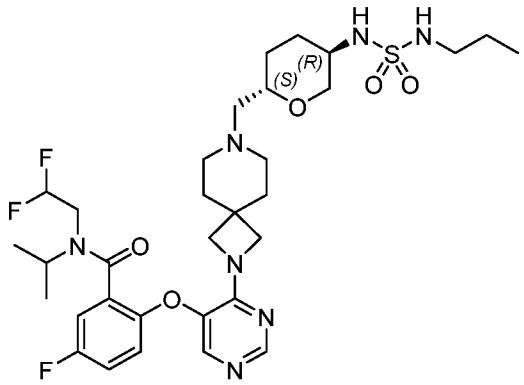
Выход: 10,73%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,38 - 7,24 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,37 - 6,04 (м, 1H), 3,94 - 3,63 (м, 8H), 3,30 - 3,21 (м, 2H), 3,07 - 2,93 (м, 2H), 2,32 - 2,13 (м, 5H), 2,00 - 1,88 (м, 1H), 1,75 - 1,58 (м, 5H), 1,47 - 1,30 (м, 1H), 1,28 - 1,15 (м, 2H), 1,14 - 1,02 (м, 12H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,76 мин, m/z: 698,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,47 мин, 99,83%.

Пример 151. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-пропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1 эквивалент ((2S,5R)-5-((N-пропилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,1 эквивалента KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

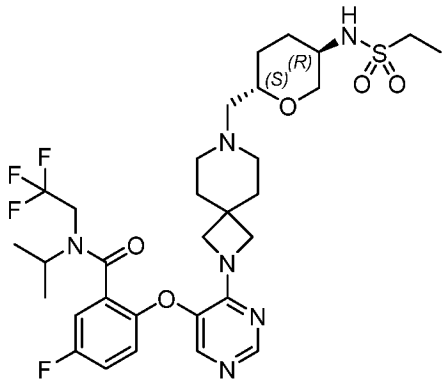
Выход: 31,5%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,87 - 6,77 (м, 2H), 6,38 - 6,03 (м, 1H), 3,91 - 3,80 (м, 4H), 3,79 - 3,61 (м, 4H), 3,32 - 3,28 (м, 1H), 3,07 - 2,93 (м, 2H), 2,79 - 2,69 (м, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,29 (м, 3H), 1,28 - 0,98 (м, 8H), 0,86 (т, J = 7,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,32 мин, m/z: 698,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,54 мин, 99,01%.

Пример 152. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной

ВЭЖХ (Способ B).

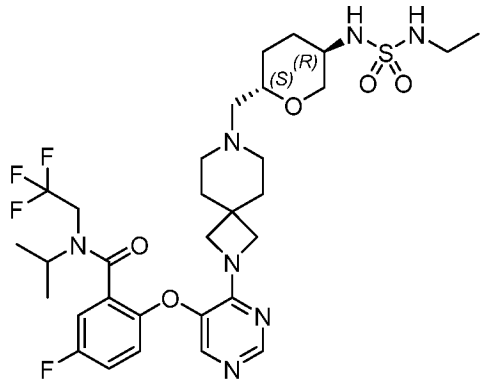
Выход: 16,04%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,37 - 7,23 (м, 2H), 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,09 (м, 2H), 4,00 - 3,67 (м, 7H), 3,16 - 3,05 (м, 2H), 3,05 - 2,94 (м, 3H), 2,35 - 2,15 (м, 4H), 2,22 - 2,16 (м, 1H), 1,98 - 1,88 (м, 1H), 1,72 - 1,59 (м, 5H), 1,49 - 1,34 (м, 1H), 1,34 - 1,21 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,14 - 1,03 (м, 5H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,28 мин, m/z: 687,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,28 мин, 98,91%.

Пример 153. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4 эквивалента K_2CO_3. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

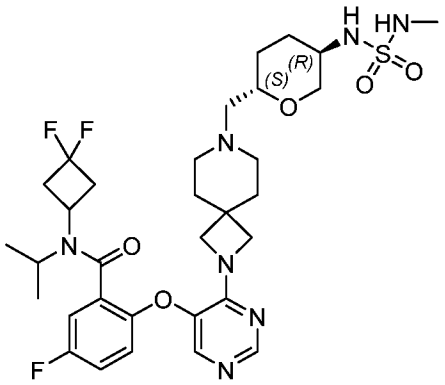
Выход: 21,98%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,83 - 7,73 (м, 1H), 7,37 - 7,26 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 6,91 - 6,75 (м, 2H), 4,40 - 4,25 (м, 1H), 4,25 - 4,13 (м, 1H), 3,98 - 3,89 (м, 1H), 3,88 - 3,79 (м, 3H), 3,78 - 3,68 (м, 2H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,06 - 2,92 (м, 2H), 2,86 - 2,78 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,76 - 1,57 (м, 5H), 1,44 - 1,27 (м, 2H), 1,25 - 1,16 (м, 1H), 1,14 - 1,02 (м, 9H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,79 мин, m/z: 702,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,34 мин, 99,26%.

Пример 154. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента KI и 4,3 эквивалента K_2CO_3, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

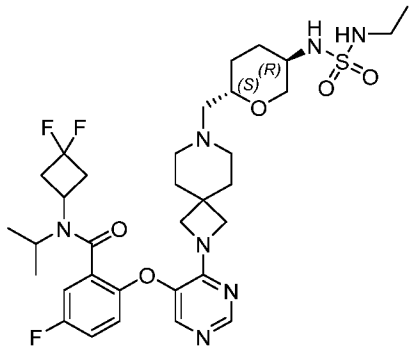
Выход: 27,1%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,0, 8,0 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 3,0, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,3, 8,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,68 (q, J = 5,1 Гц, 1H), 3,99 - 3,82 (м, 4H), 3,81 - 3,63 (м, 4H), 3,61 - 3,46 (м, 1H), 3,30 - 3,23 (м, 1H), 3,07 - 2,91 (м, 2H), 2,80 - 2,71 (м, 2H), 2,43 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,01 - 1,90 (м, 1H), 1,67 (д, J = 5,0 Гц, 5H), 1,49 - 1,27 (м, 2H), 1,26 - 1,15 (м, 1H), 1,10 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,75 мин, m/z: 696,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,32 мин, 95,90%.

Пример 155. N-(3,3-Дифторциклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4,3 эквивалента K_2CO_3 и 1,1 эквивалента KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

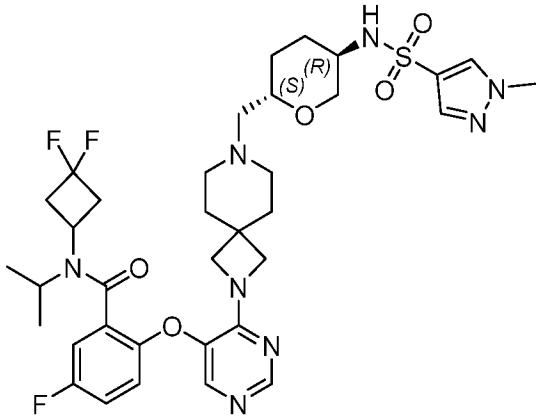
Выход: 20,82%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 2,9, 8,2 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 6,78 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,01 - 3,82 (м, 4H), 3,80 - 3,64 (м, 4H), 3,63 - 3,43 (м, 1H), 3,29 - 3,21 (м, 1H), 3,07 - 2,92 (м, 2H), 2,89 - 2,78 (м, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 1H), 2,46 - 2,38 (м, 1H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,50 - 1,27 (м, 2H), 1,27 - 1,15 (м, 1H), 1,14 - 0,98 (м, 9H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,80 мин, m/z: 710,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,55 мин, 99,14%.

Пример 156. N-(3,3-Дифторциклобутил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4,3 эквивалента K_2CO_3, 1 эквивалент ((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,1 эквивалента KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

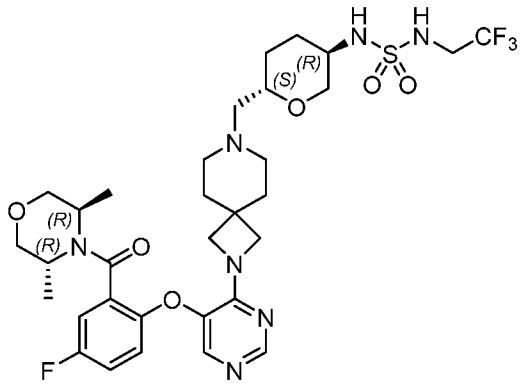
Выход: 15,86%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,52 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,2 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 3,0, 8,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 3,98 - 3,82 (м, 6H), 3,81 - 3,67 (м, 5H), 3,61 - 3,46 (м, 1H), 3,29 - 3,23 (м, 1H), 3,03 - 2,89 (м, 2H), 2,80 - 2,70 (м, 1H), 2,32 - 2,13 (м, 5H), 1,79 - 1,56 (м, 7H), 1,48 - 1,25 (м, 2H), 1,23 - 1,13 (м, 1H), 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,02 (д, J = 6,3 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,80 мин, m/z: 747,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 6,92 мин 99,38%.

Пример 157. {[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(2,2,2-трифторэтил)амин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4,5 эквивалента K_2CO_3 , а ACN:NMP (5:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

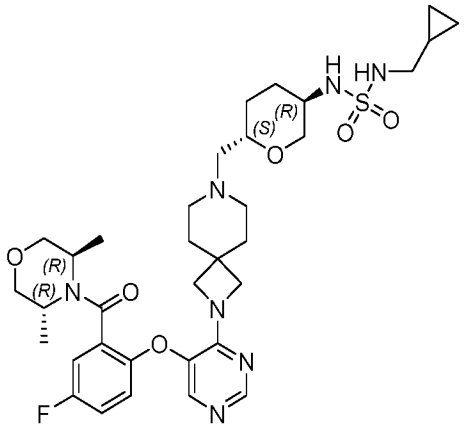
Выход: 14,41%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,90 - 7,80 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 2,4, 8,1 Гц, 1H), 7,33 - 7,24 (м, 1H), 7,19 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 4,05 - 3,70 (м, 9H), 3,69 - 3,46 (м, 5H), 3,11 - 2,94 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,02 - 1,90 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 6H), 1,44 - 1,29 (м, 1H), 1,29 - 1,09 (м, 7H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,22 мин, m/z: (730,4) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,08 мин, 99,45% (Макс.).

Пример 158. (Циклопропилметил)({[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил})амин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 0,8 эквивалента ((2S,5R)-5-((N-(циклопропилметил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, а ACN:NMP (1:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

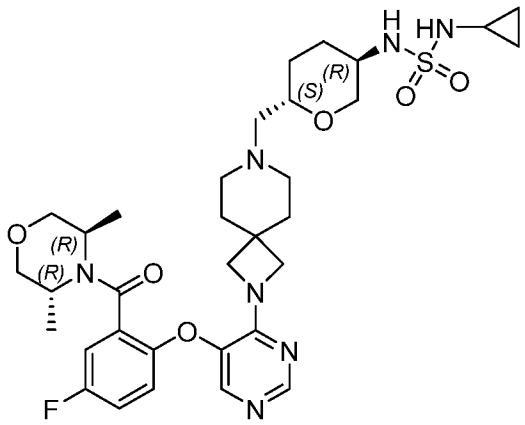
Выход: 20,96%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,39 - 7,37 (м, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,0 Гц, 1H), 6,92 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,03 - 3,44 (м, 10H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,11 - 2,91 (м, 2H), 2,68 - 2,65 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 6H), 2,01 - 1,89 (м, 1H), 1,77 - 1,61 (м, 5H), 1,42 - 1,05 (м, 9H), 0,98 - 0,88 (м, 1H), 0,45 - 0,39 (м, 2H), 0,19 - 0,13 (м, 2H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,23 мин, m/z: 702,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,02 мин, 99,66 %.

Пример 159. N-[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил](циклопропиламино)сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1 эквивалент KI , а ACN:NMP (5:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E).

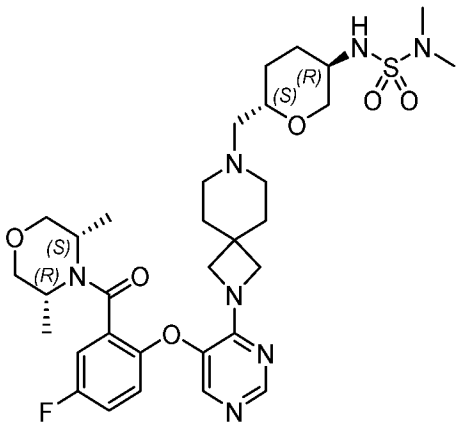
Выход: 21,32%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,39 - 7,37 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 7,23 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,08 - 6,98 (м, 2H), 4,02 - 3,77 (м, 9H), , 3,11 - 2,95 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 9H), 2,04 - 1,92 (м, 1H), 1,68 (д, J = 4,8 Гц, 5H), 1,47 - 1,02 (м, 9H), 0,59 - 0,43 (м, 4H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,57 мин, m/z: (688,3) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,68 мин, 99,37%.

Пример 160. {[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}диметиламин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,4 эквивалента (2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона гидрохлорида, 1 эквивалент ((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, 4 эквивалента K_2CO_3 и 1 эквивалента KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E).

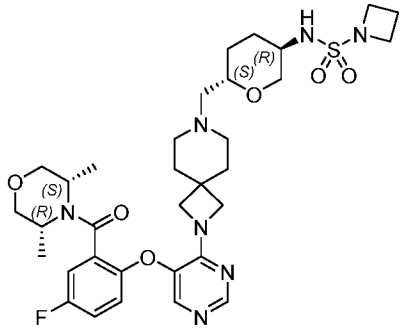
Выход: 12,32%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 - 8,23 (м, 1H), 7,76 - 7,66 (м, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,15 - 6,99 (м, 1H), 4,36 (шир.с, 1H), 3,99 - 3,53 (м, 9H), 3,10 - 2,95 (м, 2H), 2,68 - 2,65 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,00 - 1,92 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,46 - 1,14 (м, 9H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,21 мин, m/z: 676,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ G): Rt 3,25 мин, 97,51%.

Пример 161. N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)азетидин-1-сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,2 эквивалента (2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторфенил)((3S,5R)-3,5-диметилморфолино)метанона гидрохлорида, 1 эквивалент ((2S,5R)-5-(азетидин-1-

сульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, 1 эквивалент KI и 3 эквивалента K_2CO_3. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

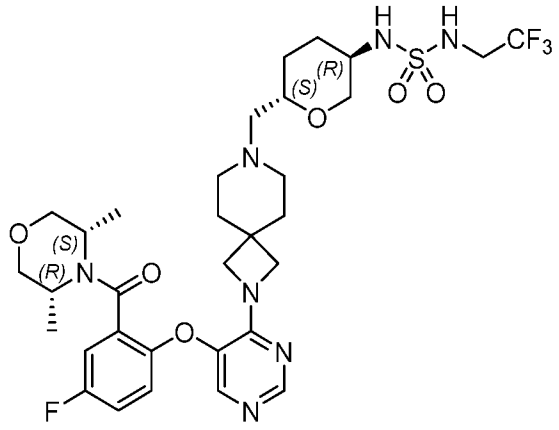
Выход: 15,46%;

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 - 8,24 (м, 1Н), 7,80 - 7,65 (м, 1Н), 7,45 - 7,33 (м, 1Н), 7,31 - 7,19 (м, 2Н), 7,15 - 7,00 (м, 1Н), 4,42 - 4,32 (м, 1Н), 3,95 - 3,72 (м, 6Н), 3,67 (т, J = 7,6 Гц, 4Н), 3,67 - 3,52 (м, 3Н), 3,42 - 3,32 (м, 1Н), 3,31 - 3,14 (м, 1Н), 3,11 - 2,94 (м, 2Н), 2,32 - 2,16 (м, 5Н), 2,10 (квин, J = 7,6 Гц, 2Н), 2,01 - 1,91 (м, 1Н), 1,67 (шир.с, 5Н), 1,48 - 1,11 (м, 9Н);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,21 мин, m/z: 688,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,76 мин, 99,23%.

Пример 162: {[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил]сульфамоил}(2,2,2-трифторэтил)амин



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1 эквивалент ((2S,5R)-5-((N-(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната , а ACN:NMP (5:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

Выход: 8,02%;

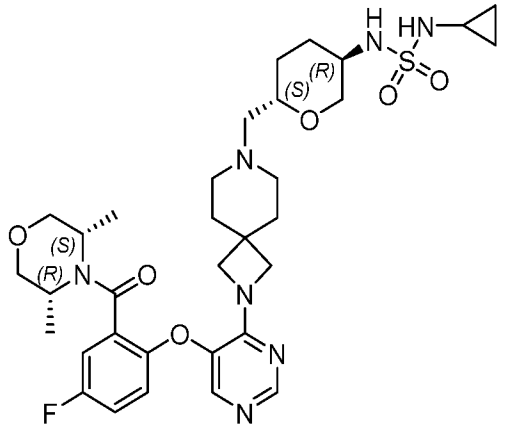
^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1Н), 7,85 - 7,64 (м, 2Н), 7,44 - 7,33 (м, 1Н), 7,32 - 7,23 (м, 1Н), 7,19 (д, J = 7,0 Гц, 1Н), 7,14 - 7,00 (м, 1Н), 4,44 - 4,28 (м, 1Н), 4,01 - 3,49 (м, 11Н), 3,32 - 2,90 (м, 4Н), 2,32 - 2,15 (м, 5Н), 2,03 - 1,91 (м, 1Н), 1,67 (шир.с, 5Н), 1,45 - 1,12 (м, 9Н);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,26 мин, m/z: (730,4) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,09 мин, 95,12%.

Пример 163. N-[(3R,6S)-6-{[2-(5-{2-[(3R,5S)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил]-

4-фторфенокси}пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]метил}оксан-3-ил](циклопропиламино)сульфонамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента K_2CO_3 и 1 эквивалент KI , а ACN:NMP (1:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

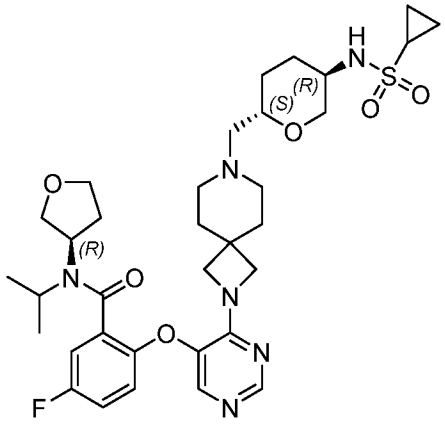
Выход: 8,68%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 - 8,25 (м, 1H), 7,79 - 7,64 (м, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 1H), 7,32 - 7,17 (м, 2H), 7,15 - 6,94 (м, 2H), 4,43 - 4,29 (м, 1H), 3,98 - 3,87 (м, 2H), 3,85 - 3,64 (м, 5H), 3,63 - 3,53 (м, 2H), 3,31 - 2,96 (м, 3H), 2,32 - 2,17 (м, 6H), 2,03 - 1,93 (м, 1H), 1,75 - 1,57 (м, 6H), 1,47 - 1,14 (м, 9H), 0,57 - 0,45 (м, 4H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,55 мин, m/z: (688,4) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,64 мин, 98,15%.

Пример 164. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1 эквивалент KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение

очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

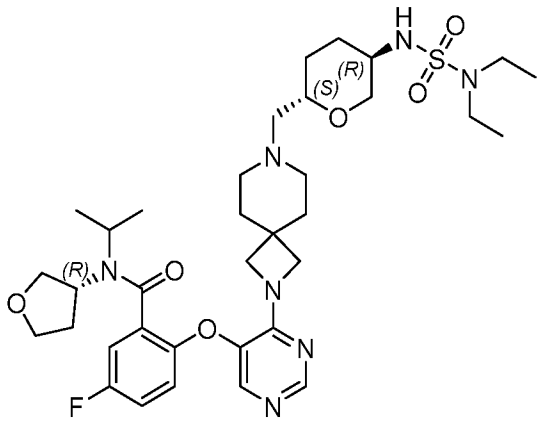
Выход: 11,23%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24 - 8,29 (м, J = 2,8 Гц, 1H), 7,86 - 7,68 (м, 1H), 7,36 - 7,20 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,09 - 7,00 (м, 1H), 4,27 - 3,64 (м, 10H), 3,61 - 3,45 (м, 1H), 3,21 - 3,12 (м, 1H), 3,08 - 2,97 (м, 1H), 2,63 - 2,55 (м, 3H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,06 - 1,91 (м, 2H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,49 - 1,38 (м, 2H), 1,37 - 1,19 (м, 2H), 1,16 - 1,01 (м, 4H), 1,01 - 0,86 (м, 5H).

ЖХМС (Способ E): Rt 1,59 мин, m/z: 687,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,82 мин, 99,13%.

Пример 165. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 7 эквивалентов K_2CO_3, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

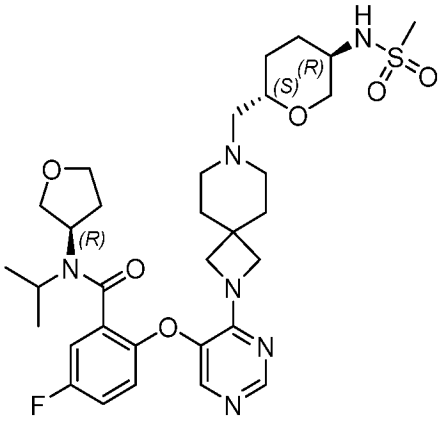
Выход: 6,34%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,85 - 7,69 (м, 1H), 7,36 - 7,20 (м, 2H), 7,15 - 7,00 (м, 2H), 4,28 - 3,62 (м, 11H), 3,45 - 3,26 (м, 2H), 3,13 (q, J = 7,1 Гц, 4H), 3,04 - 2,89 (м, 2H), 2,31 - 2,15 (м, 5H), 2,05 - 1,86 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,29 (м, 3H), 1,28 - 1,17 (м, 1H), 1,17 - 0,95 (м, 11H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,79 мин, m/z: 718,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,41 мин, 99,51%.

Пример 166. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 7 эквивалентов K_2CO_3, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

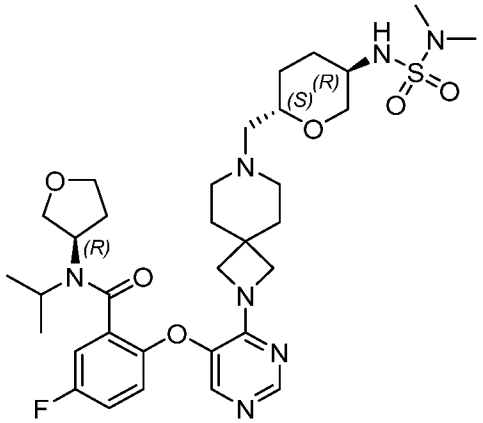
Выход: 10,59%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 - 8,20 (м, 1H), 7,86 - 7,69 (м, 1H), 7,38 - 7,19 (м, 2H), 7,11 - 7,00 (м, 2H), 4,09 - 3,64 (м, 11H), 3,62 - 3,40 (м, 2H), 3,08 (с, 1H), 3,04 - 2, 94 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,04 - 1,88 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,50 - 1,21 (м, 4H), 1,18 - 0,93 (м, 5H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,63 мин, m/z: 661,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ F): Rt 4,56 мин, 99,85%.

Пример 167. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента K_2CO_3 и 1,1 эквивалента KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

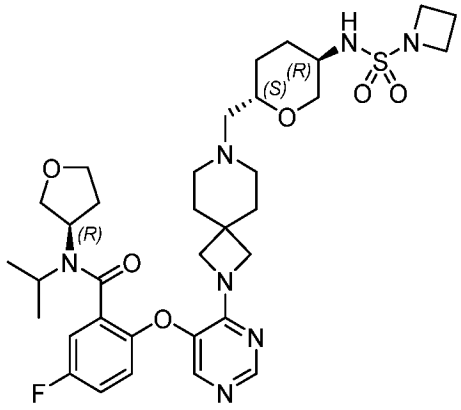
Выход: 28,6%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,21 (м, 1H), 7,85 - 7,69 (м, 1H), 7,37 - 7,16 (м, 3H), 7,10 - 7,00 (м, 1H), 4,28 - 3,62 (м, 11H), 3,61 - 3,36 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 3,09 - 2,94 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,05 - 1,86 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,30 (м, 3H), 1,28 - 1,16 (м, 1H), 1,15 - 0,94 (м, 5H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,87 мин, m/z: 690,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,88 мин, 99,38%.

Пример 168. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1 эквивалент ((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1 эквивалент KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E).

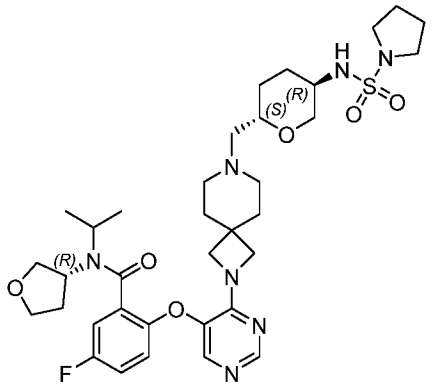
Выход: 11,69%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 - 8,23 (м, 1H), 7,85 - 7,69 (м, 1H), 7,36 - 7,19 (м, 3H), 7,11 - 7,00 (м, 1H), 4,06 - 3,69 (м, 10H), 3,67 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 3,60 - 3,37 (м, 1H), 3,31 - 3,24 (м, 1H), 3,13 - 2,94 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,15 - 1,84 (м, 5H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,31 (м, 3H), 1,30 - 1,18 (м, 1H), 1,16 - 0,95 (м, 5H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,61 мин, m/z: 702,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): 4,79 мин, 99,80%.

Пример 169. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пирролидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1 эквивалент KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

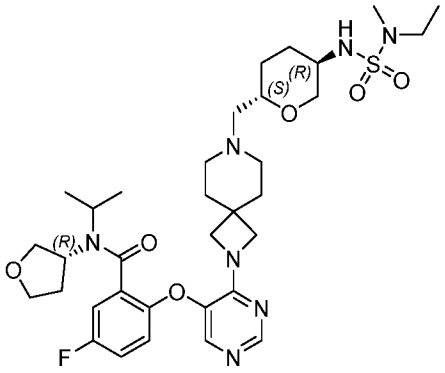
Выход: 11,99%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,84 - 7,69 (м, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,14 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,09 - 6,98 (м, 1H), 4,06 - 3,64 (м, 10H), 3,63 - 3,46 (м, 1H), 3,19 - 2,94 (м, 7H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,02 - 1,90 (м, 2H), 1,88 - 1,76 (м, 5H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,55 - 1,30 (м, 3H), 1,29 - 1,16 (м, 1H), 1,16 - 0,95 (м, 5H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,30 мин, m/z: 716,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,09 мин, 96,99%.

Пример 170. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1 эквивалент KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

Выход: 3,27%;

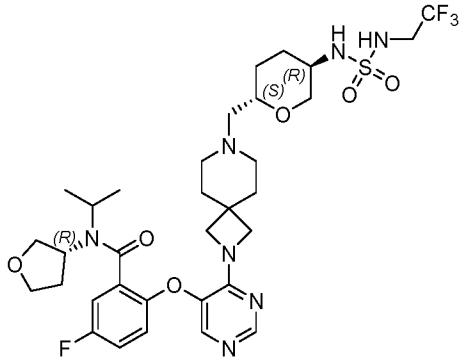
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (шир.с, 1H), 7,85 - 7,68 (м, 1H), 7,36 - 7,20 (м,

2H), 7,16 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,10 - 7,01 (м, 1H), 4,28 - 3,63 (м, 11H), 3,62 - 3,44 (м, 1H), 3,14 - 2,93 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,32 - 2,14 (м, 6H), 2,04 - 1,84 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,30 (м, 3H), 1,28 - 1,16 (м, 1H), 1,15 - 0,94 (м, 8H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,68 мин, m/z: 704,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,14 мин, 99,31%.

Пример 171. 5-Фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1 эквивалент KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

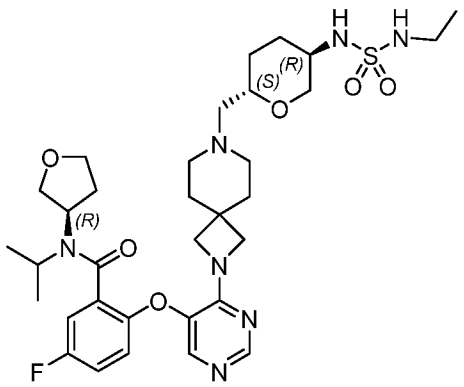
Выход: 4,38%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,25 (м, 1H), 7,86 - 7,71 (м, 2H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 4,27 - 3,66 (м, 10H), 3,65 - 3,53 (м, 2H), 3,53 - 3,37 (м, 1H), 3,10 - 2,94 (м, 2H), 2,33 - 2,15 (м, 6H), 2,11 - 1,84 (м, 3H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,47 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 1,42 - 1,27 (м, 2H), 1,27 - 1,16 (м, 1H), 1,16 - 0,93 (м, 5H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,68 мин, m/z: 744,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,3 мин, 99,08%.

Пример 172. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,1 эквивалента ((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1 эквивалент KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

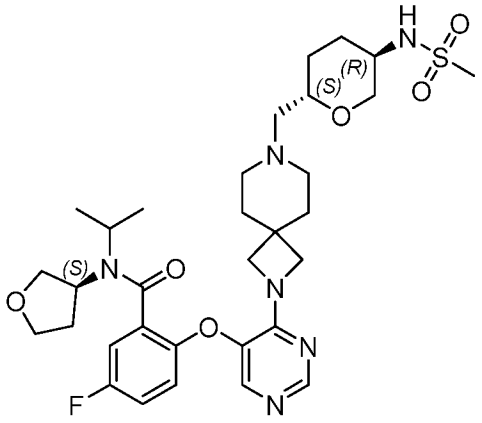
Выход: 11,67%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 - 8,25 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 6,90 - 6,75 (м, 2H), 4,29 - 3,54 (м, 11H), 3,53 - 3,37 (м, 1H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,08 - 2,94 (м, 2H), 2,82 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,32 - 2,13 (м, 5H), 2,06 - 1,85 (м, 2H), 1,76 - 1,59 (м, 5H), 1,51 - 1,29 (м, 3H), 1,27 - 1,17 (м, 1H), 1,16 - 0,93 (м, 8H)

ЖХМС (Способ B): Rt 1,20 мин, m/z: 690,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,70 мин, 99,25%.

Пример 173. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 7 эквивалентов K_2CO_3 и 1,6 эквивалента ((2S,5R)-5-(метилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, а ACN:NMP (3:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ I).

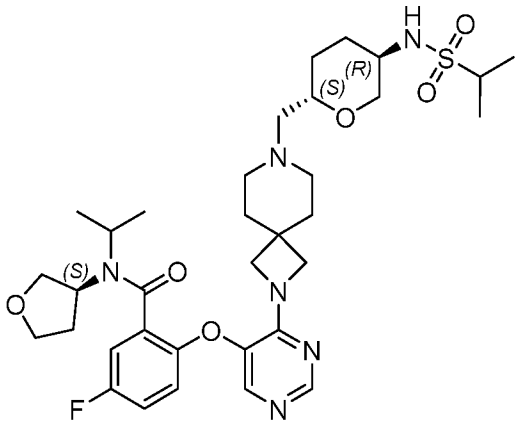
Выход: 15,16%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 - 8,24 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,36 - 7,21 (м, 2H), 7,13 - 7,01 (м, 2H), 4,27 - 3,63 (м, 11H), 3,62 - 3,38 (м, 1H), 3,26 - 3,06 (м, 2H), 3,04 - 2,89 (м, 4H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,11 - 1,81 (м, 3H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,19 (м, 4H), 1,13 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 1,06 (дд, J = 6,6, 12,3 Гц, 2H), 0,98 (д, J = 6,5 Гц, 1H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,49 мин, m/z: 661,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,52 мин, 99,80%.

Пример 174. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 7 эквивалентов K_2CO_3 и 1,6 эквивалента ((2S,5R)-5-((1-метилэтил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A)

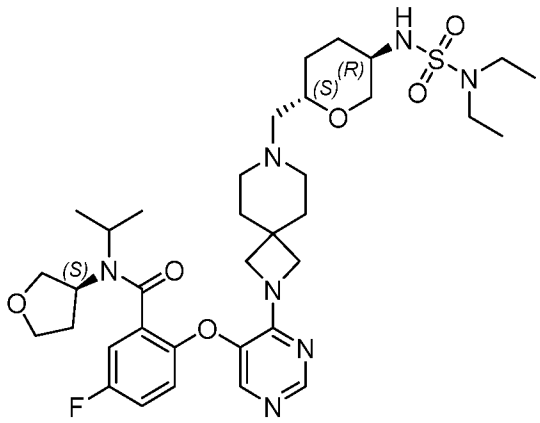
Выход: 18,93%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 - 8,21 (м, 1H), 7,85 - 7,68 (м, 1H), 7,36 - 7,21 (м, 2H), 7,10 - 7,00 (м, 2H), 4,26 - 3,64 (м, 10H), 3,58 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,21 - 2,97 (м, 3H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,07 - 1,86 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,52 - 1,31 (м, 3H), 1,21 (д, J = 6,8 Гц, 7H), 1,14 - 0,97 (м, 4H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,59 мин, m/z: 687,1 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,89 мин, 98,84%.

Пример 175. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диэтилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 7 эквивалентов K_2CO_3, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

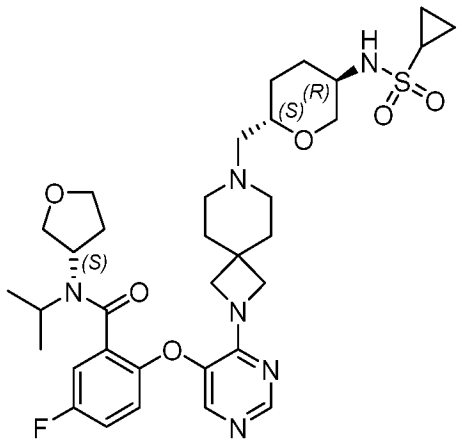
Выход: 20,75%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,24 (м, 1H), 7,84 - 7,69 (м, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,16 - 7,00 (м, 2H), 4,27 - 3,63 (м, 10H), 3,61 - 3,40 (м, 1H), 3,29 - 3,23 (м, 1H), 3,13 (q, J = 7,3 Гц, 4H), 3,04 - 2,89 (м, 2H), 2,32 - 2,23 (м, 4H), 2,22 - 2,15 (м, 2H), 2,04 - 1,86 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,50 - 1,31 (м, 3H), 1,27 - 1,17 (м, 1H), 1,16 - 1,02 (м, 10H), 0,98 (д, J = 6,6 Гц, 1H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,71 мин, m/z: 718,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,40 мин, 98,11%.

Пример 176. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 1,1 KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

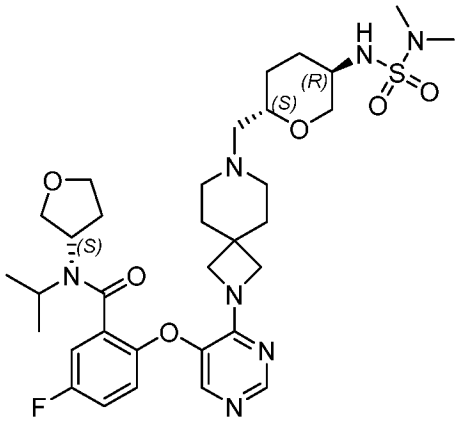
Выход: 16,94%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,24 (м, 1H), 7,85 - 7,71 (м, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 4,28 - 3,54 (м, 11H), 3,52 - 3,36 (м, 1H), 3,25 - 3,10 (м, 1H), 3,08 - 2,98 (м, 1H), 2,64 - 2,53 (м, 3H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,10 - 1,86 (м, 2H), 1,67 (шир.с, 5H), 1,52 - 1,18 (м, 4H), 1,16 - 1,02 (м, 3H), 1,01 - 0,83 (м, 5H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,24 мин, m/z: 685,2 $[M-H]^-$;

ВЭЖХ (Способ G) Rt 3,35 мин, 99,53%.

Пример 177. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 3,5 эквивалента K_2CO_3 и 1 эквивалент KI, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

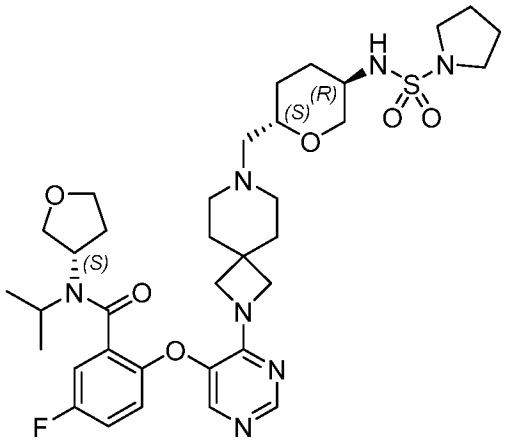
Выход: 11,45%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,84 - 7,69 (м, 1H), 7,35 - 7,17 (м, 3H), 7,04 (дд, J = 4,0, 8,9 Гц, 1H), 4,27 - 3,62 (м, 11H), 3,61 - 3,37 (м, 2H), 3,09 - 2,95 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,31 - 2,14 (м, 6H), 2,03 - 1,88 (м, 2H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,51 - 1,30 (м, 3H), 1,29 - 1,16 (м, 1H), 1,15 - 0,97 (м, 4H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,94 мин, m/z: 690,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,82 мин, 99,84%.

Пример 178. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(пирролидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3, а NMP использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

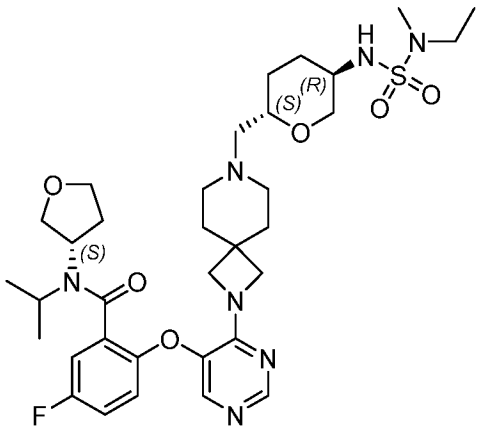
Выход: 10,10%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,25 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,36 - 7,20 (м, 2H), 7,19 - 7,10 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 4,2, 9,1 Гц, 1H), 4,25 - 3,64 (м, 10H), 3,63 - 3,44 (м, 1H), 3,17 - 2,97 (м, 7H), 2,31 - 2,15 (м, 5H), 2,04 - 1,89 (м, 2H), 1,87 - 1,77 (м, 5H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,50 - 1,32 (м, 3H), 1,29 - 1,16 (м, 1H), 1,16 - 0,95 (м, 5H);

ЖХМС (Способ A): Rt 1,75 мин, m/z: 716,6 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,09 мин, 95,23%.

Пример 179. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1,5 эквивалента ((2S,5R)-5-((N-этил-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, а NMP использовали в качестве растворителя.

Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А).

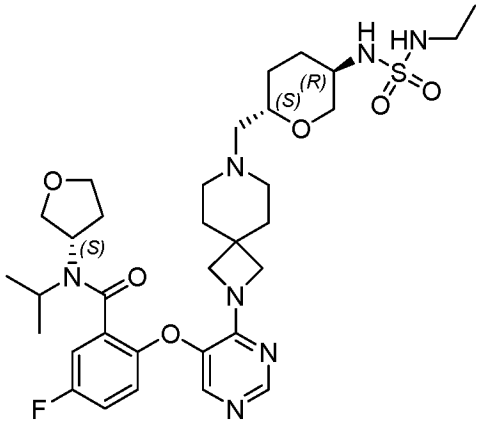
Выход: 12,33%;

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 - 8,14 (м, 1Н), 7,86 - 7,65 (м, 1Н), 7,36 - 7,22 (м, 2Н), 7,16 (шир.д, J = 6,0 Гц, 1Н), 7,10 - 7,00 (м, 1Н), 4,26 - 3,64 (м, 11Н), 3,61 - 3,43 (м, 1Н), 3,12 - 3,03 (м, 2Н), 2,99 (д, J = 7,3 Гц, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 2,31 - 2,16 (м, 5Н), 2,05 - 1,88 (м, 2Н), 1,66 (шир.с, 6Н), 1,49 - 1,30 (м, 3Н), 1,27 - 1,18 (м, 1Н), 1,15 - 1,02 (м, 7Н), 0,98 (д, J = 6,5 Гц, 1Н);

ЖХМС (Способ Е): Rt 1,69 мин, m/z: 704,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,03 мин, 98,05%.

Пример 180. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 5 эквивалентов K_2CO_3, 1,1 эквивалента ((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, а ACN:NMP (3:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А).

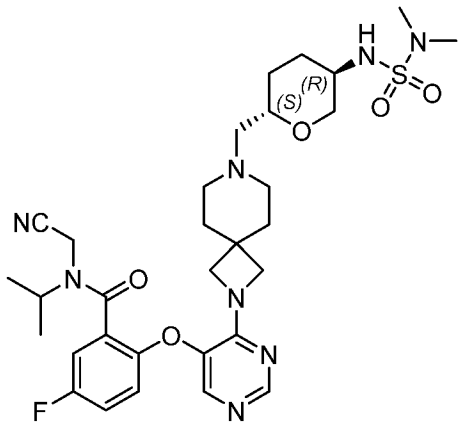
Выход: 3,51%;

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,23 (м, 1Н), 7,84 - 7,70 (м, 1Н), 7,37 - 7,20 (м, 2Н), 7,11 - 7,00 (м, 1Н), 6,87 (шир.с, 1Н), 6,78 (т, J = 5,3 Гц, 1Н), 4,27 - 3,64 (м, 10Н), 3,61 - 3,43 (м, 1Н), 3,29 - 3,09 (м, 2Н), 3,08 - 2,94 (м, 2Н), 2,89 - 2,78 (м, 2Н), 2,32 - 2,14 (м, 5Н), 2,04 - 1,86 (м, 2Н), 1,81 - 1,55 (м, 5Н), 1,49 - 1,29 (м, 3Н), 1,28 - 1,17 (м, 1Н), 1,16 - 0,94 (м, 8Н);

ЖХМС (Способ Е): Rt 1,58 мин, m/z: 690,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,67 мин 95,81%.

Пример 181. N-(Цианометил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4 эквивалента K_2CO_3, 1,5 эквивалента ((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 2 эквивалента KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C).

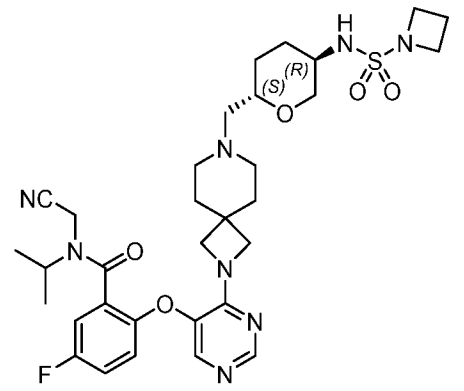
Выход: 25,2%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,24 (м, 1H), 7,91 - 7,68 (м, 1H), 7,41 - 7,27 (м, 2H), 7,24 - 7,11 (м, 1H), 7,05 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 4,52 - 4,35 (м, 2H), 3,94 - 3,70 (м, 6H), 3,30 - 3,10 (м, 2H), 3,06 - 2,96 (м, 2H), 2,63 (с, 6H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,01 - 1,90 (м, 1H), 1,74 - 1,59 (м, 5H), 1,46 - 1,33 (м, 1H), 1,29 - 0,99 (м, 7H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,59 мин, m/z: 659,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,85 мин, 99,74%.

Пример 182. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(цианометил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4 эквивалента K_2CO_3, 1,1 эквивалента ((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,5 эквивалента KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C).

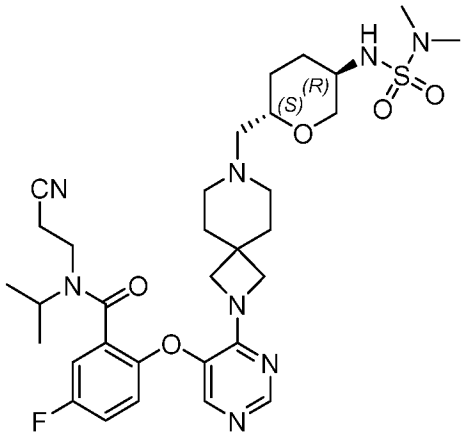
Выход: 7,03%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,8 Гц, 1H), 6,88 (шир.с, 1H), 4,40 (шир.с, 2H), 4,01 - 3,77 (м, 6H), 3,71 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 3,37 - 3,25 (м, 1H), 3,20 - 3,08 (м, 1H), 2,37 - 2,20 (м, 7H), 2,13 (квин, J = 7,6 Гц, 2H), 2,00 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,76 - 1,63 (м, 5H), 1,51 - 1,36 (м, 1H), 1,33 - 1,07 (м, 7H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,82 мин, m/z: 671,0 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,76 мин, 99,31%.

Пример 183. N-(2-Цианоэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4 эквивалента K_2CO_3 и 1 эквивалент ((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D).

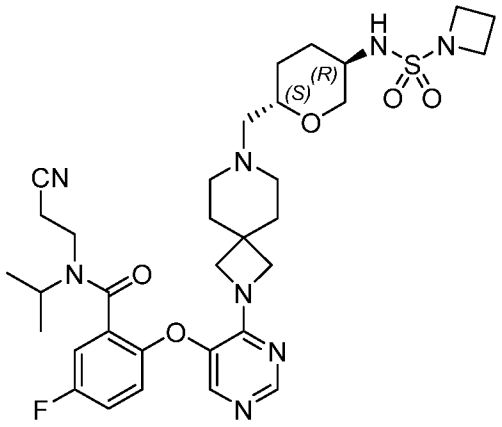
Выход: 48,2%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 - 8,26 (м, 1H), 7,81 - 7,73 (м, 1H), 7,34 - 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 3,93 - 3,68 (м, 6H), 3,66 - 3,49 (м, 2H), 3,11 - 2,96 (м, 2H), 2,90 - 2,74 (м, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,32 - 2,16 (м, 6H), 2,01 - 1,91 (м, 1H), 1,76 - 1,58 (м, 6H), 1,47 - 1,33 (м, 1H), 1,30 - 1,18 (м, 2H), 1,12 (дд, J = 3,4, 6,2 Гц, 5H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,18 мин, m/z: 673,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,71 мин, 99,83%.

Пример 184. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2-цианоэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что использовали 4 эквивалента K_2CO_3, 1 эквивалент ((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,5 эквивалента KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C).

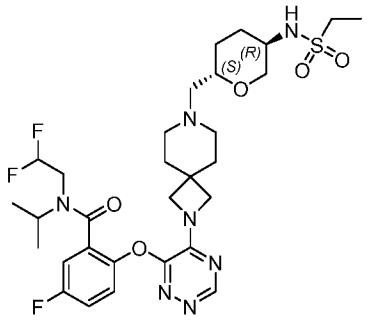
Выход: 11,78%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,36 - 7,19 (м, 3H), 7,07 - 6,90 (м, 1H), 3,92 - 3,72 (м, 6H), 3,67 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 3,61 - 3,52 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,13 - 2,94 (м, 2H), 2,89 - 2,75 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,15 - 2,05 (м, 2H), 2,01 - 1,93 (м, 1H), 1,66 (шир.с, 4H), 1,48 - 1,32 (м, 1H), 1,30 - 1,17 (м, 2H), 1,16 - 1,01 (м, 5H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,745 мин, m/z: 685,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,787 мин, 98,25%.

Пример 185. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 61 и 5 эквивалентов K_2CO_3 . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

Выход: 25,4%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 - 8,34 (м, 1H), 7,55 - 7,33 (м, 3H), 7,11 (д, J = 7,6

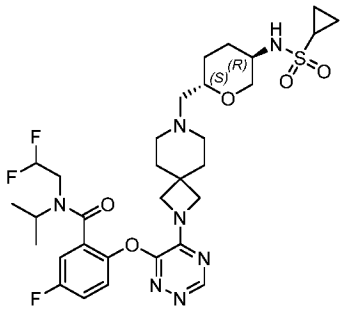
Гц, 1H), 6,34 - 5,96 (м, 1H), 4,16 (шир.с, 2H), 3,93 - 3,65 (м, 5H), 3,64 - 3,44 (м, 1H), 3,20 - 2,93 (м, 4H), 2,40 - 2,11 (м, 6H), 2,01 - 1,88 (м, 1H), 1,83 - 1,61 (м, 5H), 1,49 - 1,34 (м, 1H), 1,33 - 0,93 (м, 8H), 0,89 - 0,63 (м, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,302 мин, m/z: (670,2) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,156 мин, 99,70%;

СФХ (Способ G): Rt 1,824 мин, 98,88%.

Пример 186. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 61 и 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1,3 эквивалента ((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ H). Фракции продукта концентрировали, нейтрализовали насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и лиофилизировали с получением желаемого продукта.

Выход: 11,39%;

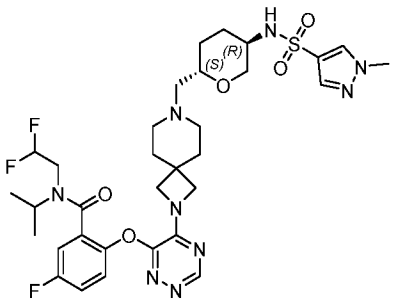
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 - 8,39 (м, 1H), 7,54 - 7,34 (м, 3H), 7,12 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,34 - 5,94 (м, 1H), 4,27 - 4,07 (м, 2H), 3,96 - 3,48 (м, 6H), 3,24 - 3,10 (м, 1H), 3,10 - 2,98 (м, 1H), 2,65 - 2,54 (м, 2H), 2,36 - 2,15 (м, 5H), 2,07 - 1,93 (м, 1H), 1,83 - 1,63 (м, 5H), 1,51 - 1,34 (м, 1H), 1,33 - 1,00 (м, 5H), 0,98 - 0,68 (м, 7H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,302 мин, m/z: (682,2) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,156 мин, 99,70%;

СФХ (Способ D): Rt 5,14 мин, 100%.

Пример 187. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 61 и 5 эквивалентов K_2CO_3 . Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход; 28,6%;

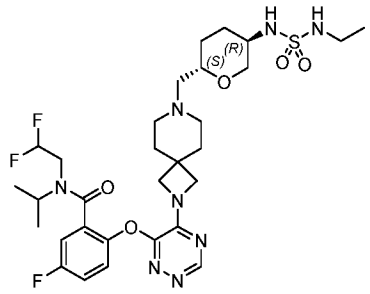
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 - 8,41 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,57 - 7,34 (м, 4H), 6,06 (с, 1H), 4,24 - 4,09 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,86 - 3,45 (м, 7H), 3,05 - 2,90 (м, 2H), 2,39 - 2,13 (м, 6H), 1,82 - 1,58 (м, 6H), 1,42 - 1,26 (м, 1H), 1,24 - 0,92 (м, 5H), 0,89 - 0,64 (м, 2H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,611 мин, m/z: (722,4) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,987 мин, 99,50%;

СФХ (Способ H): Rt 1,47 мин, 100%.

Пример 188. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 61 и 5 эквивалентов K_2CO_3 и 1,3 эквивалента ((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F).

Выход: 20,69%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 - 8,37 (м, 1H), 7,53 - 7,34 (м, 3H), 6,90 - 6,73 (м, 2H), 6,33 - 5,93 (м, 1H), 4,16 (шир.с, 2H), 3,97 - 3,66 (м, 5H), 3,65 - 3,45 (м, 1H), 3,17 - 2,96 (м, 2H), 2,83 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,37 - 2,16 (м, 5H), 1,95 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,86 - 1,63 (м,

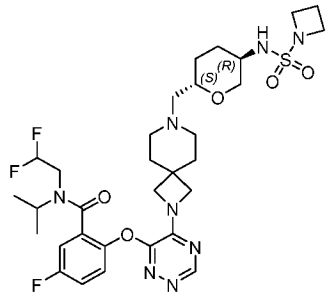
5H), 1,48 - 1,18 (м, 3H), 1,16 - 0,94 (м, 7H), 0,92 - 0,64 (м, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,653 мин, m/z: 685,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ F): Rt 3,115 мин, 96,42%;

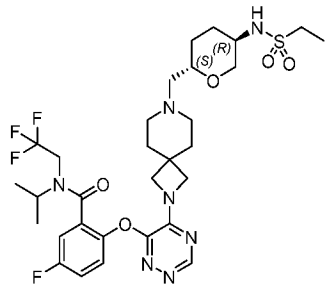
СФХ (Способ J): Rt 3,23 мин, 96,88%.

Пример 189. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 61 и 1 эквивалента ((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1 эквивалента KI, а ACN:NMP (10:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 19,35%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,50 - 7,37 (м, 3H), 7,28 - 7,18 (м, 1H), 6,33 - 5,97 (м, 1H), 4,22 - 4,11 (м, 2H), 3,88 - 3,71 (м, 5H), 3,70 - 3,64 (м, 5H), 3,12 - 2,95 (м, 3H), 2,32 - 2,17 (м, 4H), 2,15 - 1,92 (м, 4H), 1,78 - 1,64 (м, 5H), 1,49 - 1,18 (м, 3H), 1,16 - 1,02 (м, 3H), 0,87 - 0,64 (м, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,696 мин, m/z: (697,4) $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,272 мин, 96,14%; СФХ (Способ J): Rt 3,83 мин, 97,85%.

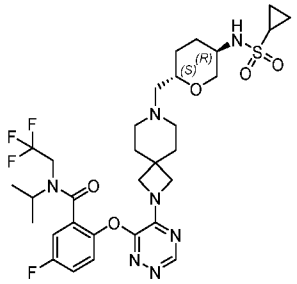
Пример 190. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 62 и 1,5 эквивалента ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-

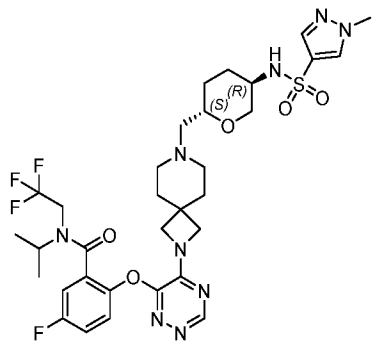
ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,5 эквивалента KI, а ACN:NMP (5:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ H). Выход: 21,21%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 - 8,34 (м, 1H), 7,53 - 7,36 (м, 3H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,41 - 3,91 (м, 4H), 3,91 - 3,70 (м, 4H), 3,20 - 2,94 (м, 4H), 2,43 - 2,36 (м, 1H), 2,34 - 2,15 (м, 4H), 2,02 - 1,89 (м, 1H), 1,80 - 1,61 (м, 4H), 1,51 - 0,94 (м, 9H), 0,91 - 0,54 (м, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,74 мин, m/z: 688,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,18 мин, 99,46 %; СФХ (Способ B): Rt 1,78 мин, 100%.

Пример 191. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



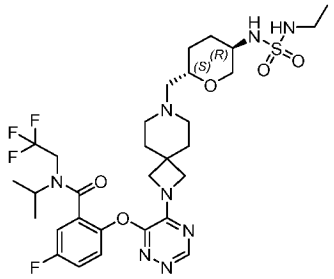
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 62 и использовали 1,5 эквивалента ((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,5 эквивалента KI, а ACN:NMP (9:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ G). Выход: 26,8%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,52 - 7,36 (м, 3H), 7,18 - 7,06 (м, 1H), 4,39 - 3,96 (м, 4H), 3,95 - 3,75 (м, 4H), 3,24 - 3,10 (м, 2H), 3,09 - 2,99 (м, 1H), 2,62 - 2,55 (м, 1H), 2,38 - 2,16 (м, 5H), 2,05 - 1,95 (м, 1H), 1,79 - 1,64 (м, 5H), 1,50 - 1,36 (м, 1H), 1,32 - 1,18 (м, 2H), 1,16 - 1,02 (м, 2H), 1,00 - 0,83 (м, 6H), 0,82 - 0,69 (м, 2H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,73 мин, m/z: m/z: 700,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,31 мин, 98,82%; СФХ (Способ E): Rt 3,90 мин, 98,78%.

Пример 192. 5-Фтор-N-изопропил-2-((5-(7-(((2R,5S)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 62 и 1,5 эквивалентов ((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,5 эквивалента KI, а ACN:NMP (4:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Выход: 24,17%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,72 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,38 (м, 4H), 4,37 - 3,95 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 3,84 - 3,67 (м, 4H), 3,04 - 2,92 (м, 2H), 2,33 - 2,13 (м, 5H), 1,82 - 1,56 (м, 7H), 1,42 - 0,94 (м, 6H), 0,93 - 0,65 (м, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,67 мин, m/z: 740,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,10 мин, 99,62 %; СФХ (Способ I): Rt 1,38 мин, 98,58%.

Пример 193. 2-((5-(7-(((2R,5S)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 62 и 1,5 эквивалентов ((2S,5R)-5-((N-этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната и 1,5 эквивалентов KI, а ACN:NMP (5:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 4,13%:

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,53 - 7,37 (м, 3H), 6,87 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,78 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,40 - 3,93 (м, 5H), 3,93 - 3,73 (м, 4H), 3,08 - 2,93 (м, 2H), 2,88 - 2,76 (м, 2H), 2,38 - 2,16 (м, 5H), 2,01 - 1,89 (м, 1H), 1,81 - 1,61 (м, 5H), 1,46 - 1,29 (м, 1H), 1,28

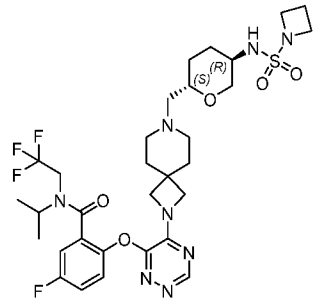
- 1,14 (м, 2H), 1,06 (т, *J* = 7,3 Гц, 6H), 0,92 - 0,62 (м, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,71 мин, m/z: 703,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,24 мин, 98,67%;

СФХ (Способ C): Rt 2,07 мин, 98,76%.

Пример 194. 2-((5-(7-(((2R,5S)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 62 и 1 эквивалента KI. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ G).

Выход: 16,27%;

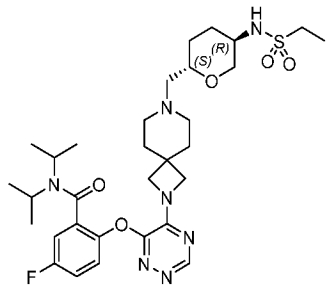
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,52 - 7,38 (м, 3H), 7,33 - 7,16 (м, 1H), 4,39 - 3,99 (м, 4H), 3,92 - 3,75 (м, 4H), 3,67 (дт, *J* = 3,0, 7,6 Гц, 5H), 3,22 - 2,96 (м, 4H), 2,34 - 2,17 (м, 4H), 2,15 - 2,04 (м, 3H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,85 - 1,63 (м, 5H), 1,51 - 1,20 (м, 3H), 1,08 (шир.с, 2H), 0,87 - 0,71 (м, 2H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,75 мин, m/z: 715,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,38 мин, 96,02%;

СФХ (Способ J): Rt 3,40 мин, 96,69%.

Пример 195. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного

соединения 63 и 1,3 эквивалентов ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, 3,5 эквивалентов K_2CO_3 и 1,3 эквивалентов KI , а ACN:NMP (20:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 34,7%;

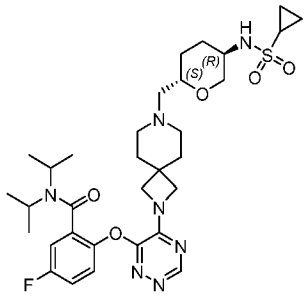
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,47 - 7,39 (м, 1H), 7,37 - 7,25 (м, 2H), 7,11 (шир.с, 1H), 4,35 - 4,18 (м, 2H), 3,90 - 3,75 (м, 3H), 3,61 - 3,40 (м, 2H), 3,16 - 2,96 (м, 5H), 2,42 - 2,36 (м, 1H), 2,33 - 2,19 (м, 4H), 2,01 - 1,89 (м, 1H), 1,78 - 1,65 (м, 5H), 1,48 - 1,33 (м, 4H), 1,32 - 1,23 (м, 4H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 4H), 1,07 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,65 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ B): Rt 1,29 мин, 648,2 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,06 мин, 99,36%;

СФХ (Способ I): Rt 1,23 мин, 100%.

Пример 196. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 63 и 1,3 эквивалентов ((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, 3,5 эквивалентов K_2CO_3 и 1,3 эквивалентов KI , а ACN:NMP (10:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 18,1%;

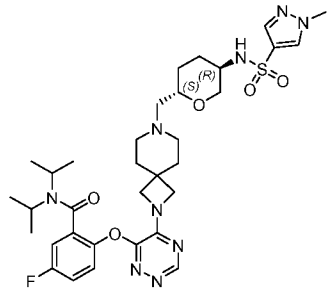
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 4,8, 9,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,24 (м, 2H), 7,19 - 7,01 (м, 1H), 4,36 - 4,14 (м, 2H), 3,95 - 3,72 (м, 3H), 3,65 - 3,38 (м, 3H), 3,22 - 3,09 (м, 1H), 3,08 - 2,95 (м, 1H), 2,64 - 2,54 (м, 2H), 2,36 - 2,16 (м, 5H), 2,07 - 1,93 (м, 1H), 1,81 - 1,62 (м, 5H), 1,50 - 1,36 (м, 4H), 1,34 - 1,20 (м, 4H), 1,07 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 - 0,82 (м, 4H), 0,66 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,69 мин, 659,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,00 мин, 99,34%;

СФХ (Способ M): Rt 0,72 мин, 100%.

Пример 197. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((1-метил-1H-пиразол)-4-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, исходя из промежуточного соединения 63. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 8,11%;

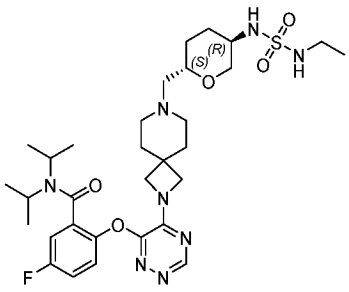
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,72 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (м, 1H), 7,37 - 7,26 (м, 2H), 4,32 - 4,16 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,85 - 3,74 (м, 2H), 3,73 - 3,67 (м, 1H), 3,62 - 3,39 (м, 3H), 3,04 - 2,90 (м, 2H), 2,31 - 2,12 (м, 5H), 1,78 - 1,61 (м, 6H), 1,41 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 1,28 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 1,22 - 1,11 (м, 1H), 1,07 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,65 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,64 мин, 700,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,99 мин, 99,37%;

СФХ (Способ B): Rt 1,65 мин, 100%.

Пример 198. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-((N-Этилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, исходя из промежуточного соединения 63. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 9,88%.

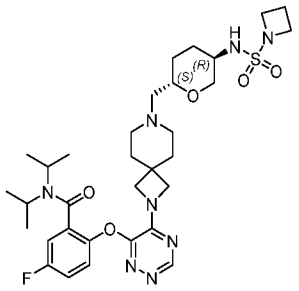
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 1H), 7,38 - 7,27 (м, 2H), 6,87 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,78 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,16 (м, 2H), 3,92 - 3,74 (м, 3H), 3,63 - 3,40 (м, 3H), 3,08 - 2,95 (м, 2H), 2,88 - 2,78 (м, 2H), 2,42 - 2,36 (м, 1H), 2,32 - 2,18 (м, 4H), 2,02 - 1,89 (м, 1H), 1,80 - 1,64 (м, 5H), 1,48 - 1,35 (м, 4H), 1,33 - 1,15 (м, 5H), 1,12 - 1,02 (м, 6H), 0,65 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,63 мин, 663,5 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,18 мин, 96,87%;

СФХ (Способ I): Rt 1,22 мин, 99,13%.

Пример 199. 2-((5-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 137, за исключением того, что исходили из промежуточного соединения 63 и 1,3 эквивалента ((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната, 3,5 эквивалентов K_2CO_3 и 1,3 эквивалента KI , а ACN:NMP (20:1) использовали в качестве растворителя. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E).

Выход: 9,28%;

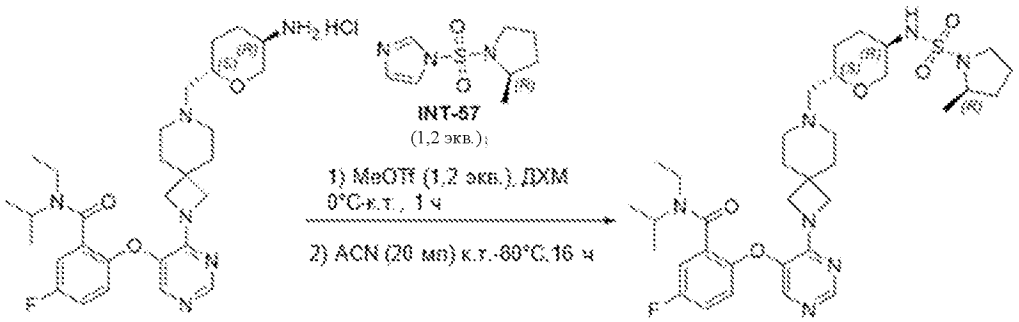
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 4,6, 9,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,26 (м, 2H), 7,23 (шир.д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,33 - 4,17 (м, 2H), 3,95 - 3,74 (м, 3H), 3,71 - 3,64 (м, 5H), 3,62 - 3,53 (м, 1H), 3,50 - 3,41 (м, 1H), 3,12 - 3,00 (м, 2H), 2,32 - 2,17 (м, 4H), 2,10 (дквин, J = 2,8, 7,6 Гц, 3H), 2,01 - 1,94 (м, 1H), 1,77 - 1,65 (м, 5H), 1,50 - 1,33 (м, 5H), 1,32 - 1,19 (м, 4H), 1,07 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,65 (д, J = 6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ E): Rt 1,72 мин, 675,3 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ G): Rt 3,62 мин, 97,74%;

СФХ (Способ J): Rt 3,63 мин, 94,92%.

Пример 200. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

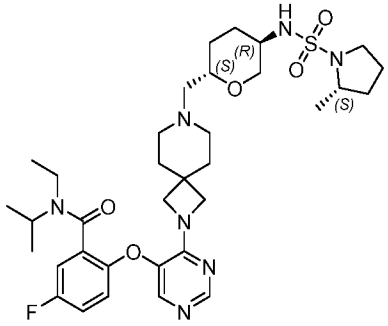


Стадия 1. В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота (R)-1-((2-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол (70 мг, 0,325 ммоль) добавляли в ДХМ (10 мл). К данному раствору MeOTf (0,037 мл, 0,325 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-1-метил-3-((2-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (100 мг, 0,264 ммоль, выход 81%). Данное соединение использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид (152 мг, 0,264 ммоль) нейтрализовали, используя водный Na_2CO_3 и экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида. Данное соединение растворяли в ACN (20 мл) и добавляли (R)-1-метил-3-((2-метилпирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (100 мг, 0,264 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученное неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (58 мг, 0,082 ммоль, выход 31,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 - 8,24 (м, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,12 - 6,99 (м, 2H), 3,91 - 3,81 (м, 3H), 3,81 - 3,72 (м, 3H), 3,71 - 3,63 (м, 1H), 3,21 - 3,10 (м, 3H), 3,08 - 2,96 (м, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,03 - 1,90 (м, 2H), 1,89 - 1,72 (м, 2H), 1,72 - 1,59 (м, 6H), 1,56 - 1,45 (м, 1H), 1,44 - 1,32 (м, 1H), 1,27 - 1,17 (м, 3H), 1,16 - 1,07 (м, 9H), 1,06 - 0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,37 мин, m/z: 688,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 6,28 мин, 97,82%; СФХ

(Способ F): Rt 5,47 мин, 100%.

Пример 201. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

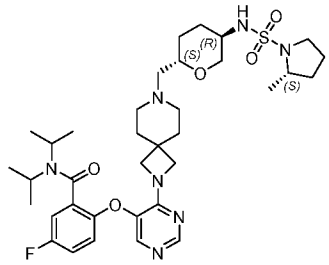


Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 34,9%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,22 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 4,28 - 3,62 (м, 11H), 3,59 - 3,44 (м, 1H), 3,61 - 3,38 (м, 1H), 3,23 - 3,11 (м, 2H), 3,11 - 2,96 (м, 2H), 2,32 - 2,17 (м, 5H), 2,04 - 1,91 (м, 3H), 1,90 - 1,73 (м, 3H), 1,72 - 1,61 (м, 5H), 1,56 - 1,44 (м, 2H), 1,43 - 1,31 (м, 2H), 1,28 - 1,18 (м, 1H), 1,17 - 0,95 (м, 8H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,41 мин, m/z 688,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,63 мин, 99,97%; СФХ (Способ I): Rt 6,02 мин, 100%.

Пример 202. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



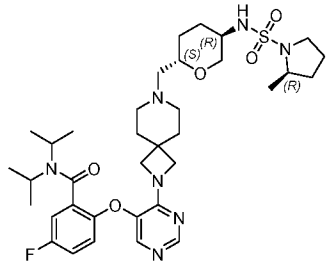
Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 24,47%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,11 - 7,00 (м, 2H), 3,96 - 3,76 (м, 5H), 3,73 - 3,63 (м, 2H), 3,58 - 3,47 (м, 1H), 3,23 - 3,11 (м, 2H), 3,10 - 2,95 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 2,04 - 1,90 (м, 2H), 1,90 - 1,72 (м, 3H), 1,71 - 1,61 (м, 6H),

1,57 - 1,47 (м, 1H), 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,40 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 1,35 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,28 - 1,18 (м, 1H), 1,14 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,43 мин, m/z: 702,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,98 мин, 99,73 %.

Пример 203. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

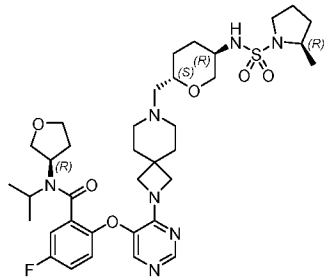


Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B).

Выход: 37,9%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 2H), 7,10 - 7,01 (м, 2H), 3,96 - 3,84 (м, 3H), 3,83 - 3,75 (м, 2H), 3,74 - 3,64 (м, 2H), 3,59 - 3,45 (м, 1H), 3,21 - 3,11 (м, 2H), 3,11 - 2,94 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,04 - 1,90 (м, 2H), 1,90 - 1,72 (м, 3H), 1,66 (шир.с, 6H), 1,55 - 1,48 (м, 1H), 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,41 - 1,37 (м, 1H), 1,35 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,28 - 1,18 (м, 1H), 1,15 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H), 1,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС(Способ C): Rt 1,88 мин, m/z 702,9 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,96 мин, 98,98%.

Пример 204. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидро-фуран-3-ил)бензамид

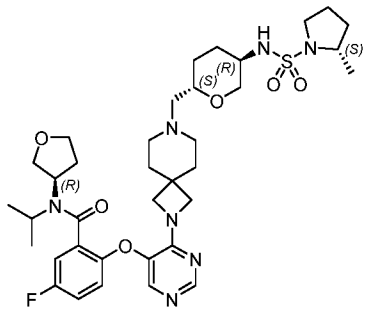


Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200, за исключением того, что температура реакции составляла 70 °C. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

Выход: 9,45%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,36 - 7,20 (м, 2H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 4,09 - 3,63 (м, 11H), 3,62 - 3,41 (м, 1H), 3,20 - 3,11 (м, 2H), 3,10 - 2,95 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 6H), 2,04 - 1,89 (м, 3H), 1,88 - 1,73 (м, 3H), 1,66 (шир.с, 5H), 1,55 - 1,42 (м, 2H), 1,41 - 1,31 (м, 2H), 1,29 - 1,19 (м, 1H), 1,18 - 1,10 (м, 4H), 1,09 - 0,94 (м, 4H); ЖХМС (Способ А): Rt 1,84 мин, m/z: 730,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,47 мин, 97,91%.

Пример 205. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид



Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ С).

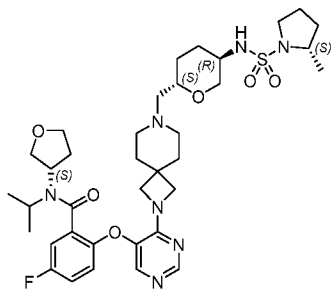
Выход: 13,34%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,22 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 4,28 - 3,62 (м, 11H), 3,59 - 3,44 (м, 1H), 3,61 - 3,38 (м, 1H), 3,23 - 3,11 (м, 2H), 3,11 - 2,96 (м, 2H), 2,32 - 2,17 (м, 5H), 2,04 - 1,91 (м, 3H), 1,90 - 1,73 (м, 3H), 1,72 - 1,61 (м, 5H), 1,56 - 1,44 (м, 2H), 1,43 - 1,31 (м, 2H), 1,28 - 1,18 (м, 1H), 1,17 - 0,95 (м, 8H);

ЖХМС (Способ Е): Rt 1,78 мин, m/z: 730,4 $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,46 мин, 97,78 %.

Пример 206. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид

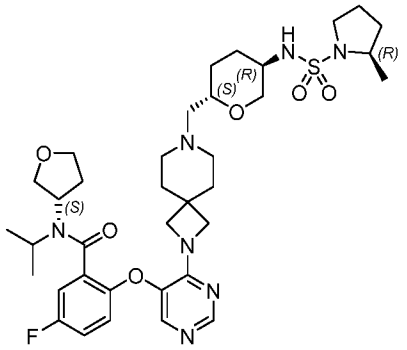


Данное соединение синтезировали по общей методике-3, описанной для синтеза примера 200, за исключением того, что реакционную смесь перемешивали при 90 °C. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A).

Выход: 22,12%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,31 - 8,23 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 2H), 7,13 - 7,00 (м, 2H), 4,13 (с, 11H), 3,61 - 3,41 (м, 1H), 3,20 - 3,12 (м, 2H), 3,09 - 2,96 (м, 2H), 2,30 - 2,15 (м, 5H), 2,03 - 1,90 (м, 3H), 1,88 - 1,73 (м, 3H), 1,72 - 1,60 (м, 6H), 1,55 - 1,44 (м, 2H), 1,44 - 1,32 (м, 2H), 1,28 - 1,19 (м, 1H), 1,17 - 1,11 (м, 5H), 1,06 (дд, J = 6,5, 12,4 Гц, 2H), 0,98 (д, J = 6,6 Гц, 1H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,39 мин, m/z: 730,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,49 мин, 97,67%.

Пример 207. 5-Фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-метилпирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)бензамид

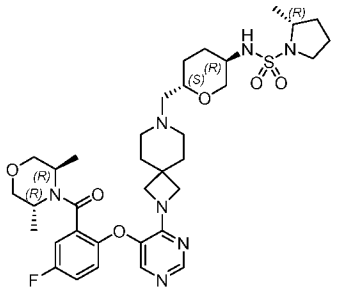


Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200**,** за исключением того, что реакционную смесь перемешивали при 70 °C. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C).

Выход: 27,6%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 - 8,18 (м, 1H), 7,86 - 7,69 (м, 1H), 7,37 - 7,21 (м, 2H), 7,10 - 6,99 (м, 2H), 4,29 - 3,63 (м, 11H), 3,63 - 3,36 (м, 2H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,23 - 3,10 (м, 2H), 3,10 - 2,94 (м, 2H), 2,41 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 2,06 - 1,88 (м, 3H), 1,87 - 1,73 (м, 2H), 1,72 - 1,60 (м, 5H), 1,55 (с, 1H), 1,41 - 1,31 (м, 2H), 1,30 - 1,19 (м, 1H), 1,18 - 0,93 (м, 8H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,84 мин, 730,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,39 мин, 97,97%.

Пример 208. (R)-N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2-метилпирролидин-1-сульфонамид

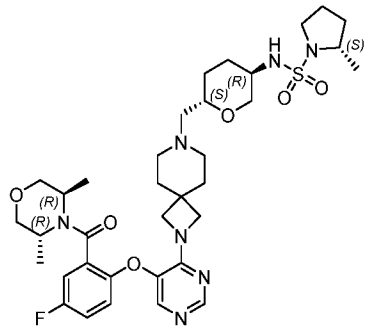


Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А).

Выход: 35,7%;

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,37 (дд, J = 2,6, 7,9 Гц, 1Н), 7,29 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1Н), 7,04 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 2Н), 3,98 - 3,61 (м, 10Н), 3,57 - 3,36 (м, 2Н), 3,31 - 3,22 (м, 2Н), 3,19 - 3,10 (м, 2Н), 3,09 - 2,95 (м, 2Н), 2,32 - 2,15 (м, 5Н), 2,02 - 1,90 (м, 2Н), 1,89 - 1,73 (м, 2Н), 1,71 - 1,62 (м, 5Н), 1,56 - 1,46 (м, 1Н), 1,45 - 1,32 (м, 1Н), 1,30 - 1,10 (м, 10Н); ЖХМС (Способ С): Rt 1,72 мин, m/z: 716,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,65 мин, 99,86%.

Пример 209. (S)-N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-карбонил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-2-метилпирролидин-1-сульфонамид

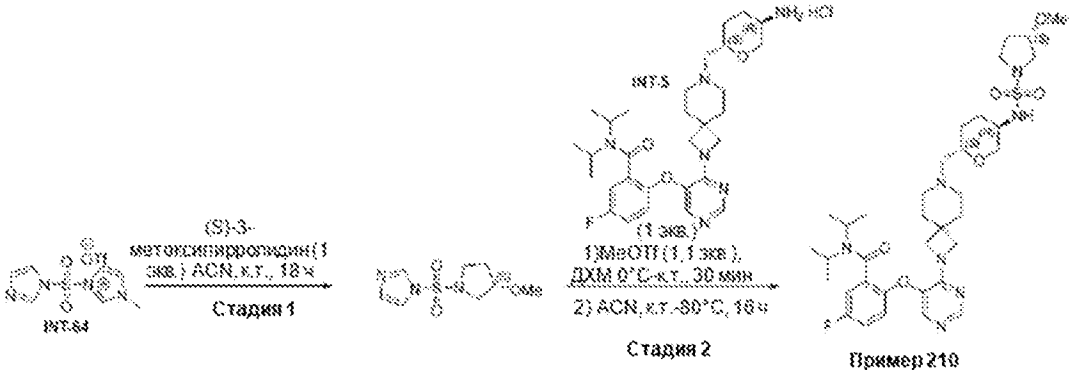


Данное соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой, описанной для синтеза примера 200. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ В).

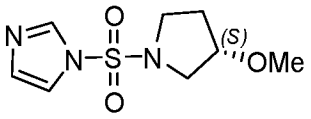
Выход: 36,3%;

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,38 (дд, J = 2,8, 8,1 Гц, 1Н), 7,29 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1Н), 7,14 - 6,99 (м, 2Н), 3,96 - 3,74 (м, 7Н), 3,73 - 3,62 (м, 2Н), 3,54 - 3,42 (м, 1Н), 3,22 - 3,12 (м, 2Н), 3,09 - 2,96 (м, 2Н), 2,28 (дд, J = 6,3, 12,9 Гц, 4Н), 2,22 - 2,15 (м, 2Н), 2,03 - 1,89 (м, 3Н), 1,88 - 1,73 (м, 3Н), 1,72 - 1,61 (м, 5Н), 1,56 - 1,48 (м, 1Н), 1,44 - 1,31 (м, 2Н), 1,29 - 1,11 (м, 10Н); ЖХМС (Способ А): Rt 1,76 мин, m/z: 716,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ С): Rt 5,31 мин, 98,79%.

Пример 210. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

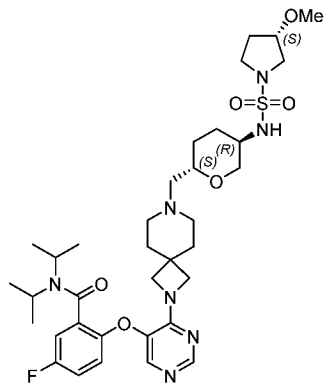


Стадия 1. (S)-1-((3-Метоксипирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол



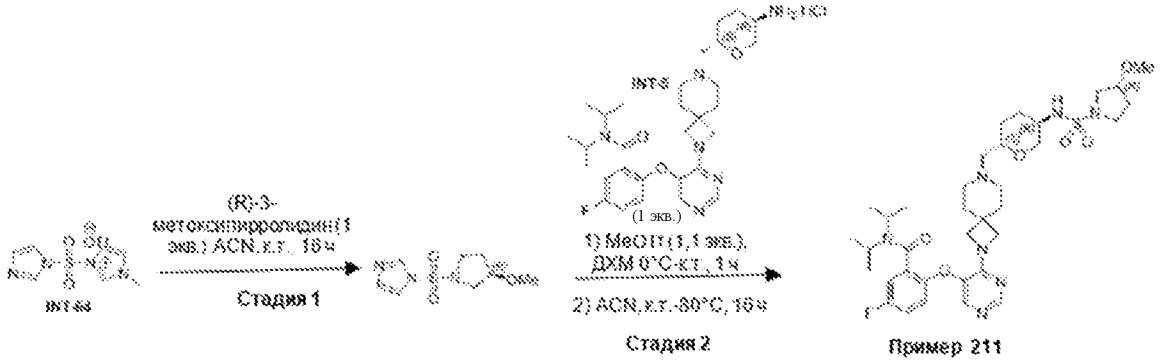
К перемешиваемому раствору добавляли 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (800 мг, 2,208 ммоль) в ACN (20 мл), (S)-3-метоксипирролидине (223 мг, 2,208 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D) с получением (S)-1-((3-метоксипирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола (250 мг, выход 47,7%) в виде жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 - 8,16 (м, 1 H), 7,69 - 7,65 (м, 1 H), 7,15 - 7,11 (м, 1 H), 3,92 - 3,87 (м, 1 H), 3,48 - 3,42 (м, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,31 - 3,22 (м, 2 H), 1,97 - 1,83 (м, 2 H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,14 мин, 232,2 $[M+H]^+$, 97,38%.

Стадия 2. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 210)***

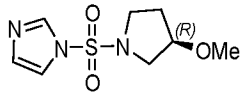


В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли (S)-1-((3-метоксипирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол (100 мг, 0,432 ммоль) в ДХМ (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли MeOTf (0,052 мл, 0,476 ммоль) при 0 °C, а полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный материал растворяли в CH_3CN (25 мл) и ((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (256 мг, 0,432 ммоль) добавляли при КТ в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (62 мг, выход 19,94%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 3H), 7,07 - 7,00 (м, 1H), 4,01 - 3,93 (м, 1H), 3,92 - 3,83 (м, 3H), 3,83 - 3,76 (м, 2H), 3,74 - 3,65 (м, 1H), 3,58 - 3,48 (м, 1H), 3,29 - 3,24 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,19 - 3,13 (м, 3H), 3,08 - 2,95 (м, 2H), 2,32 - 2,23 (м, 4H), 2,22 - 2,16 (м, 1H), 2,00 - 1,89 (м, 3H), 1,76 - 1,59 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 1,28 - 1,15 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,33 мин, 718,3 $[M+H]^+$, ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,42 мин, 99,84%.

Пример 211. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

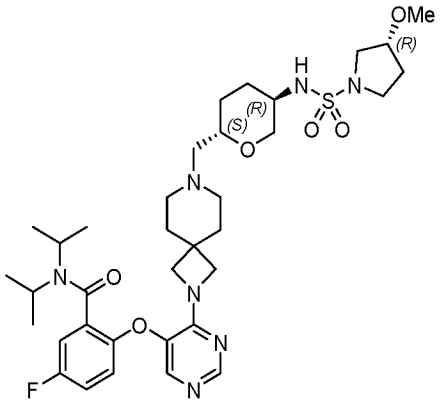


Стадия 1. (R)-1-((3-Метоксипирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол



К перемешиваемому раствору 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (800 мг, 2,208 ммоль) в ACN (20 мл), добавляли (R)-3-метоксипирролидин (223 мг, 2,208 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением (R)-1-((3-метоксипирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола (250 мг, выход 47,5%) в виде жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 - 8,16 (м, 1H), 7,69 - 7,65 (м, 1H), 7,16 - 7,01 (м, 1H), 3,91 - 3,85 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,32 - 3,21 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 1,87 - 1,83 (м, 2H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,15 мин, m/z: 232,2 $[M+H]^+$, 96,96%.

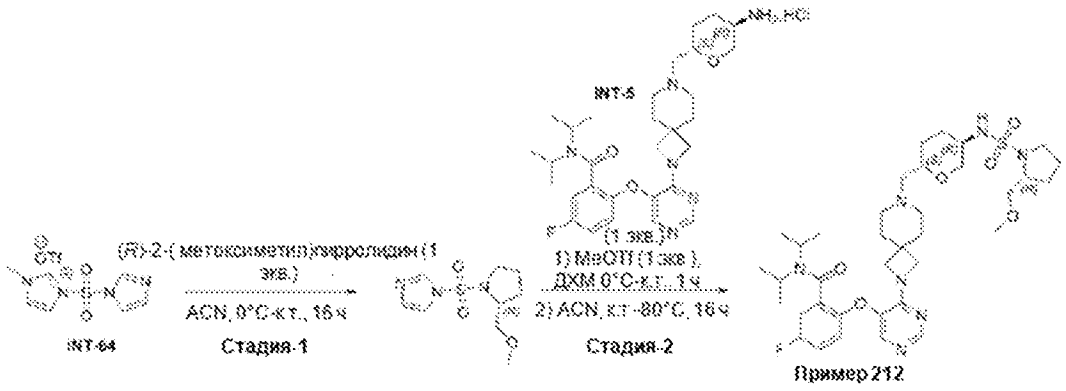
Стадия 2. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-тиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 211)***



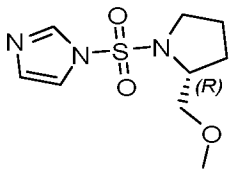
В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота (*R*)-1-((3-метоксипирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола (100 мг, 0,432 ммоль) добавляли в

ДХМ (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли MeOTf (0,052 мл, 0,476 ммоль) при 0 °C, а полученную реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный материал растворяли в ACN (25 мл) и добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (256 мг, 0,432 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ F) с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((*R*)-3-метоксипирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (48 мг, выход 15,40%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 3H), 7,04 (дд, J = 4,3, 10,1 Гц, 1H), 4,02 - 3,74 (м, 6H), 3,74 - 3,63 (м, 1H), 3,59 - 3,46 (м, 1H), 3,31 - 3,10 (м, 9H), 3,10 - 2,94 (м, 2H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,04 - 1,87 (м, 3H), 1,76 - 1,57 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41 - 1,31 (м, 4H), 1,28 - 1,15 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H). ЖХМС (Способ B): Rt 1,38 мин, 718,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,43 мин, 99,61%.

Пример 212. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((*R*)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

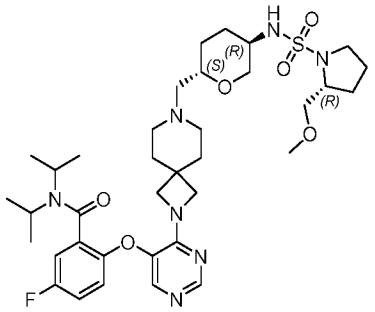


Стадия 1. (R)-1-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол



В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (0,7 г, 1,932 ммоль) добавляли в ACN (20 мл). К данному раствору добавляли (R)-2-(метоксиметил)пирролидин (0,293 г, 1,932 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением (R)-1-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола (90 мг, выход 17,50%). ЖХМС (Способ A): Rt 1,40 мин, m/z: 246,1 $[M+H]^+$, 92,15%.

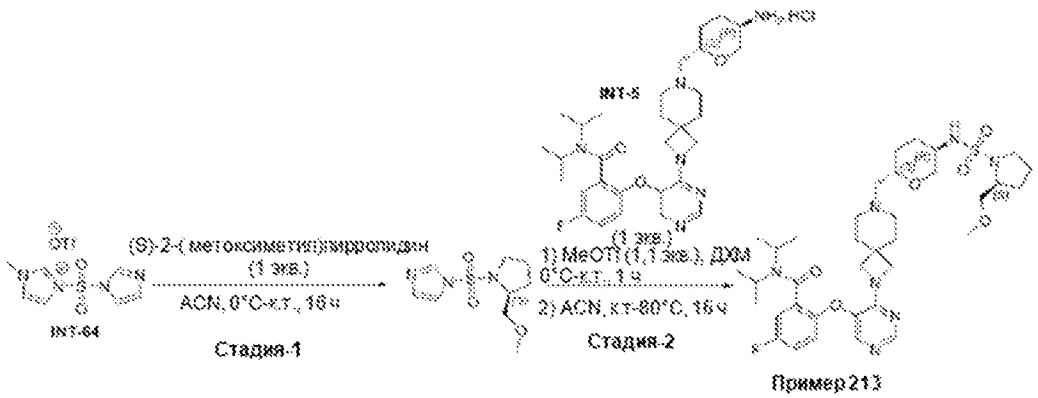
Стадия 2. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 212)***



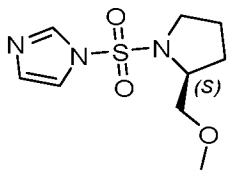
В высушенную круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли (R)-1-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол (100 мг, 0,408 ммоль) в ДХМ (10 мл). К данному раствору MeOTf (0,045 мл, 0,408 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный материал растворяли в ACN (10 мл) и добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (241 мг, 0,408 ммоль; данное соединение нейтрализовали водным раствором $NaHCO_3$ и использовали в реакции) в ACN (10 мл) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (Способ D) с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((R)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (45 мг, выход 14,96%) в виде твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 - 7,13 (м, 3H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 3,94 - 3,77 (м, 5H), 3,74 - 3,63 (м, 2H), 3,58 - 3,48 (м, 1H), 3,40 (дд, J = 3,6, 9,3 Гц, 1H), 3,28 - 3,25 (м, 3H), 3,24 - 2,95 (м, 6H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,02 - 1,91 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 5H), 1,73 - 1,60 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41 - 1,31 (м, 4H), 1,29 - 1,16 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,86 мин, m/z: 732,5 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,75 мин, 99,22%.

Пример 213. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



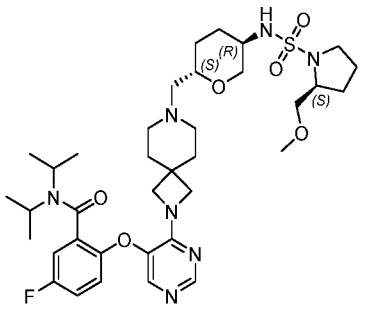
Стадия 1. (S)-1-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол



В сухую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (1 г, 2,76 ммоль) к ACN (20 мл). К данной реакционной смеси добавляли (S)-2-(метоксиметил)пирролидина гидрохлорид (0,419 г, 2,76 ммоль; данное соединение нейтрализовали, пропуская через СФХ картридж) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь гасили водой, а водный слой промывали EtOAc (3 x 20 мл). Водный слой концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-1-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола (100 мг, выход 14,07%) в виде прозрачной жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,31 мин, 246,3 $[M+H]^+$, 95,25%.

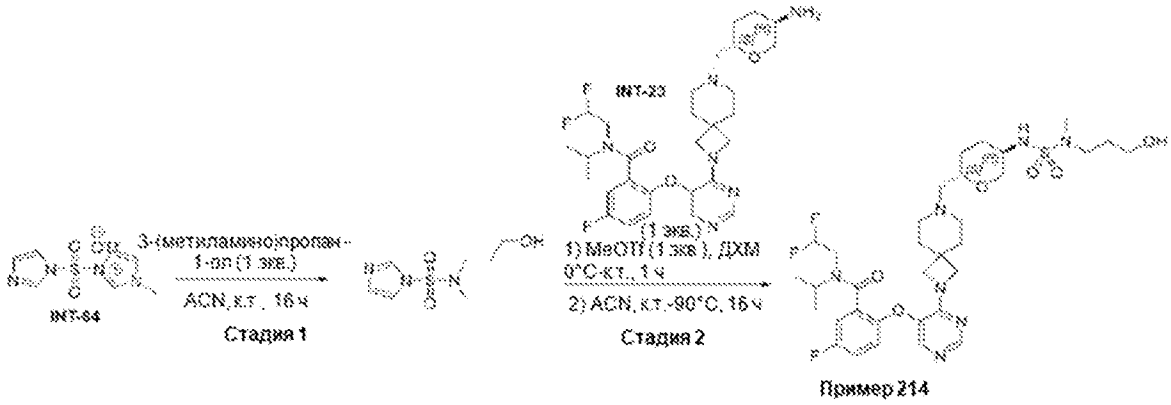
Стадия 2. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 213)***

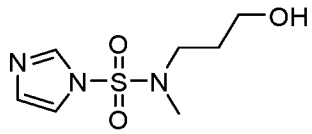


В высушенную круглодонную колбу в атмосфере азота (S)-1-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол (100 мг, 0,408 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли MeOTf (0,049 мл, 0,448 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-1-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола трифторметансульфоната. К данной реакционной смеси добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (241 мг, 0,408 ммоль; данной соединение нейтрализовали водным раствором $NaHCO_3$ и использовали в реакции) в ACN (20 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(((S)-2-(метоксиметил)пирролидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (45 мг, 0,061 ммоль, выход 14,91%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,17 (шир. д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 4,3, 10,0 Гц, 1H), 3,95 - 3,83 (м, 3H), 3,83 - 3,76 (м, 2H), 3,74 - 3,64 (м, 2H), 3,59 - 3,48 (м, 1H), 3,42 - 3,37 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,24 - 3,19 (м, 1H), 3,18 - 3,04 (м, 4H), 3,03 - 2,96 (м, 1H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 1,95 (шир. д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 5H), 1,73 - 1,60 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,42 - 1,30 (м, 4H), 1,29 - 1,17 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,42 мин, 732,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,76 мин, 98,83%.

Пример 214. N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(3-гидроксипропил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид

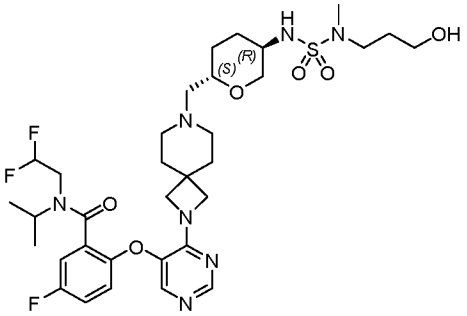


Стадия 1. N-(3-Гидроксипропил)-N-метил-1H-имидазол-1-сульфонамид



К перемешиваемому раствору 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (1,1 г, 3,04 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли 3-(метиламино)пропан-1-ол (0,541 г, 6,07 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ-H) с получением N-(3-гидроксипропил)-N-метил-1H-имидазол-1-сульфонамида (0,094 г, выход 13,70%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 - 8,12 (м, 1H), 7,68 - 7,60 (м, 1H), 7,20 - 7,09 (м, 1H), 4,50 - 4,41 (м, 1H), 3,47 - 3,38 (м, 2H), 3,24 - 3,09 (м, 2H), 2,88 - 2,79 (м, 3H), 1,75 - 1,54 (м, 2H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,17 мин, 220,1 $[M+H]^+$.

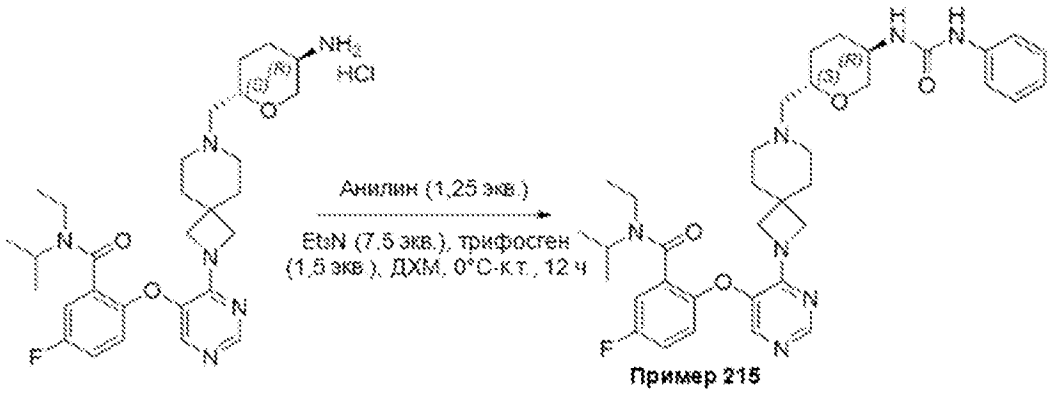
Стадия 2. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-((((2S,5R)-5-((N-(3-гидроксипропил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид ***(Пример 214)***



В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли N-(3-гидроксипропил)-N-метил-1H-имидазол-1-сульфонамид (0,09 г, 0,410 ммоль) в ДХМ (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли MeOTf (0,045 мл, 0,410 ммоль) при 0 °C.

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный материал растворяли в ACN (15 мл) и добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид (0,25 г, 0,434 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(3-гидроксипропил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамида (0,045 г, выход 14,12%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,25 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,1, 8,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 7,20 - 7,08 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,37 - 6,02 (м, 1H), 4,47 (шир. с, 1H), 3,90 - 3,80 (м, 4H), 3,79 - 3,62 (м, 4H), 3,47 - 3,37 (м, 3H), 3,11 - 3,02 (м, 2H), 3,01 - 2,94 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,27 (дд, J = 6,2, 12,9 Гц, 4H), 2,21 - 2,14 (м, 1H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,76 - 1,54 (м, 7H), 1,46 - 1,31 (м, 1H), 1,29 - 1,15 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,63 мин, 728,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ F): Rt 2,82 мин, 99,05%.

Пример 215. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-фенилуреидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

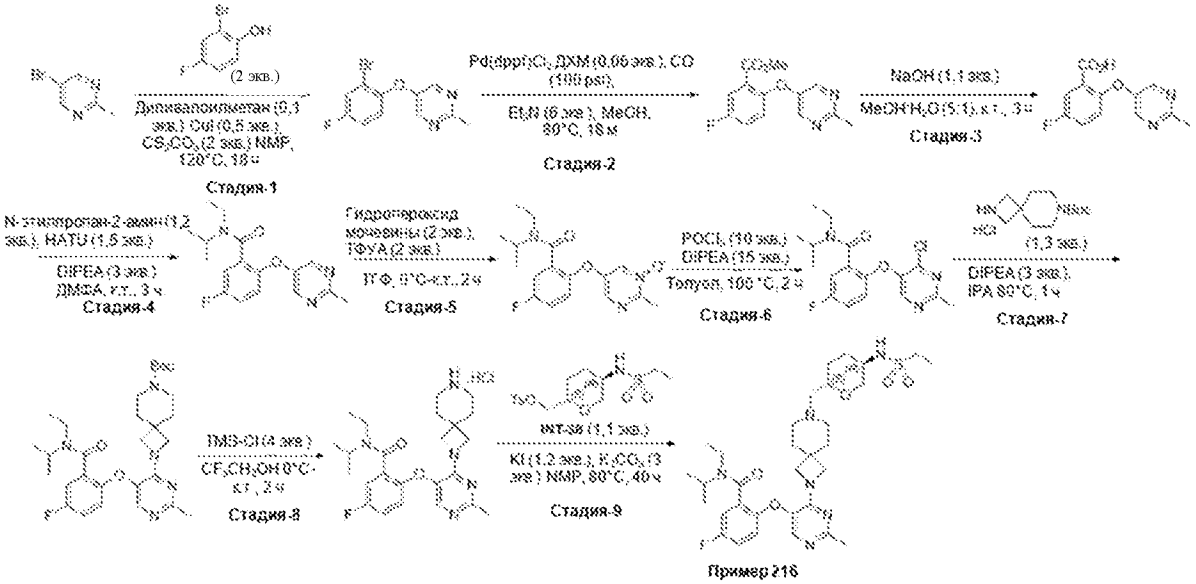


Пример 215

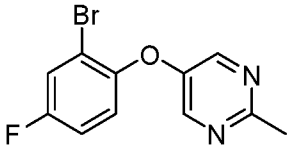
В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли анилин (100 мг, 1,074 ммоль) в ДХМ (20 мл). К данной реакционной смеси добавляли трифосген (382 мг, 1,289 ммоль) и Et_3N (0,898 мл, 6,44 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в

ДХМ (20 мл). К данному раствору добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид (496 мг, 0,859 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(3-фенилуреидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (35 мг, выход 28,1%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (м,1H), 8,31 - 8,23 (м, 1H), 7,74 - 7,64 (м, 1H), 7,37 (дд, J = 1,0, 8,6 Гц, 2H), 7,33 - 7,15 (м, 4H), 7,11 - 6,99 (м, 1H), 6,92 - 6,82 (м, 1H), 6,30 (шир. д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,95 - 3,82 (м, 3H), 3,82 - 3,70 (м, 3H), 3,56 - 3,38 (м, 3H), 3,27 - 3,10 (м, 2H), 2,95 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 2,32 - 2,17 (м, 4H), 1,95 - 1,83 (м, 1H), 1,76 - 1,62 (м, 5H), 1,43 - 1,16 (м, 4H), 1,15 - 1,07 (м, 5H), 1,07 - 0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,04 мин, m/z: 600,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ B): Rt 3,72 мин, 96,46%.

Пример 216: N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-метилпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



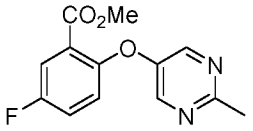
Стадия 1. 5-(2-Бром-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин



В высушенной герметично закрывающейся пробирке в атмосфере азота растворяли

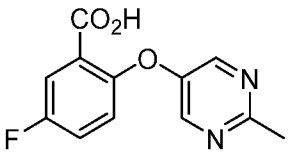
2-бром-4-фторфенол (39,7 г, 208 ммоль) и 5-бром-2-метилпиримидин (18 г, 104 ммоль) в NMP (160 мл). К данному раствору добавляли Cs_2CO_3 (67,8 г, 208 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (1,917 г, 10,40 ммоль) и CuI (10,12 г, 52,0 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 120 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% EtOAc в гексане). Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 15% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 5-(2-бром-4-фторфенокси)-2-метилпиримидина (4,8 г, выход 13,50%). ЖХМС (Способ B): Rt 1,87 мин, m/z: 285,1 $[M+H]^+$, 82,81%.

Стадия 2. 5-Фтор-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензойная кислота



В небольшой автоклав емкостью 300 мл добавляли 5-(2-бром-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин (4,8 г, 16,96 ммоль) в MeOH (50 мл). К данному раствору добавляли Et_3N (14,18 мл, 102 ммоль) и комплекса дихлорметана и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) (0,744 г, 1,017 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 18 ч в атмосфере монооксида углерода (100 фунтов на кв. дюйм). За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли 10% MeOH в ДХМ и фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 21% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением метил-5-фтор-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензоата (3 г, выход 65,8%). ЖХМС (Способ B): 1,63 мин, m/z: 263,3 $[M+H]^+$, 97,55%.

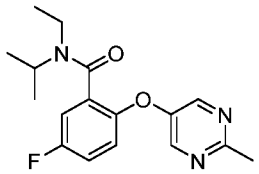
Стадия 3. 5-Фтор-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензойная кислота



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли метил-5-фтор-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензоат (2,5 г, 9,53 ммоль) в MeOH (20 мл) и воде (4,00 мл). К данному раствору добавляли NaOH (0,419 г, 10,49 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь

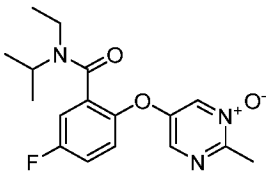
при перемешивании при КТ в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). Реакционную смесь концентрировали и совместно перегоняли с толуолом с получением неочищенной 5-фтор-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензойной кислоты (3 г). Данное соединение использовали на последующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (Способ B): Rt 1,37 мин, m/z: 249,2 $[M-H]^-$, 83,41%.

Стадия 4. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензамид



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 5-фтор-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензойную кислоту (3 г, 12,09 ммоль) в ДМФА (10 мл). К данному раствору DIPEA (6,33 мл, 36,3 ммоль), HATU (6,89 г, 18,13 ммоль) и N-этилпропан-2-амина (1,264 г, 14,50 ммоль) добавляли при 0 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 35% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензамида (2,2 г, выход 28,6%). ЖХМС (Способ B): Rt 1,70 мин, m/z: 318,2 $[M+H]^+$, 49,94%.

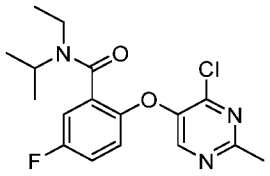
Стадия 5. 5-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин-1-оксид



В высушенную круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((2-метилпиримидин-5-ил)окси)бензамид (1 г, 3,15 ммоль) в ТГФ (20 мл). К данному раствору добавляли мочевина-пероксид водорода (0,593 г, 6,30 ммоль) и TFAA (0,908 мл, 6,43 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (40% EtOAc в гексане). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенный водн. $NaHCO_3$ (10 мл), а затем насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4

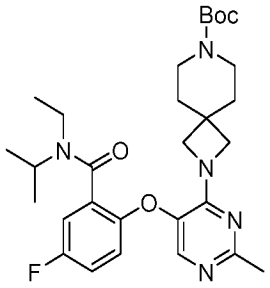
и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растирали с гексаном с получением 5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин-1-оксида (1 г, выход 76%). ЖХМС (Способ B): Rt 1,52 мин, m/z: 332,4 $[M-H]^-$, 76,41%.

Стадия 6. 2-((4-Хлор-2-метилпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



К раствору 5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин-1-оксида (1 г, 3,00 ммоль) в толуоле (10 мл), DIPEA (7,86 мл, 45,0 ммоль) и $POCl_3$ (2,80 мл, 30,0 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя 48% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 2-((4-хлор-2-метилпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (455 мг, выход 40,8%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,98 мин, m/z: 352,2 $[M+H]^+$, 94,68%.

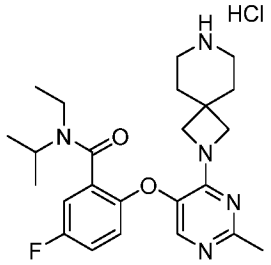
Стадия 7. трет-Бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В круглодонной колбе емкостью 25 мл добавляли 2-((4-хлор-2-метилпиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (350 мг, 0,995 ммоль) в изопропаноле (4 мл). К данному раствору DIPEA (0,521 мл, 2,98 ммоль) добавляли трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (340 мг, 1,293 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя 40-50% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (520 мг,

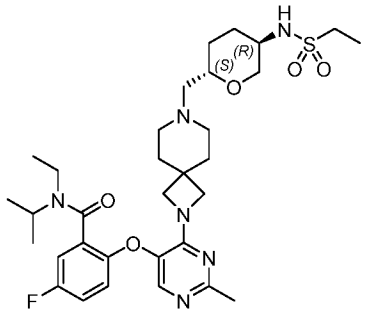
выход 93%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,67 мин, m/z: 542,2 $[M+H]^+$, 96,66%.

Стадия 8. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((2-метил-4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида гидрохлорид



В высушенную круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли трет-бутил-2-(5-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-2-метилпиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (520 мг, 0,960 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл). К данному раствору добавляли TMSCl (0,491 мл, 3,84 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((2-метил-4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида гидрохлорида (500 мг, 0,96 ммоль). ЖХМС (Способ C): Rt 1,45 мин, m/z: 442,1 $[M+H]^+$, 97,25%.

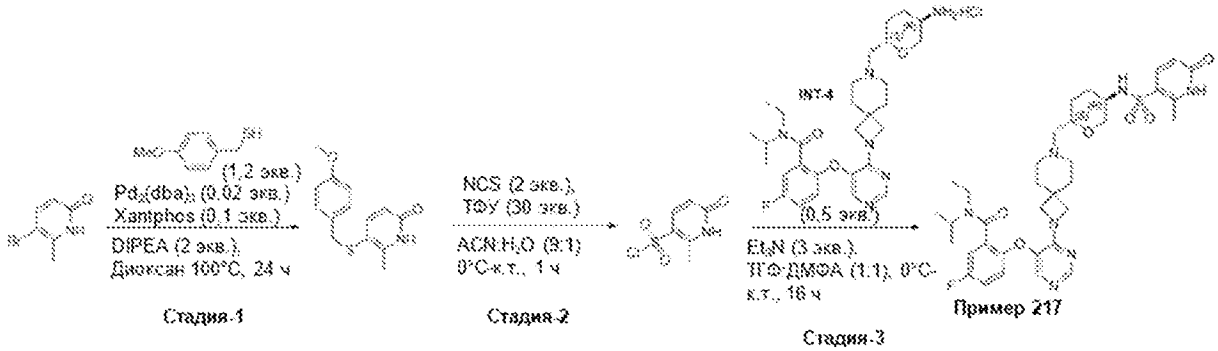
Стадия 9. N-Этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-метилпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 216)***



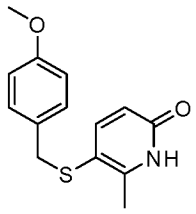
В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((2-метил-4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида гидрохлорид (520 мг, 1,088 ммоль) в NMP (8 мл) в атмосфере азота, затем добавляли ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (452 мг, 1,197 ммоль). К данному раствору K_2CO_3 (451 мг, 3,26 ммоль) и KI (217 мг, 1,305 ммоль) добавляли при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 40 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали ледяной водой (3 x 10 мл),

сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением N-этил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-метилпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (190 мг, выход 26,9%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,69 - 7,58 (м, 1H), 7,31 - 7,17 (м, 2H), 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,99 - 6,90 (м, 1H), 3,92 - 3,65 (м, 6H), 3,46 - 3,36 (м, 1H), 3,31 - 3,19 (м, 2H), 3,18 - 3,05 (м, 2H), 3,04 - 2,95 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,31 - 2,15 (м, 5H), 2,00 - 1,88 (м, 1H), 1,73 - 1,57 (м, 5H), 1,47 - 1,34 (м, 1H), 1,31 - 0,96 (м, 13H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,15 мин, m/z: 647,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,03 мин, 99,60%.

Пример 217. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



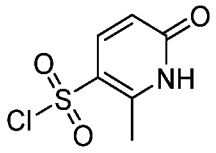
Стадия 1. 5-((4-Метоксибензил)тио)-6-метилпиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 5-бром-6-метилпиридин-2(1H)-он (500 мг, 2,66 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). К данному раствору добавляли (4-метоксифенил)метантиол (492 мг, 3,19 ммоль), Xantphos (154 мг, 0,266 ммоль), DIPEA (0,929 мл, 5,32 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (48,7 мг, 0,053 ммоль), а реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь при перемешивании при 100 °C в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Реакционную смесь разбавляли водой, и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя 30% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 5-((4-метоксибензил)тио)-6-метилпиридин-2(1H)-она (600 мг, ммоль, выход

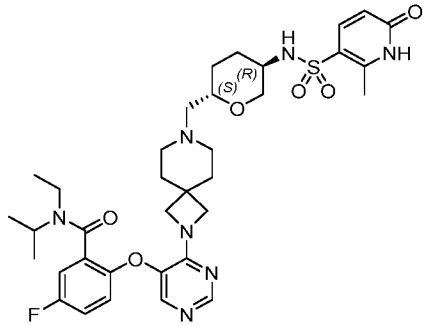
43,0%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,64 мин, 262,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 2-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 5-((4-метоксибензил)тио)-6-метилпиридин-2(1H)-он (400 мг, 1,531 ммоль) в ACN:H_2O (9:1) (20 мл). К данному раствору ТФУ (3,54 мл, 45,9 ммоль) и NCS (409 мг, 3,06 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (70% EtOAc в гексане). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорида (800 мг, выход 93%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,14 мин, 208,0 $[M+H]^+$.

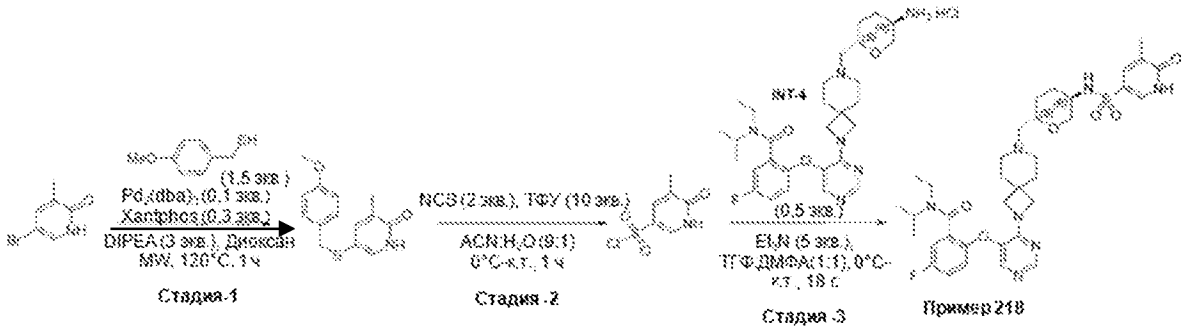
Стадия 3. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 217)***



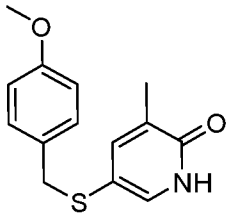
В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид (400 мг, 0,740 ммоль) в ТГФ:ДМФА (1:1) (8 мл). К данному раствору добавляли Et_3N (0,607 мл, 4,44 ммоль) и 2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид (307 мг, 1,480 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (25 мг, выход 4,68%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,23 (м, 1H), 7,80 - 7,62 (м, 3H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,09 -

6,98 (м, 1H), 6,25 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 3,84 (шир. с, 2H), 3,80 - 3,69 (м, 3H), 3,68 - 3,63 (м, 1H), 3,47 - 3,39 (м, 1H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 3,06 - 2,95 (м, 1H), 2,94 - 2,84 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,32 - 2,20 (м, 4H), 2,19 - 2,12 (м, 1H), 1,81 - 1,70 (м, 1H), 1,69 - 1,55 (м, 6H), 1,37 (дк, *J* = 4,0, 12,4 Гц, 1H), 1,18 (д, *J* = 9,4 Гц, 2H), 1,24 (с, 1H), 1,14 - 1,06 (м, 6H), 1,06 - 0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,18 мин, m/z: 712,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,48 мин, 98,61%.

Пример 218. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

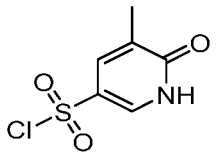


Стадия 1. 5-((4-Метоксибензил)тио)-3-метилпиридин-2(1H)-он



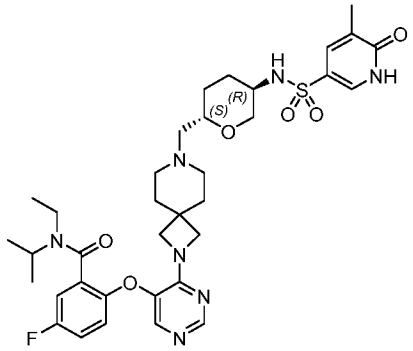
В микроволновую пробирку емкостью 25 мл добавляли 5-бром-3-метилпиридин-2(1H)-он (500 мг, 2,66 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). К данному раствору добавляли (4-метоксифенил)метантиол (615 мг, 3,99 ммоль), Xantphos (462 мг, 0,798 ммоль), DIPEA (1,390 мл, 7,98 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (244 мг, 0,266 ммоль), а реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (0,5% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем 200-400 меш, используя 0-4% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением 5-((4-метоксибензил)тио)-3-метилпиридин-2(1H)-она (409 мг, выход 53,1%). ЖХМС (Способ B): Rt 1,68 мин, m/z: 262,2 $[M+H]^+$, 90,25%.

Стадия 2. 5-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорид



В круглодонной колбе емкостью 100 мл 5-((4-метоксибензил)тио)-3-метилпиридин-2(1H)-он (0,4 г, 1,531 ммоль) и NCS (0,409 г, 3,06 ммоль) растворяли в ACN:H_2O (9:1) (15 мл). К данному раствору ТФУ (1,179 мл, 15,31 ммоль) добавляли по каплям при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество промывали толуолом с получением 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорида (0,85 г, выход 70,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,39 мин, m/z: 206,2, $[M-H]^-$, 26,23%.

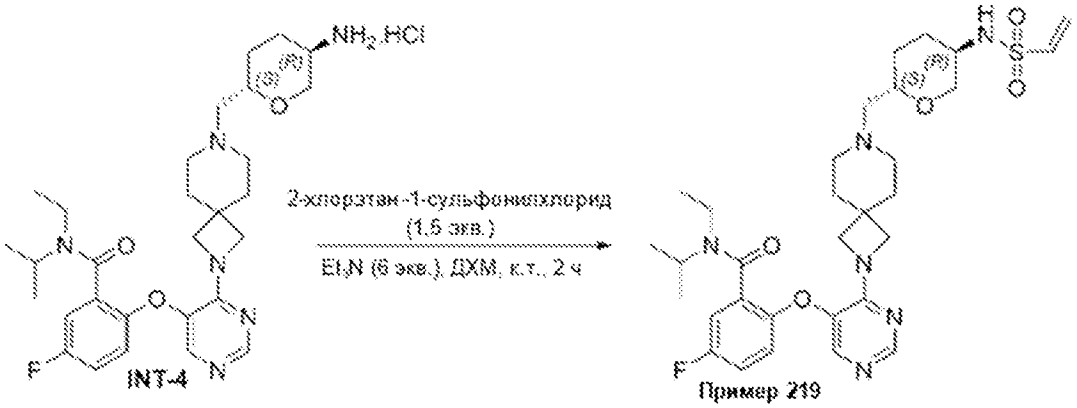
Стадия 3. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-тиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 218)***



В круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид (400 мг, 0,693 ммоль) в ДМФА:ТГФ (1:1) (8 мл). К данному раствору 5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-сульфонилхлорида (288 мг, 1,386 ммоль) добавляли Et_3N (0,483 мл, 3,47 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали 5% MeOH в ДХМ (3 x 35 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C), а фракции продукта лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((5-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (39 мг, выход 7,49%) в виде твердого вещества. ^1H

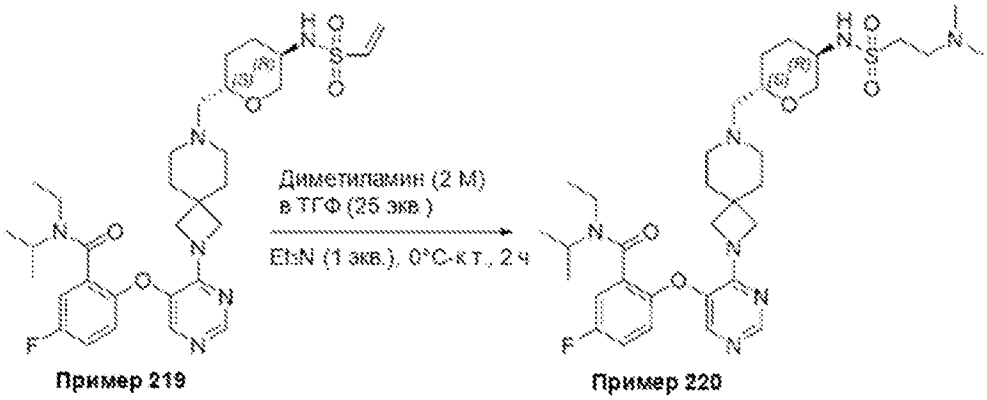
ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (шир. с, 1H), 8,36 - 8,16 (м, 1H), 7,76 - 7,64 (м, 2H), 7,60 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,10 - 6,99 (м, 1H), 3,94 - 3,64 (м, 7H), 3,23 - 3,09 (м, 1H), 3,05 - 2,88 (м, 2H), 2,32 - 2,11 (м, 6H), 2,02 (с, 3H), 1,73 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 1,69 - 1,55 (м, 5H), 1,43 - 1,27 (м, 1H), 1,26 - 1,14 (м, 3H), 1,13 - 1,06 (м, 5H), 1,06 - 0,95 (м, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,65 мин, m/z: 712,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ B): Rt 4,59 мин, 94,80%.

Пример 219. N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(винилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



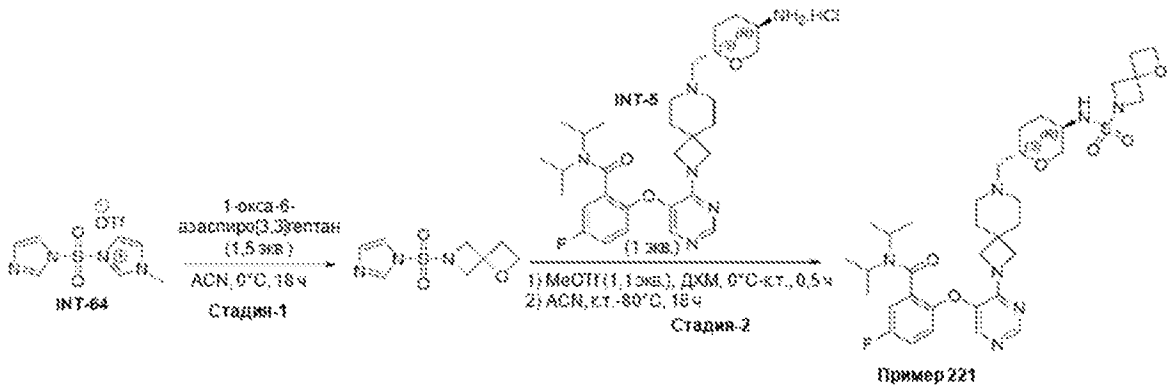
К перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (500 мг, 0,925 ммоль) в ДХМ (25 мл), Et_3N (468 мг, 4,62 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К данной реакционной смеси добавляли 2-хлорэтан-1-сульфонилхлорид (226 мг, 1,387 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 2 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A), а фракции продукта лиофилизировали с получением N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(винилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (14,07 мг, выход 2,296%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,23 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,38 (шир. с, 1H), 7,33 - 7,22 (м, 2H), 7,09 - 7,01 (м, 1H), 6,76 (дд, J = 9,9, 16,4 Гц, 1H), 6,04 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 5,94 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,92 - 3,69 (м, 6H), 3,23 - 3,11 (м, 1H), 3,06 - 2,92 (м, 2H), 2,31 - 2,22 (м, 4H), 2,21 - 2,15 (м, 1H), 1,96 - 1,82 (м, 1H), 1,74 - 1,57 (м, 6H), 1,47 - 1,32 (м, 1H), 1,28 - 1,14 (м, 4H), 1,14 - 1,06 (м, 5H), 1,05 - 0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,46 мин, m/z: 631,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,97 мин, 95,180%.

Пример 220. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-(Диметиламино)этил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

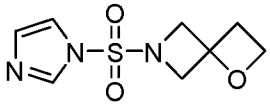


К перемешиваемому раствору N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(винилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (520 мг, 0,824 ммоль) в диметиламине (10 мл, 20,00 ммоль, 2М в ТГФ) при 0 °C, Et_3N (83 мг, 0,824 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ С), а фракции продукта лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-(диметиламино)этил)сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (48 мг, выход 8,50%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,21 (м, 1H), 7,75 - 7,63 (м, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 2H), 7,13 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,09 - 7,00 (м, 1H), 3,93 - 3,69 (м, 6H), 3,19 - 3,09 (м, 4H), 3,04 - 2,96 (м, 1H), 2,62 - 2,55 (м, 2H), 2,32 - 2,24 (м, 4H), 2,21 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 2,15 (с, 7H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 1,67 (д, J = 4,9 Гц, 5H), 1,39 - 1,35 (м, 1H), 1,32 - 1,16 (м, 3H), 1,15 - 0,95 (м, 9H); ЖХМС (Способ Е): Rt 1,64 мин, m/z: 676,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,66 мин, 98,664%.

Пример 221. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(1-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

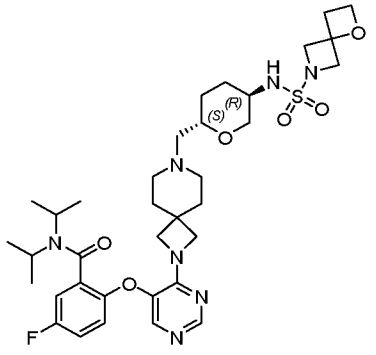


Стадия 1. 6-((1H-Имидазол-1-ил)сульфонил)-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (250 мг, 0,690 ммоль)) в ACN (5 мл), а затем (1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (103 мг, 1,035 ммоль) добавляли при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (80 мг, выход 49,8%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,34 мин, m/z: 230,0 $[M+H]^+$, 98,52%.

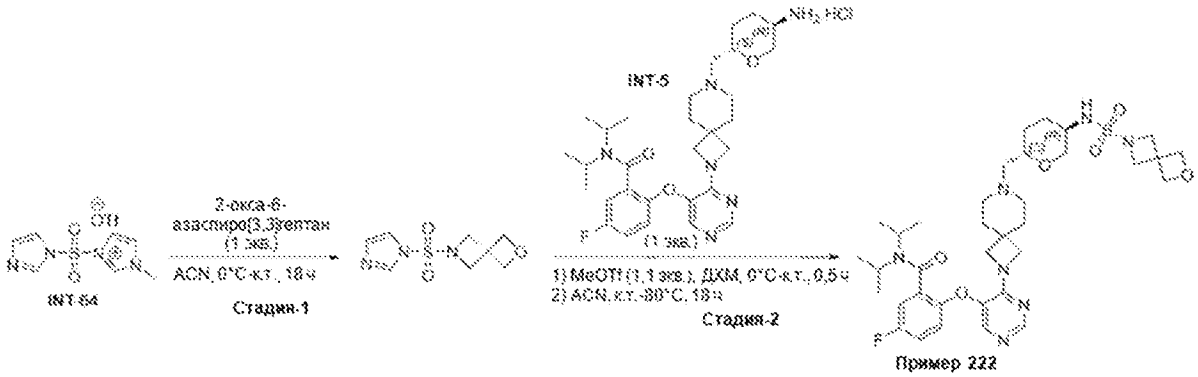
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(1-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид ***(Пример 221)***



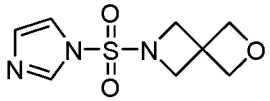
В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 6-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (80 мг, 0,349 ммоль) в ДХМ (10 мл), а затем MeOTf (0,042 мл, 0,384 ммоль) добавляли при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 30 мин, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала.

Неочищенное вещество растворяли в ACN (20 мл), затем 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (206 мг, 0,349 ммоль)) добавляли при КТ. Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (65,59 мг, выход 26,1%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,04 (дд, J = 4,2, 9,8 Гц, 1H), 4,39 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,89 (д, J = 9,8 Гц, 4H), 3,85 - 3,74 (м, 6H), 3,68 (тд, J = 6,4, 12,9 Гц, 1H), 3,56 - 3,50 (м, 1H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,83 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,31 - 2,15 (м, 5H), 1,94 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,40 (шир. с, 1H), 1,34 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,30 - 1,15 (м, 2H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,72 мин, m/z: 716,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ B): Rt 5,30 мин, 99,47%.

Пример 222. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



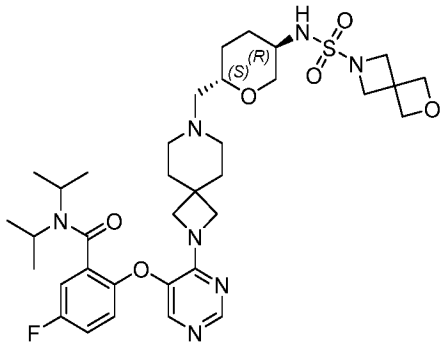
Стадия 1. 6-((1H-Имидазол-1-ил)сульфонил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (500 мг, 1,380 ммоль) в ACN (5 мл), затем добавляли 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (137 мг, 1,380 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении, а неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (200 мг, выход 57,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,21 мин, m/z: 230,1 $[M+H]^+$, 90,78%.

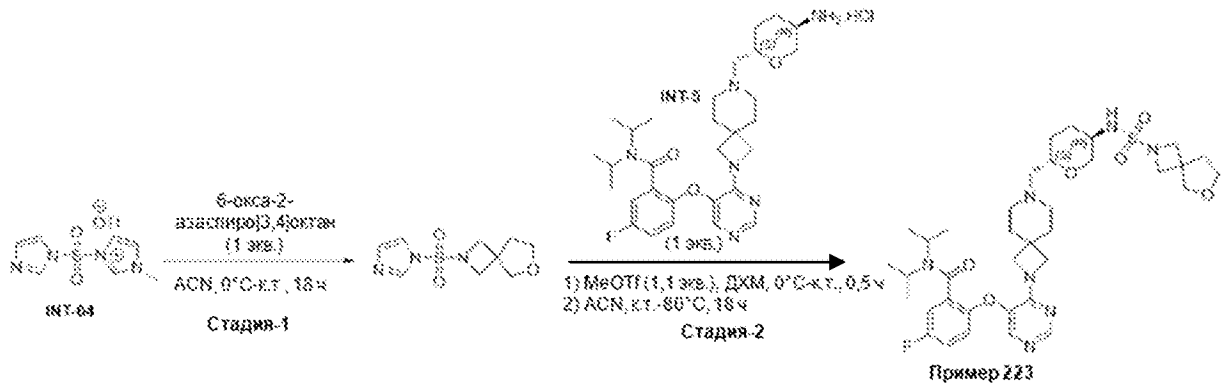
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид ***(Пример 222)***



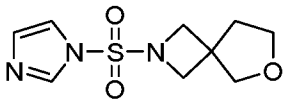
В высушенную круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 6-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (100 мг, 0,436 ммоль) в ДХМ (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли MeOTf (0,053 мл, 0,480 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 30 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении в инертной атмосфере с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток растворяли в ACN (20 мл), затем 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (258 мг, 0,436 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (66,47 мг, выход 20,51%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,31 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 4,65 (с, 4H), 3,97 - 3,73 (м, 9H), 3,73 - 3,63 (м, 1H), 3,58 - 3,46 (м, 1H), 3,08 - 2,93 (м, 2H), 2,32 - 2,22 (м, 4H), 2,21 - 2,15 (м, 1H), 1,98 - 1,87 (м, 1H), 1,78 - 1,54 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,39 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,30 - 1,14 (м, 2H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,74 мин, m/z: 716,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,12 мин, 96,34%.

Пример 223. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(6-Окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-

сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

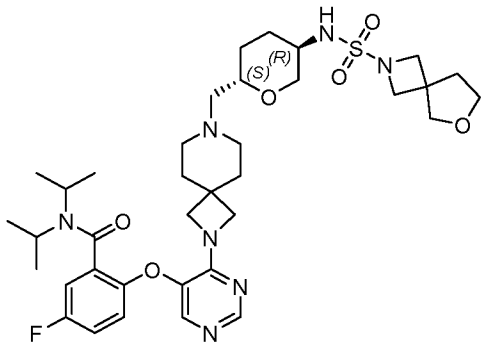


Стадия 1. 2-((1H-Имидазол-1-ил)сульфонил)-6-окса-2-азаспиро[3.4]октан



В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (500 мг, 1,38 ммоль) в ACN (5 мл), затем добавляли 6-окса-2-азаспиро[3.4]октан (156 мг, 1,38 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-6-окса-2-азаспиро[3.4]октана (88 мг, 0,362 ммоль, выход 26,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ D): Rt 1,34 мин, m/z: 244,1 $[M+H]^+$, 21,25%.

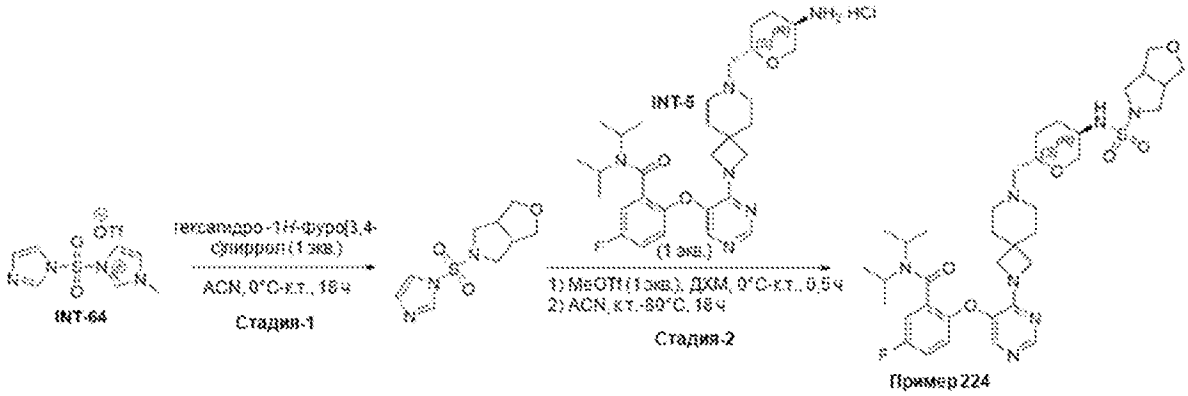
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(6-Окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид ***(Пример 223)***



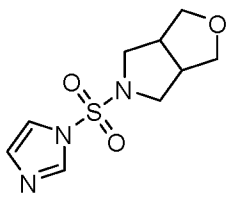
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-6-окса-2-азаспиро[3.4]октан (100 мг, 0,411 ммоль) в ДХМ (10 мл). К данному раствору MeOTf (74,2 мг, 0,452 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, а неочищенное вещество растворяли в ACN (20 мл) в атмосфере азота. К данному раствору добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (243 мг, 0,411 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (130,32 мг, выход 43,3%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,30 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,04 (дд, J = 4,3, 10,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,83 (м, 3H), 3,82 - 3,77 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,71 - 3,62 (м, 8H), 3,53 (тд, J = 6,6, 13,5 Гц, 1H), 3,13 - 3,03 (м, 1H), 3,03 - 2,95 (м, 1H), 2,28 (дд, J = 6,3, 12,9 Гц, 4H), 2,22 - 2,16 (м, 1H), 2,07 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,96 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,74 - 1,59 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,30 - 1,18 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,78 мин, m/z: 730,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ B): Rt 5,30 мин, 99,79%.

Пример 224. 5-Фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N,N-диизопропилбензамид



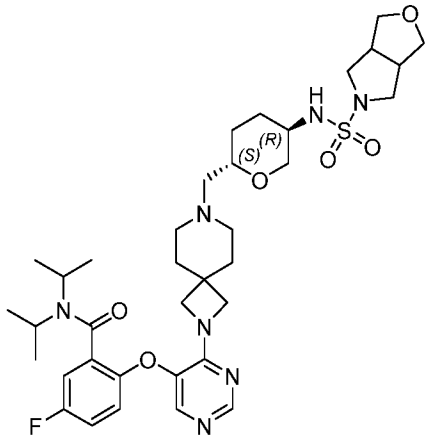
Стадия 1. 5-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол



В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (1,3 г, 3,59

ммоль) в ACN (15 мл). К данному раствору добавляли гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол (0,406 г, 3,59 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 5-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола (300 мг, выход 34,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,35 мин, m/z: 244,1 $[M+H]^+$, 31,3%.

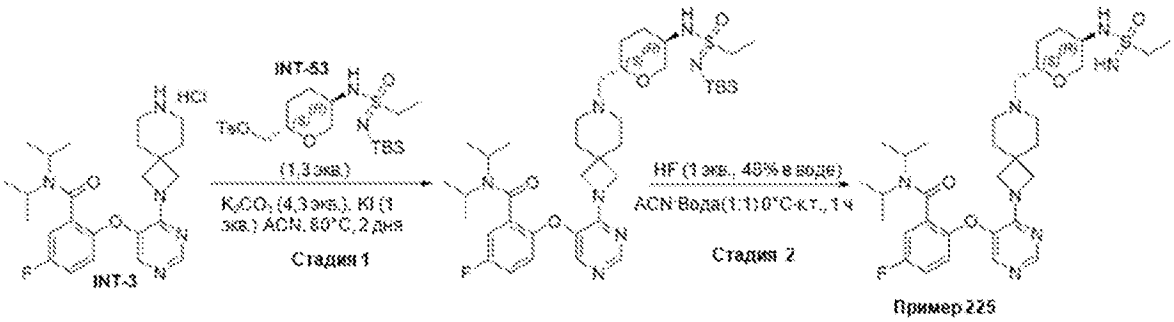
Стадия 2. 5-Фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N,N-диизопропилбензамид (Пример 224)



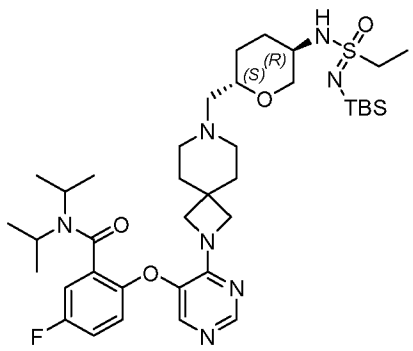
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 5-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол (160 мг, 0,658 ммоль) в ДХМ (5 мл). К данному раствору добавляли MeOTf (108 мг, 0,658 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в ACN (15 мл). К данному раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (389 мг, 0,658 ммоль) добавляли при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N,N-диизопропилбензамида (72,37 мг, выход 15,05%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 (шир. с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,04 (дд, J = 4,3, 10,1 Гц, 1H), 3,96 - 3,83 (м, 3H), 3,82 - 3,77 (м, 2H), 3,76 - 3,64 (м, 4H), 3,60 - 3,43 (м, 4H), 3,25 - 3,16 (м, 2H), 3,12 - 2,96 (м, 2H), 2,94 - 2,83 (м, 4H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 2,02 - 1,91 (м, 1H), 1,77 - 1,59 (м, 5H), 1,44 (д, J =

6,8 Гц, 3H), 1,42 - 1,37 (м, 1H), 1,35 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,28 - 1,16 (м, 1H), 1,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ F): Rt 1,83 мин, m/z: 730,9 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,29 мин, 99,86%.

Пример 225. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



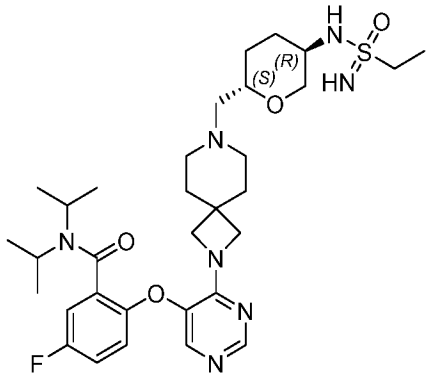
Стадия 1. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



В сухую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (253 мг, 0,530 ммоль) в ACN (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (242 мг, 1,752 ммоль), KI (67,7 мг, 0,408 ммоль) и ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (200 мг, 0,408 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 2 дней. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографии Biotage-isolera one с использованием 0-10% MeOH в ДХМ. Желаемый продукт элюировали в 6-8% MeOH в

ДХМ) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (180 мг, выход 37,2%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 2,44 мин, m/z: (761,2) $[M+H]^+$, 64,05%.

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид ***(Пример 225)***

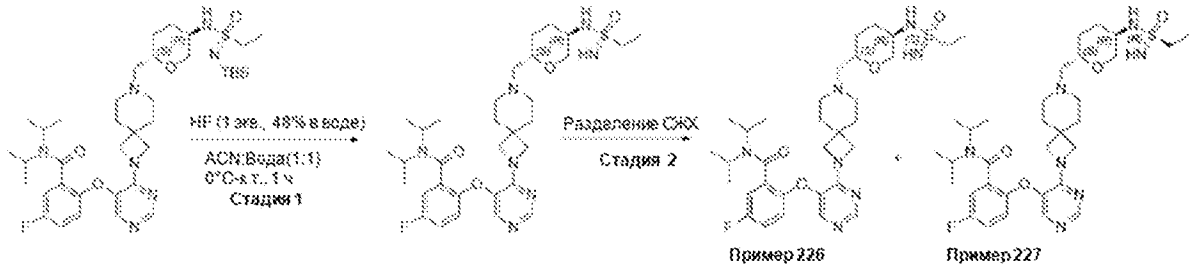


В пластиковый сосуд емкостью 50 мл в атмосфере аргона добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (170 мг, 0,224 ммоль) в ACN (1 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли HF (1 мл, 0,224 ммоль, 48% в воде). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь концентрировали, а pH доводили до 9, используя раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2 × 50 мл), а органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B), а чистые фракции лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (62 мг, выход 42,8%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,09 - 7,00 (м, 1H), 6,44 - 6,33 (м, 1H), 4,02 - 3,74 (м, 5H), 3,73 - 3,62 (м, 1H), 3,53 - 3,51 (м, 1H), 3,29 (дд, J = 4,6, 5,8 Гц, 2H), 3,20 - 3,02 (м, 1H), 3,01 - 2,84 (м, 3H), 2,32 - 2,13 (м, 5H), 1,99 - 1,84 (м, 1H), 1,75 - 1,56 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41 - 1,30 (м, 4H), 1,28 - 1,14 (м, 5H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,65 мин, m/z: (646,8) $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,65 мин, 99,64; СФХ

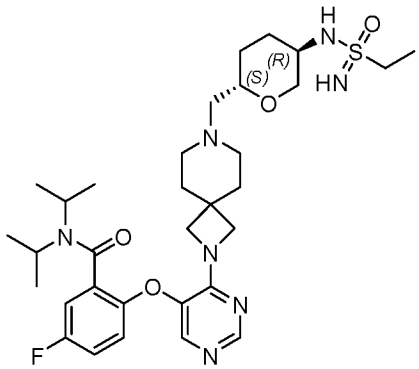
(Способ A): пик 1: Rt 2,27 мин, 55,73% и пик 2: Rt 3,62 мин 44,27%.

Пример 226. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((S)-Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид и

Пример 227. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((R)-Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



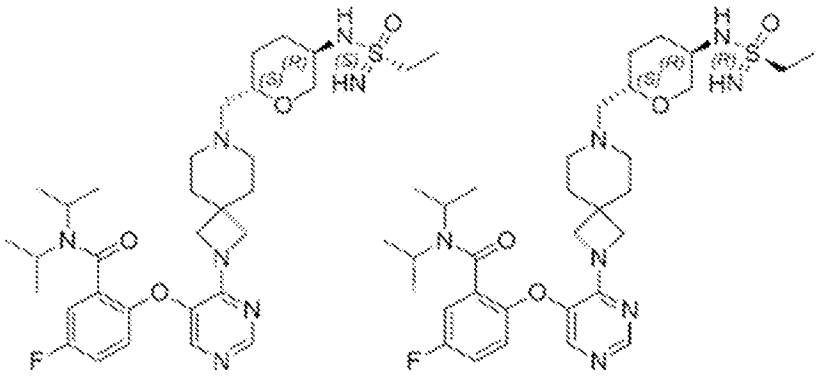
Стадия 1. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



В пластиковый сосуд емкостью 50 мл в атмосфере аргона добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (970 мг, 1,276 ммоль) в ACN (4 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли HF (4 мл, 1,276 ммоль, 48% в воде). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешиваться в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем pH доводили до 9, используя $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали нейтральным оксидом алюминия и элюируя 0-15% метанола в ДХМ (желаемый продукт элюировали в

5% метанола в ДХМ) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (550 мг) в виде твердого вещества.

Стадия 2. Вышеупомянутое рацемическое соединение очищали с помощью хиральной СФХ (Способ А). Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением отдельных энантиомеров.



Пример 226 (Изомер 1): 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((E1)-Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

Выход: 28,3%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 2H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 6,51 - 6,27 (м, 1H), 3,95 - 3,73 (м, 5H), 3,73 - 3,62 (м, 1H), 3,58 - 3,46 (м, 1H), 3,23 (с, 2H), 3,18 - 3,05 (м, 1H), 2,99 - 2,86 (м, 3H), 2,32 - 2,22 (м, 4H), 2,21 - 2,16 (м, 1H), 1,99 - 1,84 (м, 1H), 1,73 - 1,59 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 1,29 - 1,14 (м, 5H), 1,09 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,6 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ В): Rt 1,16 мин, m/z: (646,4) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,63 мин, 99,20%;

СФХ (Способ К): Rt 9,58 мин, 100%.

Пример 227 (Изомер 2): 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((E2)-Этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

Выход: 23,44%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,18 (м, 2H), 7,09 - 7,00 (м, 1H), 6,57 - 6,31 (м, 1H), 3,96 - 3,75 (м, 5H), 3,73 - 3,64 (м, 1H), 3,59 - 3,47 (м, 1H), 3,29 - 3,25 (м, 1H), 3,23 - 3,00 (м, 2H), 2,99 - 2,87 (м, 3H), 2,33 - 2,16 (м, 5H), 1,97 -

1,85 (м, 1H), 1,74 - 1,59 (м, 5H), 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (д, *J* = 6,8 Гц, 4H), 1,28 - 1,14 (м, 5H), 1,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H);

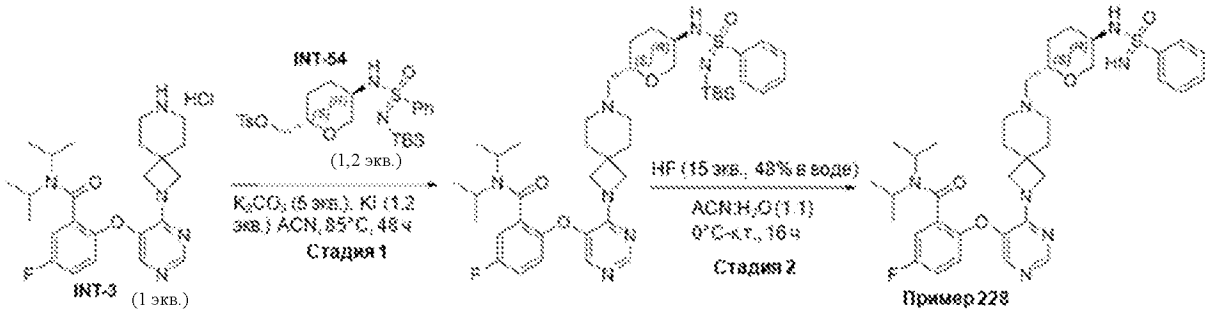
ЖХМС (Способ B): Rt 1,16 мин, m/z: (646,6) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ F): Rt 4,62 мин, 96,12%;

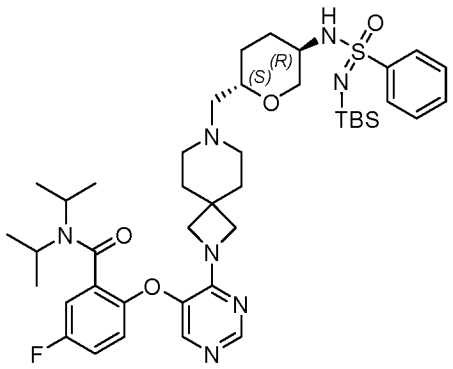
СФХ (Способ K): Rt 12,16 мин, 100%.

Примечание: абсолютную стереохимию изомеров задавали произвольно.

Пример 228. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



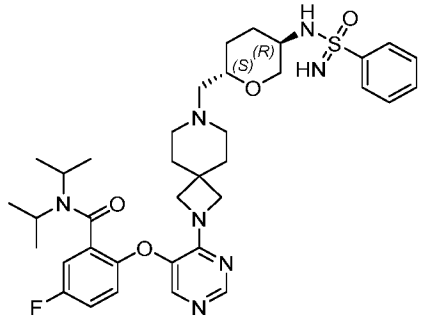
Стадия 1. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



В круглодонной колбе емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (300 мг, 0,628 ммоль) в ACN (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (434 мг, 3,14 ммоль), KI (125 мг, 0,753 ммоль) и ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (406 мг, 0,753 ммоль) при КТ, а реакционную смесь нагревали до 85 °C. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Через 48 ч реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенный органический слой промывали H_2O (2 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного соединения (0,4 г). Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-7% метанола в ДХМ. Фракции продукта концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро [3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (250 мг, выход 49,3%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 2,67 мин, m/z: 809,4 $[M+H]^+$, 90,48%.

Стадия 2. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 228)***

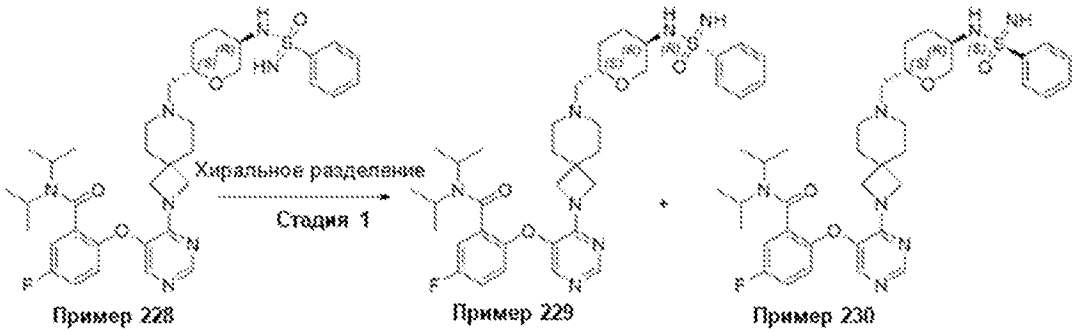


В пластиковый сосуд емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (250 мг, 0,309 ммоль) в ACN (5 мл) и воде (5 мл) при 0 °C. К данной реакционной смеси добавляли HF (0,080 мл, 4,64 ммоль, 48% в воде) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл), затем доводили pH до 7 с помощью твердого вещества $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ E), а чистые фракции лиофилизировали с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (97 мг, выход 44,9%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,92 - 7,83 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,59 - 7,48 (м, 3H), 7,29 - 7,17 (м, 2H), 7,03 (дд, J = 4,3, 10,1 Гц, 1H), 6,97 (шир. с, 1H), 4,27 - 4,15 (м, 1H), 3,94 - 3,73 (м, 4H), 3,73 - 3,64 (м, 1H), 3,62 - 3,46 (м, 2H), 3,27 - 3,15 (м, 1H), 3,31 - 3,14 (м, 1H), 3,04 - 2,81 (м, 2H), 2,32 - 2,08 (м, 5H), 1,73 - 1,48 (м, 6H), 1,43 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,38 - 1,21 (м, 4H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (Способ

E): Rt 1,71 мин, m/z: 694,5 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,25 мин, 99,48%.

Пример 229 (Изомер 1). 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((R)-фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид и

Пример 230 (Изомер 2). 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((S)-фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



Стадия 1. Вышеупомянутое рацемическое соединение (90 мг) (Пример 228) очищали хиральной СФХ (Способ B). Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением отдельных энантиомеров.

Пример 229 (Изомер 1). 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((E1)-фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

Выход: 23,72%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 1,5, 7,9 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,60 - 7,49 (м, 3H), 7,26 - 7,18 (м, 2H), 7,08 - 6,91 (м, 2H), 4,31 - 4,09 (м, 1H), 3,96 - 3,73 (м, 4H), 3,73 - 3,63 (м, 1H), 3,60 - 3,46 (м, 2H), 3,28 - 3,14 (м, 2H), 3,03 - 2,85 (м, 2H), 2,31 - 2,07 (м, 6H), 1,72 - 1,51 (м, 5H), 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,30 - 1,23 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 0,99 (д, J = 6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (Способ C): Rt 1,33 мин, m/z: (694,3) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ B): Rt 2,67 мин, 99,58%;

СФХ (Способ L): Rt 1,92 мин, 100%.

Пример 230 (Изомер 2). 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((E2)-фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

Выход: 15,58%;

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,89 (дд, J = 1,4, 7,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,48 (м, 3H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 7,09 (с, 2H), 4,31 - 4,05 (м, 1H), 3,99 - 3,73

(м, 4H), 3,73 - 3,62 (м, 1H), 3,62 - 3,47 (м, 2H), 3,27 - 3,12 (м, 2H), 3,05 - 2,81 (м, 2H), 2,32 - 2,03 (м, 5H), 1,76 - 1,48 (м, 6H), 1,43 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,37 - 1,24 (м, 4H), 1,16 - 1,03 (м, 4H), 0,99 (д, J = 6,6 Гц, 3H);

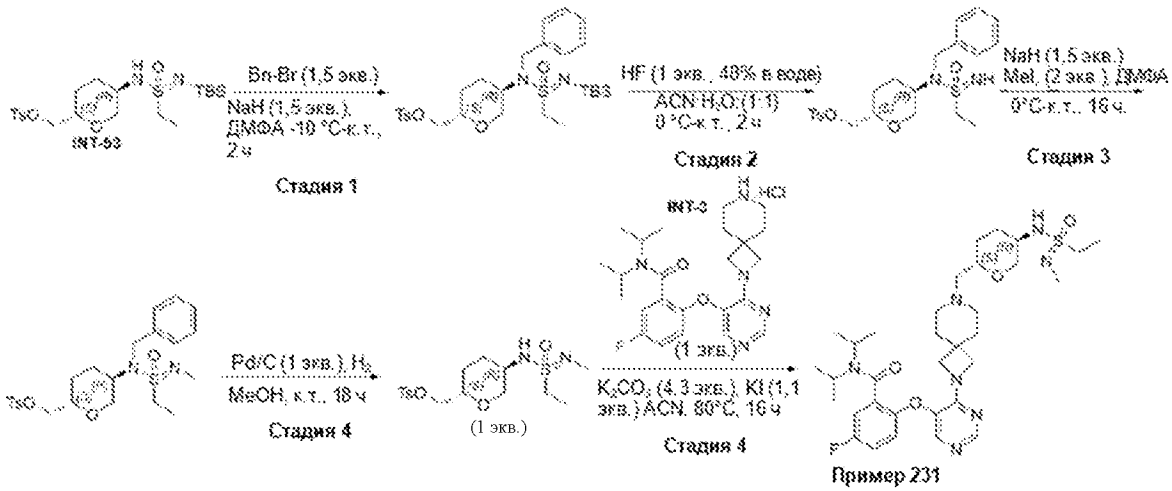
ЖХМС (Способ A): Rt 1,33 мин, m/z: (694,4) $[M+H]^+$;

ВЭЖХ (Способ F): Rt 2,59 мин, 98,26%;

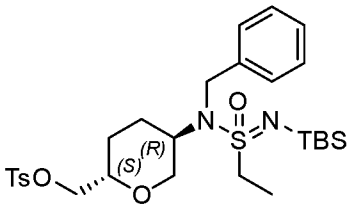
СФХ (Способ L): Rt 2,46 мин, 99,11%.

Примечание: абсолютную стереохимию изомеров задавали произвольно.

Пример 231. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



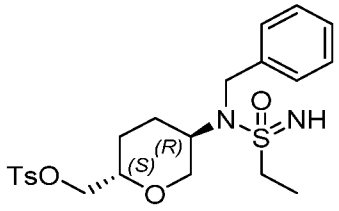
Стадия 1. ((2S,5R)-5-(N-Бензил-N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (1 г, 2,038 ммоль) добавляли в ДМФА (20 мл). К данной реакционной смеси добавляли NaH (0,122 г, 3,06 ммоль) при -10 °С, а реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К данной смеси добавляли бензилбромид (0,363 мл, 3,06 ммоль) по каплям при КТ. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл). Объединенный органический слой

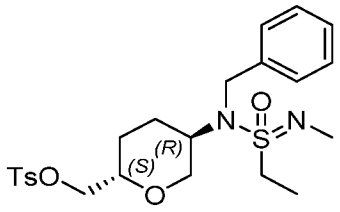
сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 30% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (700 мг, выход 59,0%) в виде жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,77 - 7,70 (м, 2H), 7,51 - 7,42 (м, 2H), 7,39 - 7,29 (м, 4H), 7,28 - 7,22 (м, 1H), 4,57 - 4,42 (м, 1H), 4,39 - 4,14 (м, 1H), 3,97 - 3,90 (м, 1H), 3,90 - 3,81 (м, 1H), 3,81 - 3,68 (м, 1H), 3,66 - 3,44 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 3,10 - 2,83 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,90 - 1,51 (м, 3H), 1,36 - 1,22 (м, 1H), 1,20 - 1,15 (м, 3H), 0,86 (д, J = 8,50 Гц, 9H), 0,07 (д, J = 5,50 Гц, 3H), 0,02 (д, J = 6,88 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,80 мин, m/z: 581,8 $[M+H]^+$; 98,52%.

Стадия 2. ((2S,5R)-5-(N-Бензилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат



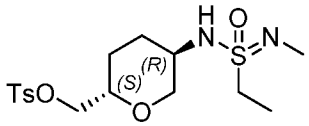
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере аргона добавляли ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-(трет-бутилдиметилсилил)этилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (700 мг, 1,20 ммоль) в ACN (4 мл) и воде (4 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли HF (249 мг, 1,205 ммоль, 48% в воде). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешиваться в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а pH доводили до 9, используя водн. $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N-бензилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (500 мг, выход 85%) в виде жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,77 - 7,71 (м, 2H), 7,50 - 7,43 (м, 2H), 7,41 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,21 (м, 3H), 4,53 - 4,47 (м, 1H), 4,32 - 4,19 (м, 1H), 3,96 - 3,90 (м, 1H), 3,87 - 3,81 (м, 2H), 3,79 - 3,66 (м, 1H), 3,65 - 3,54 (м, 1H), 3,29 - 3,23 (м, 1H), 3,02 - 2,88 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,89 - 1,79 (м, 1H), 1,68 - 1,51 (м, 2H), 1,40 - 1,23 (м, 1H), 1,19 (т, J = 7,32 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 2,09 мин, m/z: 467,2 $[M+H]^+$, 95,13%.

Стадия 3. ((2S,5R)-5-(N-Бензил-N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли ((2S,5R)-5-(N-бензилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (500 мг, 1,072 ммоль) в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли NaH (64,3 мг, 1,607 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К данной реакционной смеси добавляли MeI (0,134 мл, 2,143 ммоль), а реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (60% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (500 мг, выход 91%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 2,14 мин, m/z: 481,2 $[M+H]^+$; 93,59%.

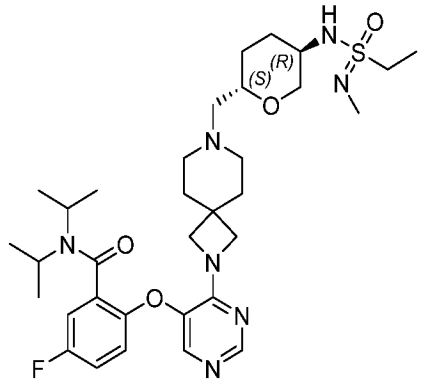
Стадия 4. ((2S,5R)-5-(N'-Метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (470 мг, 0,978 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин, затем добавляли Pd-C (520 мг, 0,489 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч в атмосфере водорода (давление баллона). За ходом реакции следили с помощью ТСХ (60% EtOAc в гексане). Исходный материал не израсходовался, поэтому добавляли дополнительную порцию Pd-C (520 мг, 0,489 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение еще 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит®, а отфильтрованный слой промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного ((2S,5R)-5-(N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (255 мг, выход 65,2%). ЖХМС (Способ B): Rt 1,51 мин, m/z: 391,4 $[M+H]^+$; 97,64%.

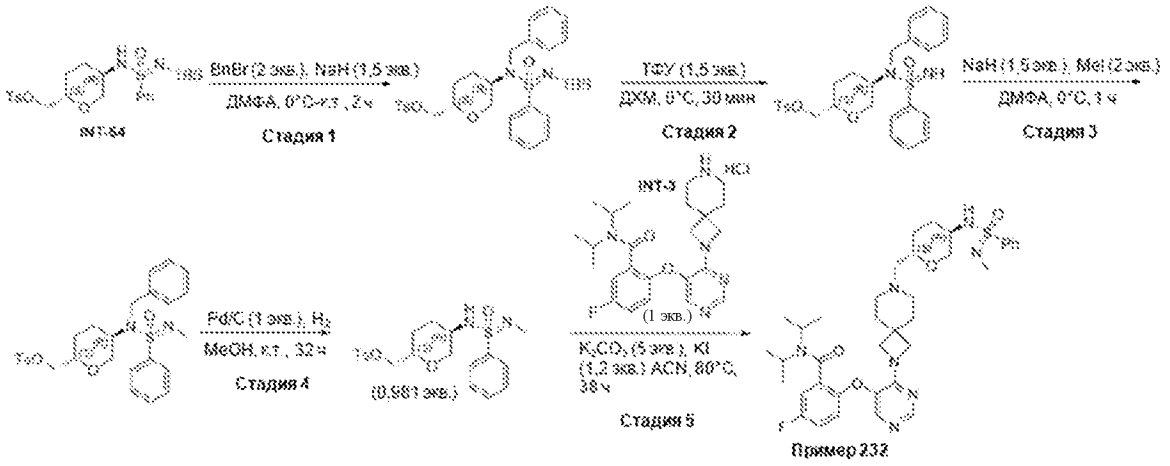
Стадия 5. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 231)***



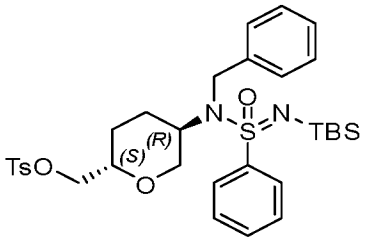
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (300 мг, 0,628 ммоль) в ACN (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (373 мг, 2,70 ммоль), KI (115 мг, 0,690 ммоль) и ((2S,5R)-5-(N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (245 мг, 0,628 ммоль) при КТ. Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь гасили водой (50 мл), а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C), а чистые фракции лиофилизировали с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилэтилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (100 мг, выход 24,06%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,29 - 7,17 (м, 2H), 7,13 - 7,00 (м, 1H), 6,10 (шир. с, 1H), 3,97 - 3,75 (м, 4H), 3,75 - 3,60 (м, 2H), 3,59 - 3,47 (м, 1H), 3,19 - 3,05 (м, 1H), 3,02 - 2,83 (м, 4H), 2,32 - 2,14 (м, 5H), 1,93 - 1,78 (м, 1H), 1,76 - 1,55 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 1,25 - 1,06 (м, 7H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H) (3 протона сливаются с пиками растворителя); ЖХМС (Способ E): Rt 1,58 мин, m/z: 660,9 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,81 мин, 99,62%.

Пример 232. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



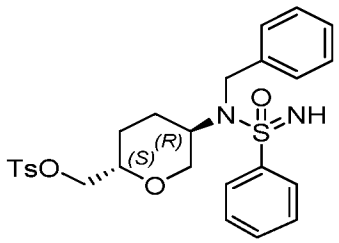
Стадия 1. ((2S,5R)-5-(N-Бензил-N'-(трет-бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (0,167 г, 4,18 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0 °C. К данному раствору добавляли ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (1,5 г, 2,78 ммоль) в ДМФА (7 мл), а реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. К данной реакционной смеси добавляли бензилбромид (0,661 мл, 5,57 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенный органический слой промывали ледяной водой (2 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2,1 г). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 17% EtOAc в гексане в виде элюента. Фракции продукта концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-(трет-бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (1,4 г, выход 78%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,86 - 7,77 (м, 2H), 7,74 - 7,69 (м, 2H), 7,63 - 7,54 (м, 3H), 7,47 - 7,40 (м, 2H), 7,39 - 7,29 (м, 4H), 7,27 - 7,20 (м, 1H), 4,71- 4. 44 (м, 1H), 4,36 - 4,25 (м, 1H), 3,90 -

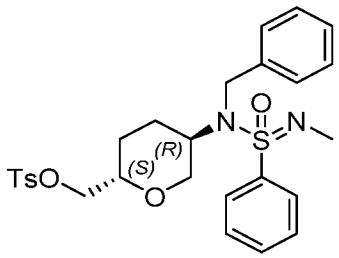
3,84 (м, 1H), 3,83 - 3,75 (м, 1H), 3,70 - 3,60 (м, 1H), 3,32 - 3,24 (м, 1H), 3,15 - 3,18 (м, 1H), 2,92 - 2,76 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,54 - 1,32 (м, 2H), 1,54 - 1,26 (м, 1H), 1,14 - 1,01 (м, 1H), 0,82 (д, J = 5,13 Гц, 9H), -0,02 (д, J = 6,00 Гц, 3H), -0,04 (д, J = 1,88 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,84 мин, m/z: 629,3 $[M+H]^+$, 97,87%.

Стадия 2. ((2S,5R)-5-(N-Бензилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-(трет-бутилдиметилсилил)фенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (1,3 г, 2,067 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и медленно добавляли трифторуксусную кислоту (0,239 мл, 3,10 ммоль) в ДХМ (2,00 мл). Реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N-бензилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (1 г, выход 87%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,93 - 7,87 (м, 2H), 7,72 (д, J = 8,25 Гц, 2H), 7,66 - 7,53 (м, 3H), 7,45 (д, J = 8,00 Гц, 2H), 7,42 - 7,22 (м, 5H), 4,61 - 4,49 (м, 1H), 4,28 - 4,09 (м, 1H), 3,94 - 3,76 (м, 3H), 3,22 - 3,13 (м, 2H), 2,88 - 2,70 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,52 - 1,37 (м, 3H), 1,24 - 1,08 (м, 2H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,14 мин, m/z: 515,2 $[M+H]^+$, 93,02%.

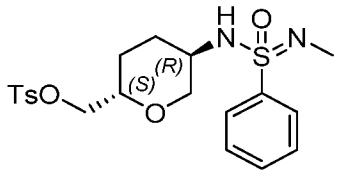
Стадия 3. ((2S,5R)-5-(N-Бензил-N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли NaH (0,117 г, 2,91 ммоль) в ДМФА (15 мл) при 0 °C. К данному раствору добавляли ((2S,5R)-5-(N-бензилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-

метилбензолсульфонат (1 г, 1,943 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. К данной реакционной смеси добавляли MeI (0,242 мл, 3,89 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали H_2O (2 x 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,1 г). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% EtOAc в гексане в виде элюента. Фракции продукта концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,7 г, выход 66,4%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,95 - 7,90 (м, 2H), 7,73 (д, J = 8,25 Гц, 2H), 7,68 - 7,55 (м, 3H), 7,45 (д, J = 8,38 Гц, 2H), 7,39 - 7,21 (м, 5H), 4,66 - 4,03 (м, 2H), 3,97 - 3,76 (м, 2H), 3,69 - 3,56 (м, 1H), 3,27 - 3,20 (м, 1H), 3,14 - 2,79 (м, 2H), 2,74 (д, J = 6,13 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,64 - 1,36 (м, 3H), 1,28 - 1,07 (м, 1H); ЖХМС (Способ E): Rt 2,28 мин, m/z: 529,4 $[M+H]^+$, 97,38%.

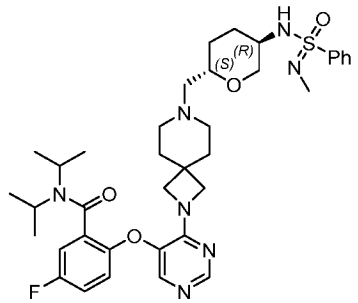
Стадия 4. ((2S,5R)-5-(N'-Метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли ((2S,5R)-5-(N-бензил-N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (700 мг, 1,324 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин, а затем добавляли Pd/C (1409 мг, 1,324 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при КТ под давлением водородного баллона в течение 16 ч. ЖХМС показала образование 18% продукта и 80% исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через целит®, а фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала (650 мг). Неочищенное вещество растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли свежий Pd/C (1409 мг, 1,324 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ под давлением водородного баллона в течение еще 16 ч. ЖХМС показала образование 38% продукта и 50% исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через целит®, а фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (50 мл).

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (550 мг). Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc в гексане в виде элюента. Фракции продукта концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (180 мг, выход 30,4%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 - 7,83 (м, 4H), 7,52 - 7,62 (м, 3H), 7,49 (д, J = 8,50 Гц, 2H), 6,72 (шир. с, 1H), 3,96 - 4,01 (м, 1H), 3,84 - 3,92 (м, 1H), 3,63 - 3,82 (м, 1H), 3,38 - 3,47 (м, 1H), 3,27 - 3,10 (м, 1H), 2,97 - 3,10 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,35 (шир. с, 3H), 1,34 - 1,57 (м, 3H), 1,20 - 1,28 (м, 1H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,96 мин, m/z: (439,4) $[M+H]^+$, 98,16%.

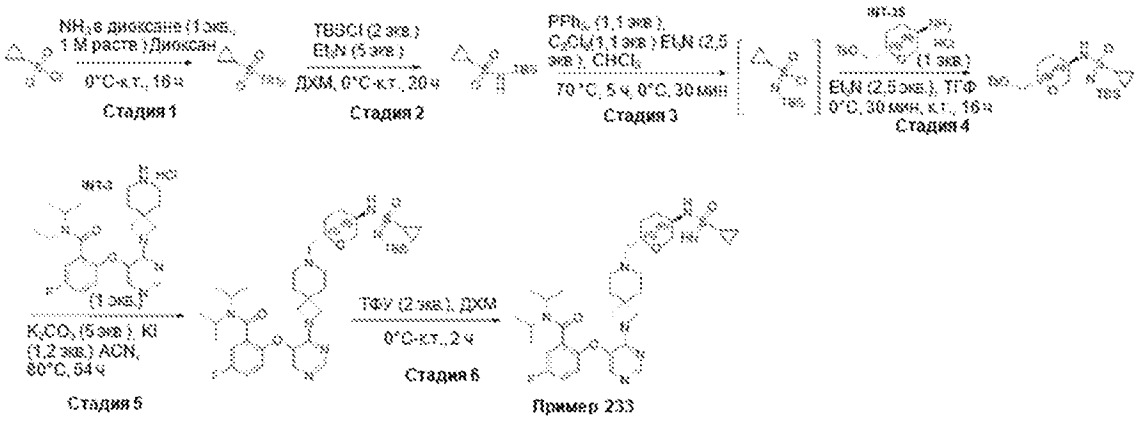
Стадия 5. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 232)***



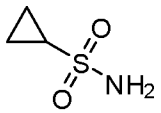
В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (200 мг, 0,418 ммоль) в ACN (10 мл) при КТ. К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (289 мг, 2,092 ммоль), KI (83 мг, 0,502 ммоль) и ((2S,5R)-5-(N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (180 мг, 0,410 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 38 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C), а чистые фракции лиофилизировали с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-метилфенилсульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (70 мг, выход 22,91%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,82 (шир. д, J = 6,0 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,62 - 7,52 (м, 3H), 7,28 - 7,19 (м, 2H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 6,70 (шир. с, 1H), 3,95

- 3,76 (м, 4H), 3,75 - 3,61 (м, 2H), 3,59 - 3,47 (м, 1H), 3,24 - 2,97 (м, 3H), 2,38 - 2,14 (м, 10H), 2,02 - 1,85 (м, 1H), 1,81 - 1,57 (м, 5H), 1,44 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,35 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,27 - 1,16 (м, 1H), 1,09 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 1,00 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 2,75 мин, m/z: 708,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ G): Rt 3,207 мин, 96,96%.

Пример 233. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

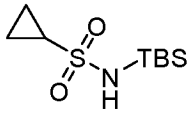


Стадия 1: Циклопропансульфонамид



В высушенную круглодонную колбу емкостью 500 мл в атмосфере азота добавляли аммиаком в диоксане (71,1 мл, 71,1 ммоль, 1,0 М) с последующим добавлением по каплям раствора циклопропансульфонилхлорида (10 г, 71,1 ммоль) в диоксане (100 мл) при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 20 мин, затем оставляли нагреваться до КТ и перемешиваться в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного циклопропансульфонамида (7,5 г, выход 85%) в виде твердого вещества. Данный неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС ELSD (Способ E): Rt 0,386 мин, m/z: 120,1 $(M-H)^-$, 97,53%.

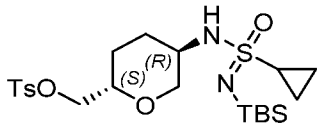
Стадия 2. N-(трет-Бутилдиметилсилил)циклопропансульфонамид



К перемешиваемому раствору циклопропансульфонамида (7,5 г, 61,9 ммоль) в ДХМ

(200 мл) добавляли Et_3N (43,1 мл, 310 ммоль) при 0 °C. К данной реакционной смеси по каплям добавляли TBDMS-Cl (21,45 мл, 124 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °C, а реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией Biotage-isolera one, используя EtOAc в качестве элюента. Желаемый продукт элюировали в 21% EtOAc в гексане. Фракции продукта концентрировали при пониженном давлении с получением N-(трет-бутилдиметилсилил)циклопропансульфонамида (5,2 г, выход 22,38%) в виде твердого вещества. ЖХМС ELSD (Способ E): Rt 1,96 мин, m/z: (236,1) $[M+H]^+$; 62,72%.

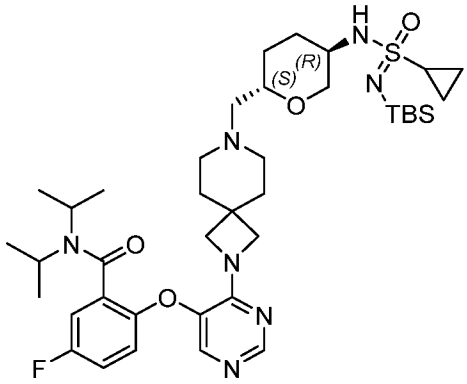
Стадия 3 и 4. ((2S,5R)-5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В высушенную круглодонную колбу емкостью 250 мл в атмосфере аргона добавляли трифенилфосфин (1,226 г, 4,67 ммоль) и гексахлорэтан (1,106 г, 4,67 ммоль) в хлороформе (25 мл). Реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 5 ч. Наблюдали образование белой суспензии. Реакционную смесь охлаждали до КТ, затем Et_3N (2,96 мл, 21,24 ммоль) добавляли, а реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Наблюдали образование желтой суспензии. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли N-(трет-бутилдиметилсилил)циклопропансульфонамид (1,0 г, 4,25 ммоль) в хлороформе (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К данной реакционной смеси по каплям добавляли ((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната гидрохлорид (1,367 г, 4,25 ммоль) и Et_3N (2,96 мл, 21,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (40% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия, и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией Biotage-isolera one, элюируя

EtOAc в гексане. Желаемый продукт элюировали в 32% EtOAc в гексане. Фракции продукта концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (650 мг, выход 9,41%)) в виде смолистого твердого вещества. ЖХМС ELSD (Способ E): Rt 2,53 мин, m/z: (503,3) $[M+H]^+$; 30,93%.

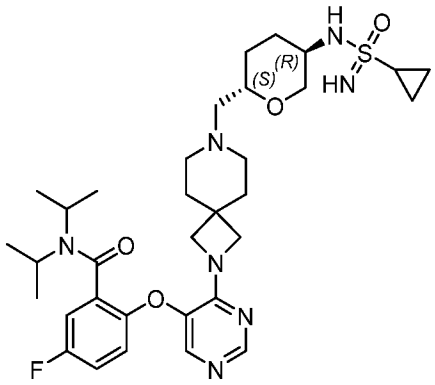
Стадия 5. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-Бутилдиметилсилил)циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорид (600 мг, 1,255 ммоль) в ACN (25 мл). К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (867 мг, 6,28 ммоль), KI (250 мг, 1,506 ммоль) и ((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (631 мг, 1,255 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Исходные материалы израсходовались не полностью. Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение еще 40 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 6% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)циклопропан сульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (320 мг, выход 27,4%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 2,51 мин, m/z: 773,0 $[M+H]^+$; 82,88%.

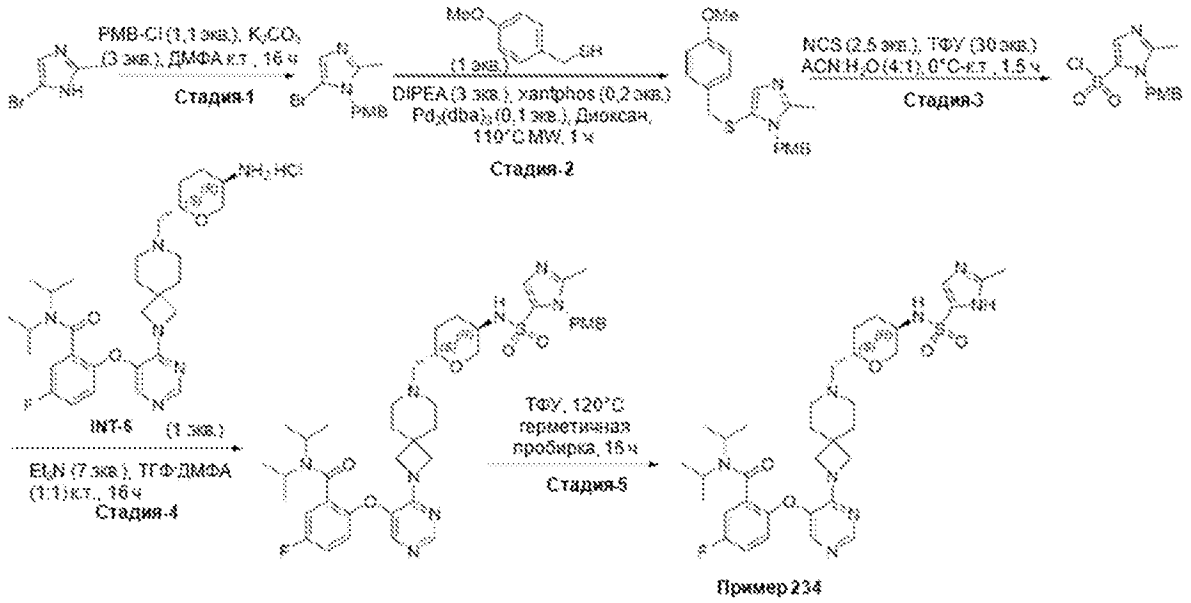
Стадия 6. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-

*диизопропилбензамид (**Пример 233**)*

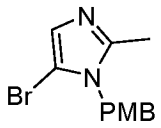


В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(N'-(трет-бутилдиметилсилил)циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (200 мг, 0,259 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C. К данному раствору добавляли ТФУ (0,040 мл, 0,518 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) при 0 °C, а реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A), а чистые фракции лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфоноамидимидамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (95 мг, выход 53,7%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 - 7,18 (м, 2H), 7,09 - 6,98 (м, 1H), 6,40 (шир. с, 1H), 4,02 - 3,76 (м, 5H), 3,74 - 3,63 (м, 1H), 3,59 - 3,38 (м, 2H), 3,31 - 3,04 (м, 3H), 3,04 - 2,91 (м, 1H), 2,48 - 2,41 (м, 1H), 2,33 - 2,15 (м, 5H), 2,05 - 1,88 (м, 1H), 1,67 - 1,65 (м, 5H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 6,6 Гц, 4H), 1,28 - 1,16 (м, 1H), 1,09 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,95 - 0,78 (м, 4H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,13 мин, m/z: 658,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ K): Rt 3,09 мин, 95,45%.

Пример 234. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-1H-имидазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид

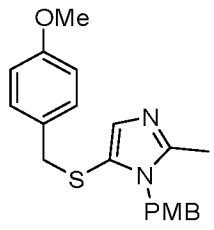


Стадия 1. 5-Бром-1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазол



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метил-1Н-имидазола (0,7 г, 4,35 ммоль) в ДМФА (10 мл), K_2CO_3 (1,803 г, 13,04 ммоль) добавляли при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К данной реакционной смеси добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (0,749 г, 4,78 ммоль) при 0 °С, затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (2 г). Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 22% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 5-бром-1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазола (1 г, выход 77%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,06 (д, J = 8,76 Гц, 2Н), 6,90 (д, J = 8,63 Гц, 2Н), 6,77 (с, 1Н), 4,95 (с, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 2,36 (с, 3Н); ЖХМС (Способ В): Rt 1,38 мин, 282,2 $[M+H]^+$.

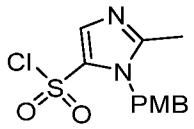
Стадия 2. 1-(4-Метоксибензил)-5-((4-метоксибензил)тио)-2-метил-1Н-имидазол



В микроволновую пробирку добавляли 5-бром-1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-

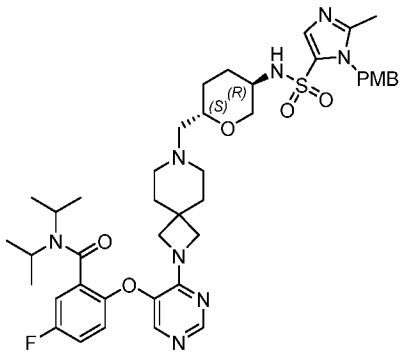
имидазол (0,547 г, 1,945 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), а раствор продували газообразным азотом в течение 15 мин. К данному раствору добавляли (4-метоксифенил)метантиол (0,3 г, 1,945 ммоль), DIPEA (1,048 мл, 5,84 ммоль), Xantphos (0,225 г, 0,389 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,178 г, 0,195 ммоль), а смесь продували газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через целит®. Фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением 1-(4-метоксибензил)-5-((4-метоксибензил)тио)-2-метил-1Н-имидазола (0,24 г, выход 29,6%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 - 7,07 (м, 2Н), 6,98 - 6,72 (м, 6Н), 6,68 - 6,51 (м, 1Н), 4,93 - 4,83 (м, 2Н), 3,96 - 4,07 (м, 2Н), 3,88 - 3,71 (м, 6Н), 2,43 - 2,33 (м, 3Н); ЖХМС (Способ А): Rt 1,96 мин, m/z: 355,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 1-(4-Метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазол-5-сульфонилхлорид



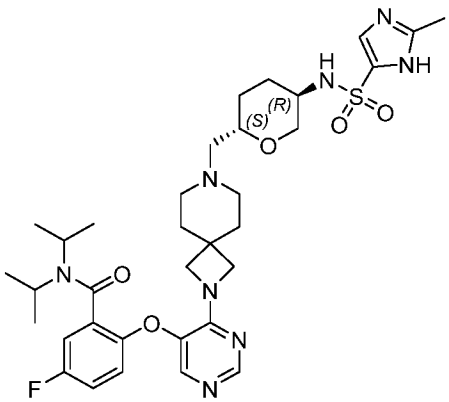
К перемешиваемому раствору 1-(4-метоксибензил)-5-((4-метоксибензил)тио)-2-метил-1Н-имидазола (1,5 г, 4,23 ммоль) в ACN (30 мл):воде (6,67 мл) добавляли ТФУ (9,71 мл, 127 ммоль) и N-хлорсукцинимид (1,413 г, 10,58 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 х 150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 40-50% EtOAc и гексан в виде элюента, с получением 1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазол-5-сульфонилхлорида (0,74 г, выход 51,2%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,50 (м, 1Н), 7,15 - 7,11 (м, 2Н), 6,98 - 6,94 (м, 2Н), 5,06 - 5,01 (м, 2Н), 3,87 - 3,84 (м, 3Н), 2,54 - 2,46 (м, 3Н); ЖХМС (Способ В): Rt 1,76 мин, m/z: 301,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2Н-тиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



К перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида гидрохлорида (1 г, 1,692 ммоль) в сухом ТГФ:ДМФА (1:1) (15 мл) добавляли Et_3N (1,179 мл, 8,46 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 5 мин. К данной смеси по каплям добавляли 1-(4-метоксибензил)-2-метил-1H-имидазол-5-сульфонилхлорид (0,458 г, 1,522 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 16 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Объединенный органический экстракт промывали NH_4Cl (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 5% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-(4-метоксибензил)-2-метил-1H-имидазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (0,85 г, выход 47,9%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,95 мин, m/z: 817,2 $[M-H]^-$.

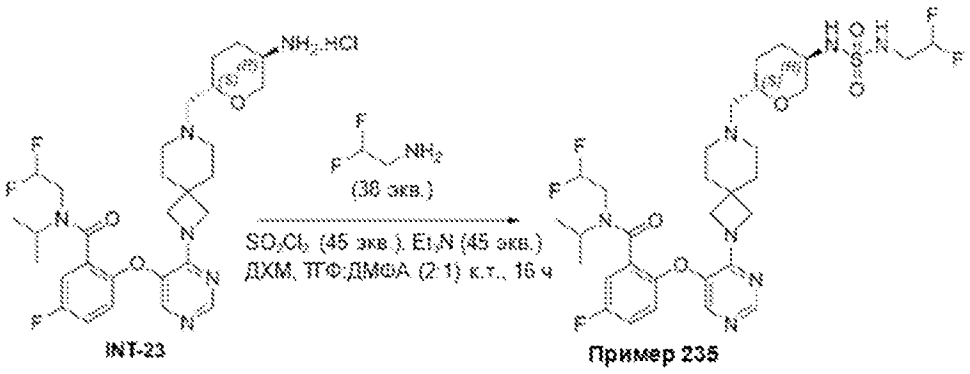
Стадия 5. 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-1H-имидазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 234)***



В герметично закрывающуюся пробирку емкостью 100 мл добавляли 5-фтор-N,N-

диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((1-(4-метоксибензил)-2-метил-1H-имидазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид (0,2 г, 0,244 ммоль) в ТФУ (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили солевым раствором (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) и лиофилизировали с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((2-метил-1H-имидазол)-5-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (0,085 г, выход 48,3%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,35 (шир. с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,53 - 7,39 (м, 1H), 7,29 - 7,18 (м, 2H), 7,10 - 6,99 (м, 1H), 3,92 - 3,76 (м, 3H), 3,73 - 3,62 (м, 2H), 3,52-3,32 (м, 1H), 3,27 - 3,23 (м, 1H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 3,04 - 2,91 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,27 - 2,12 (м, 2H), 1,79 - 1,70 (м, 1H), 1,68 - 1,58 (м, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,34 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,10 - 1,08 (м, 6H), 0,99 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,88 (д, J = 2,0 Гц, 2H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,58 мин, m/z: 697,7 $[M-H]^-$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,73 мин, 97,49%.

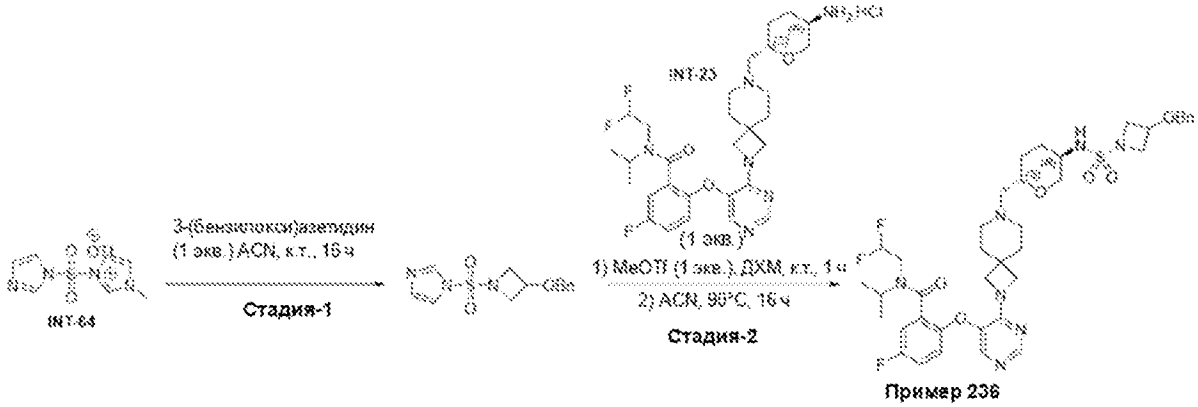
Пример 235. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2,2-дифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



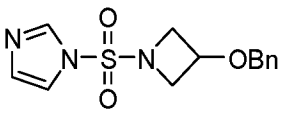
В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли сульфурилхлорид (0,602 мл, 7,40 ммоль) в ДХМ (10 мл). К данному раствору добавляли 2,2-дифторэтан-1-амин (500 мг, 6,17 ммоль) и Et_3N (1,032 мл, 7,40 ммоль) при -10 °C. К данной реакционной смеси добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид (100 мг, 0,163 ммоль) в ДМФА:ТГФ (1:2) (15 мл). К данной реакционной смеси добавляли Et_3N (8,60 мл, 61,7 ммоль), а реакционную

смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением N-(2,2-дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2,2-дифторэтил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (85 мг, выход 1,91%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,28 - 7,24 (м, 1H), 7,35 - 7,26 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, J = 7,1 Гц, 1H), 7,03 - 7,00 (м, 1H), 6,37 - 5,84 (м, 2H), 3,97 - 3,59 (м, 8H), 3,31 - 3,26 (м, 3H), 3,09 - 2,94 (м, 2H), 2,32 - 2,13 (м, 5H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 5H), 1,44 - 1,29 (м, 1H), 1,26 - 1,14 (м, 2H), 1,11 - 1,05 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,88 мин, m/z: 720,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,38 мин, 99,69%.

Пример 236. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-(Бензилокси)азетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



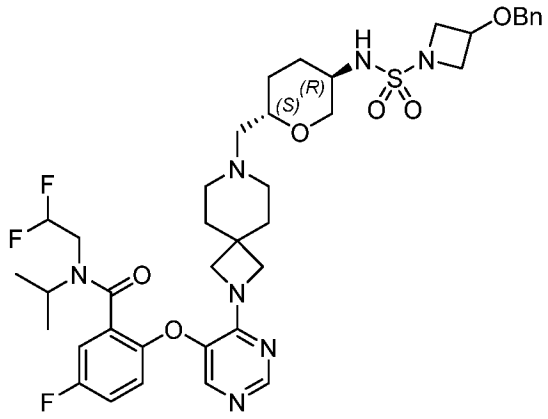
Стадия 1. 1-((3-(Бензилокси)азетидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол



К перемешиваемому раствору 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (3,0 г, 9,19 ммоль) в ACN (35 мл) при 0 °C в атмосфере азота добавляли 3-(бензилокси)азетидин (1,5 г, 9,19 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-((3-(бензилокси)азетидин-1-

ил)сульфонил)-1H-имидазола (800 мг, выход 14,82%). ЖХМС (Способ A): Rt 1,71 мин, m/z: 294,2 $[M+H]^+$.

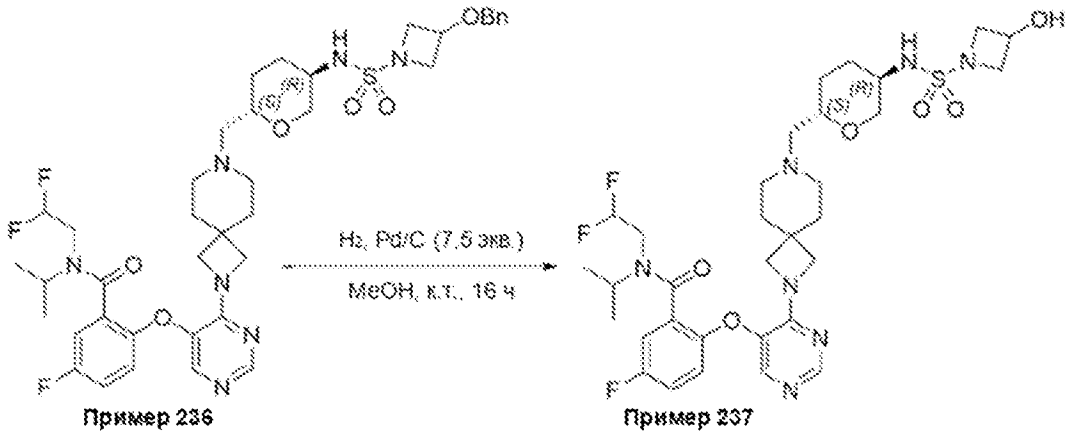
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-(Бензилокси)азетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 236)***



К перемешиваемому раствору 1-((3-(бензилокси)азетидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазола (100 мг, 0,341 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метилтрифторметансульфонат (0,037 мл, 0,341 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-((3-(бензилокси)азетидин-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (160 мг, выход 99,2%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Данное неочищенное соединение (159 мг, 0,347 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (200 мг, 0,347 ммоль) в ACN (10 мл) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH в ДХМ в виде элюента , с получением частично очищенного материала (220 мг, 63,7%). 40 мг данного материала дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-(бензилокси)азетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (8,85 мг, выход 6,31%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,42 - 7,24 (м, 8H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,38 - 6,03 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,36 - 4,26 (м, 1H), 3,93 - 3,63 (м, 10H), 3,56 (дд, J = 5,4, 8,2 Гц, 2H), 3,32 - 3,21 (м, 2H), 3,12 - 2,93

(м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 4H), 2,01 - 1,91 (м, 1H), 1,69-1,61 (м, 5H), 1,44 - 1,30 (м, 1H), 1,29 - 1,15 (м, 2H), 1,10 (дд, J = 6,8, 3H), 1,06 (д, J = 6,8, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,62 мин, m/z: 802,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 6,22 мин, 99,84%.

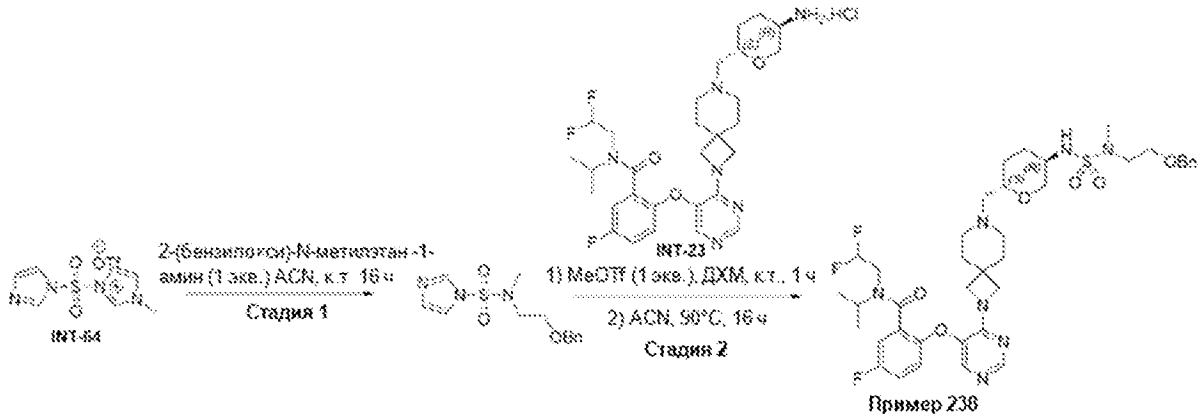
Пример 237. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-гидроксиазетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид



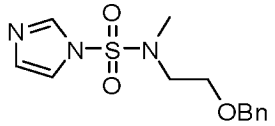
К раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-(бензилокси)азетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (150 мг, 0,187 ммоль) в MeOH (10 мл), Pd-C (150 мг, 1,410 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь дегазировали азотом, затем фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) и лиофилизировали с получением N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((3-гидроксиазетидин)-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамида (19,52 мг, выход 14,62%)) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,40 - 7,22 (м, 3H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,38 - 6,03 (м, 1H), 5,74 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (м, 1H), 3,90 - 3,81 (м, 4H), 3,80 - 3,68 (м, 6H), 3,52 - 3,47 (м, 2H), 3,30 - 3,25 (м, 3H), 3,13 - 2,94 (м, 2H), 2,31 - 2,16 (м, 5H), 2,02 - 1,91 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 5H), 1,46 - 1,31 (м, 1H), 1,29 - 1,16 (м, 2H), 1,08 1,11 - 1,05 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,61 мин, m/z: 712,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,84 мин, 99,73%; СФХ (Способ J): Rt 1,52 мин, 97,55%.

Пример 238. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-Бензилокси)этил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид

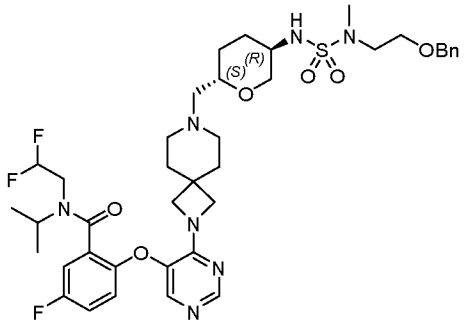


Стадия 1. N-(2-(Бензилокси)этил)-N-метил-1H-имидазол-1-сульфонамид



К перемешиваемому раствору 2-(бензилокси)-N-метилэтан-1-амина (1 г, 6,05 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли 3-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфонат (4,39 г, 12,10 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(бензилокси)этил)-N-метил-1H-имидазол-1-сульфонамида (400 мг, выход 21,93%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,18 (с, 1 H), 7,65 (т, J =1,38 Гц, 1 H), 7,39 - 7,28 (м, 5 H), 7,16 - 7,10 (м, 1 H), 4,46 (с, 2 H), 3,58 - 3,53 (м, 2 H), 3,46 - 3,41 (м, 2 H), 2,89 (с, 3 H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,77 мин, 296,1 $[M+H]^+$.

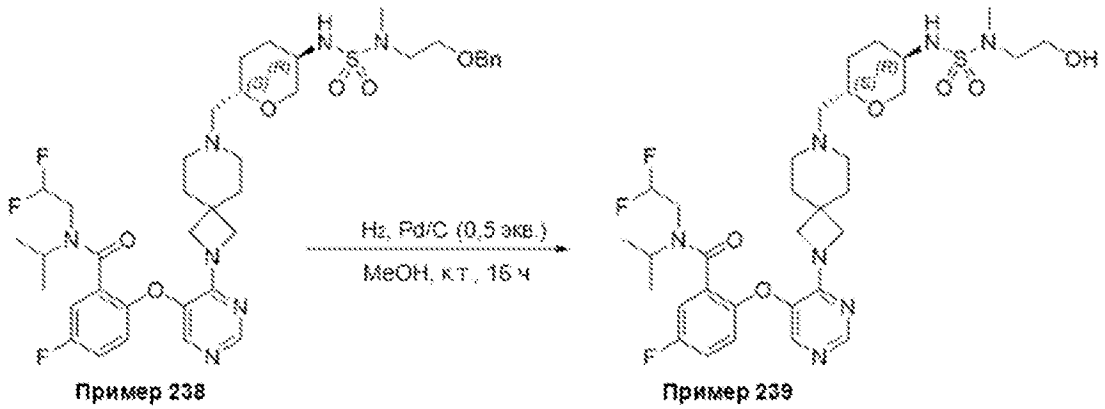
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-(Бензилокси)этил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 238)***



К перемешиваемому раствору N-(2-(бензилокси)этил)-N-метил-1H-имидазол-1-сульфонамид (250 мг, 0,846 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли

метилтрифторметансульфонат (0,093 мл, 0,846 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(N-(2-(бензилокси)этил)-N-метилсульфамоил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия трифторметансульфоната (380 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. Данное неочищенное соединение (239 мг, 0,520 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (300 мг, 0,520 ммоль) в ACN (20 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали 10% раствором NH_4Cl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (400 мг, выход 82%). 100 мг данного неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-(бензилокси)этил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (15 мг, выход 0,609%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,40 - 7,24 (м, 8H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,37 - 6,03 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,89 - 3,81 (м, 3H), 3,79 - 3,64 (м, 4H), 3,61 - 3,57 (м, 2H), 3,22-3,28 (м, 2H), 3,19 - 3,14 (м, 1H), 3,02 - 2,97 (м, 1H), 2,75 - 2,72 (м, 3H), 2,30 - 2,14 (м, 5H), 1,97 - 1,90 (м, 1H), 1,70 - 1,59 (м, 5H), 1,37 - 1,32 (м, 1H), 1,27 - 1,15 (м, 3H), 1,12 - 1,02 (м, 7H); ЖХМС (Способ E): Rt 98,82 мин, m/z: 818,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ F): Rt 4,43 мин, 97,80%.

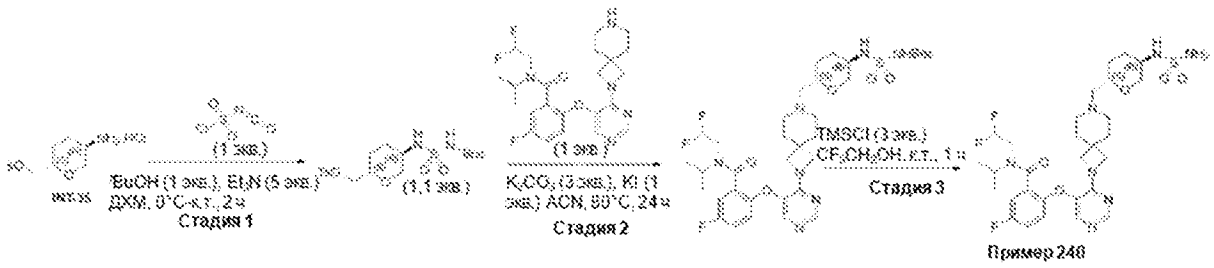
Пример 239. N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-гидроксиэтил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид



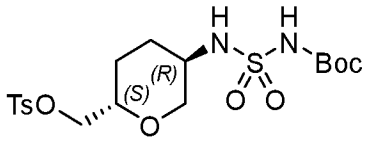
Пример 238 Пример 239

К раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-(бензилокси)этил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (100 мг, 0,124 ммоль) в MeOH (20 мл), 10% Pd/C (66,2 мг, 0,062 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом и фильтровали целит®. Фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (жидкость). Неочищенное соединение (170 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) и лиофилизировали с получением N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(2-гидроксиэтил)-N-метилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамида (48 мг, выход 53,2%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,35 (дд, J = 3,0, 8,1 Гц, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 1H), 7,18 - 7,10 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 6,38 - 6,02 (м, 1H), 4,73 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,85 - 3,73 (м, 4H), 3,79 - 3,62 (м, 5H), 3,55 - 3,50 (м, 2H), 3,07 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,95 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,31 - 2,21 (м, 4H), 2,20 - 2,14 (м, 1H), 2,01 - 1,91 (м, 1H), 1,65 (шир. с, 5H), 1,45 - 1,30 (м, 1H), 1,29 - 1,17 (м, 2H), 1,16 - 1,01 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,71 мин, m/z: 712,6 [M-H]$^-$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,86 мин, 98,587%; СФХ (Способ J): Rt 3,11 мин, 98,497%.

Пример 240. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



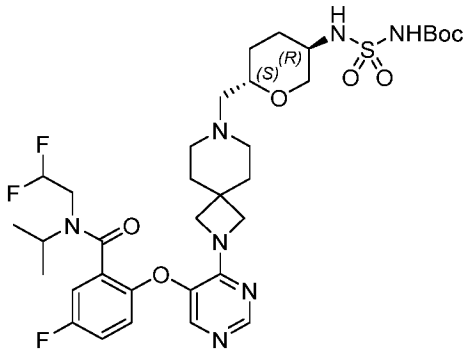
Стадия 1. ((2S,5R)-5-((N-(трет-Бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



К перемешиваемому раствору хлорсульфонилизоцианата (0,189 мл, 2,175 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли 2-метилпропан-2-ол (0,206 мл, 2,175 ммоль) в ДХМ (2 мл)

при 0 °C в атмосфере азота. Затем полученный раствор добавляли к раствору ((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната гидрохлорида (700 мг, 2,175 ммоль) и Et_3N (1,516 мл, 10,88 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин, а затем при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 60-70% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением ((2S,5R)-5-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (700 мг, выход 67,5%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,88 (с, 1H), 7,73 - 7,80 (м, 3H), 7,47 - 7,51 (м, 2H), 3,97 - 4,01 (м, 1H), 3,87 - 3,93 (м, 1H), 3,70 - 3,77 (м, 1H), 3,37 - 3,44 (м, 1H), 2,98 - 3,13 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,82 - 1,90 (м, 1H), 1,54 - 1,60 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,35 - 1,41 (м, 1H), 1,21 - 1,28 (м, 1H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,546 мин, m/z: (462,9) $[M-H]^-$; 97,40%.

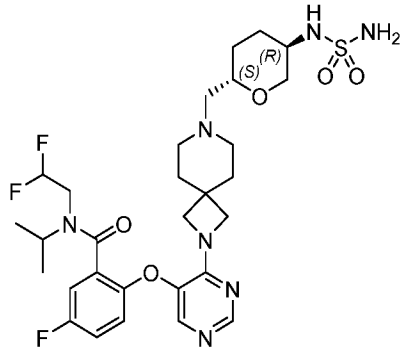
Стадия 2. трет-Бутил(N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)сульфамоил)карбамат



В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид (600 мг, 1,294 ммоль) добавляли в ACN (30 мл). К данной реакционной смеси добавляли ((2S,5R)-5-((N-(трет-бутоксикарбонил)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (661 мг, 1,424 ммоль), K_2CO_3 (537 мг, 3,88 ммоль) и KI (215 мг, 1,294 ммоль) при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 x 70 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом

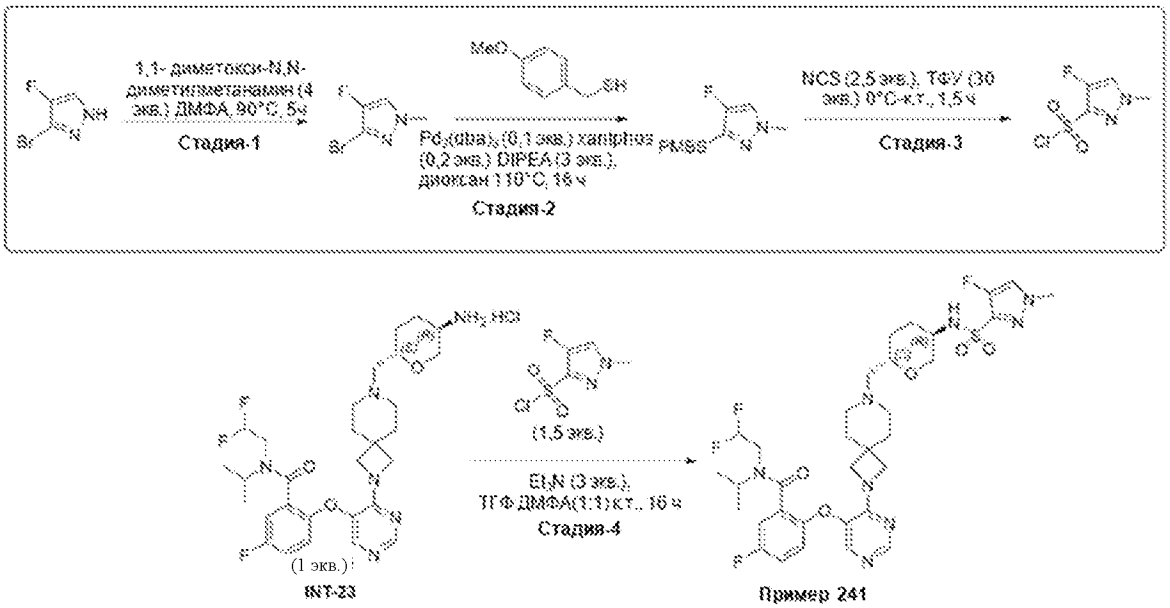
натрия, и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 7% MeOH в ДХМ в виде элюента с получением трет-бутил (N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)сульфамоил)карбамата (650 мг, выход 58,8%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (Способ E): Rt 1,54 мин, m/z: 756,2 $[M+H]^+$, 88,48%.

Стадия 3. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид ***(Пример 240)***

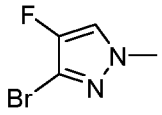


В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил(N-((3R,6S)-6-((2-(5-(2-((2,2-дифторэтил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)сульфамоил)карбамат (650 мг, 0,860 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли TMSCl (0,330 мл, 2,58 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B). Чистые фракции лиофилизировали с получением N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(сульфамоиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (255 мг, выход 45,2%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (с, 1H), 7,81 - 7,70 (м, 1H), 7,39 - 7,22 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 6,62 - 6,50 (м, 3H), 6,38 - 6,03 (м, 1H), 4,00 - 3,62 (м, 8H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,18 - 3,05 (м, 1H), 3,02 - 2,92 (м, 1H), 2,33 - 2,15 (м, 5H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,66 (шир. с, 5H), 1,43 - 1,28 (м, 1H), 1,28 - 1,15 (м, 2H), 1,07 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,03 (д, J = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,60 мин, m/z: 656,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ F): Rt 4,77 мин, 99,96%.

Пример 241. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-фтор-1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид



Стадия 1. 3-Бром-4-фтор-1-метил-1H-пиразол



К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-1H-пиразола (0,75 г, 4,55 ммоль) в сухом ДМФА (2,5 мл) добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (2,435 мл, 18,19 ммоль). Полученную реакционную смесь при перемешивании при 90 °C в течение 5 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 5 ч реакционную смесь гасили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-бром-4-фтор-1-метил-1H-пиразола (0,75 г, выход 91%) в виде жидкости. ^{1}НЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,28-7,23 (м, 1H), 3,85 (с, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,41 мин, m/z: 179,0 $[M+H]^+$ и 181,0 $[M+H+2]^+$.

Стадия 2. 4-Фтор-3-((4-метоксибензил)тио)-1-метил-1H-пиразол



В герметично закрытую пробирку добавляли раствор (4-метоксифенил)метантиола (600 мг, 3,89 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), DIPEA (2,155 мл, 11,67 ммоль) и 3-бром-4-фтор-1-метил-1H-пиразол (696 мг, 3,89 ммоль), а реакционную смесь дегазировали азотом. К

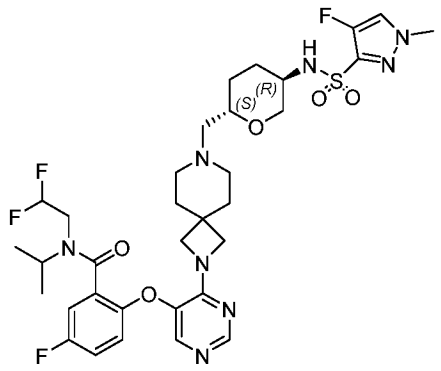
данной реакционной смеси добавляли Xantphos (450 мг, 0,778 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (356 мг, 0,389 ммоль), а смесь дополнительно дегазировали, используя азот в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь при перемешивании при 110 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита®, а фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 20-30% EtOAc в гексане в виде элюента , с получением 4-фтор-3-((4-метоксибензил)тио)-1-метил-1H-пиразола (480 мг, выход 43,5%) в виде твердого вещества. Образование продукта подтверждали исследованием ЯЭО. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,85 (д, J = 5,00 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,63 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 8,63 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,72 (с, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,937 мин, m/z: 253,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 4-Фтор-1-метил-1H-тиразол-3-сульфонилхлорид



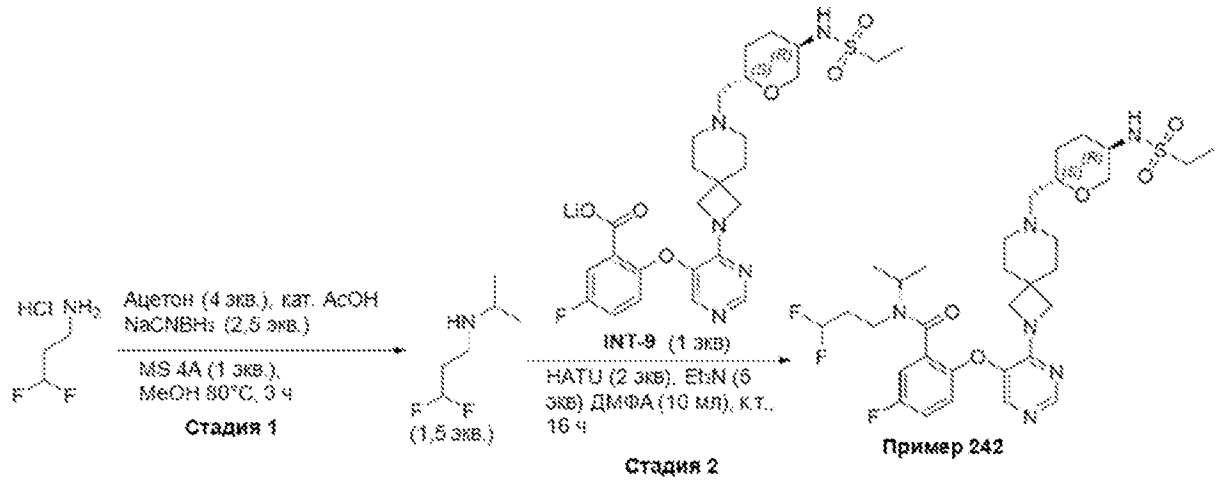
К перемешиваемому раствору 4-фтор-3-((4-метоксибензил)тио)-1-метил-1H-пиразола (400 мг, 1,585 ммоль) в ACN (10 мл) и воде (2,22 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (529 мг, 3,96 ммоль) и ТФУ (3,66 мл, 47,6 ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 1,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30% EtOAc в гексане). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорида (700 мг, выход 61,8%). ЖХМС (Способ A): Rt 1,592 мин, m/z: 198,9 $[M+H]^+$. Данный продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4. N-(2,2-Дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-фтор-1-метил-1H-тиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-тиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамид ***(Пример 241)***

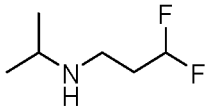


К перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (400 мг, 0,694 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли Et_3N (0,290 мл, 2,081 ммоль). К данному раствору добавляли 4-фтор-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлорид (207 мг, 1,040 ммоль) в ТГФ (8,00 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) и лиофилизировали с получением N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((4-фтор-1-метил-1H-пиразол)-3-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-изопропилбензамида (205 мг, выход 38,9%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 8,18 - 7,99 (м, 2H), 7,81 - 7,71 (м, 1H), 7,40 - 7,23 (м, 2H), 7,07 - 6,97 (м, 1H), 6,38 - 6,03 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,93 - 3,79 (м, 3H), 3,79 - 3,64 (м, 5H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,17 - 3,04 (м, 1H), 3,03 - 2,94 (м, 1H), 2,32 - 2,12 (м, 5H), 1,85 - 1,75 (м, 1H), 1,64 (шир. с, 5H), 1,42 - 1,32 (м, 1H), 1,15 - 1,12 (м, 2H), 1,10 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 1,06 (д, J = 6,80 Гц, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,471 мин, m/z: 739,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,377 мин, 97,314%.

Пример 242. N-(3,3-Дифторпропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид

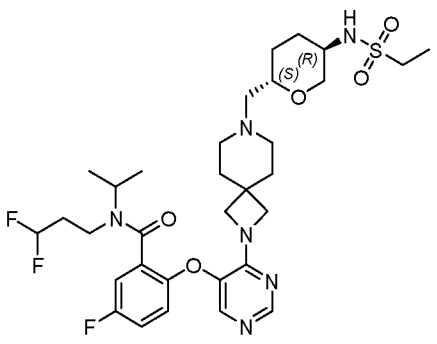


Стадия 1. 3,3-Дифтор-N-изопропилпропан-1-амин



К перемешиваемому раствору добавляли 3,3-дифторпропан-1-амина гидрохлорид (0,7 г, 5,32 ммоль) в метаноле (10 мл), ацетоне (1,653 мл, 21,28 ммоль) и AcOH (0,304 мл, 5,32 ммоль) при КТ в атмосфере азота. К данной реакционной смеси добавляли $NaCNBH_3$ (0,836 г, 13,30 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (1 г, 5,32 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 3 ч, затем при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли EtOAc (50 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем фильтровали через слой целита®. Фильтрат промывали раствором гидрокарбоната натрия (25 мл), а органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3,3-дифтор-N-изопропилпропан-1-амина (0,23 г, выход 31,5%) в виде масла.

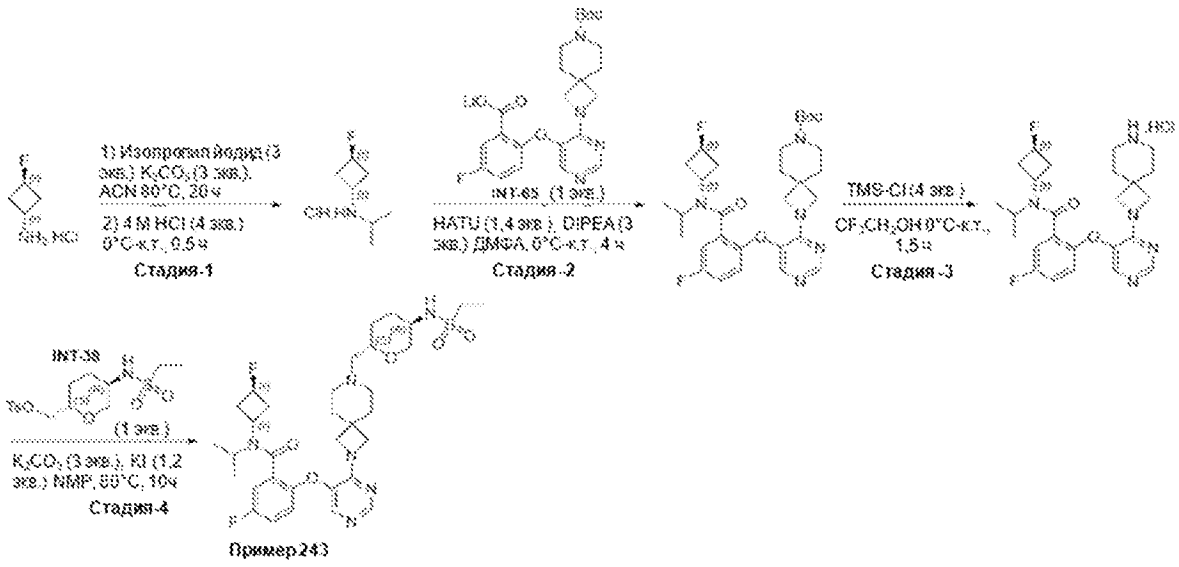
Стадия 2. N-(3,3-дифторпропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 242)***



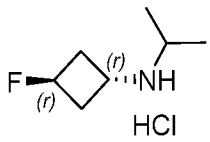
К перемешиваемому раствору 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-

2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойной кислоты (0,5 г, 0,887 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Et_3N (0,618 мл, 4,44 ммоль). К данной реакционной смеси добавляли HATU (0,675 г, 1,774 ммоль) и 3,3-дифтор-N-изопропилпропан-1-амин (0,183 г, 1,331 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением N-(3,3-дифторпропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (0,09 г, выход 14,79%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 - 8,14 (м, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,12 - 7,10 (м, 1H), 7,07 - 7,02 (м,1H), 6,32-6,01 (м, 1H), 4,00 - 3,72 (м, 6H), 3,56 - 3,36 (м, 2H), 3,30 - 3,19 (м, 1H), 3,17 - 2,95 (м, 4H), 2,32 - 1,88 (м, 8H), 1,84 - 1,58 (м, 5H), 1,49 - 1,33 (м, 1H), 1,23 - 1,12 (м, 5H), 1,08 (д, J = 6,40 Гц, 3H), 1,03 (д, J = 6,40 Гц, 3H); ЖХМС (Способ А): Rt 1,940 мин, m/z: 683,4 $[M-H]^-$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,198 мин, 98,562%.

Пример 243. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамид

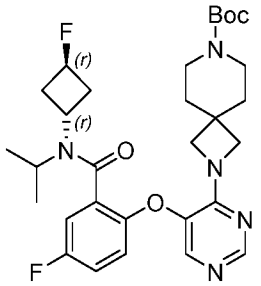


Стадия 1. (1r,3r)-3-фтор-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид



В герметичную пробирку емкостью 50 мл добавляли (1r,3r)-3-фторциклобутан-1-амина гидрохлорид (400 мг, 3,19 ммоль) в ACN (10 мл). К данному раствору добавляли 2-иодпропан (0,954 мл, 9,56 ммоль) и K_2CO_3 (1321 мг, 9,56 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 20 ч в герметично закрывающейся пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и промывали EtOAc (15 мл). К данному фильтрату добавляли 4M HCl в диоксане (3,19 мл, 12,74 ммоль) при 0 °C, а раствор перемешивали при КТ. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (1r,3r)-3-фтор-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорида (440 мг, выход 82%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,35 (шир. с, 2H), 5,48 - 5,21 (м, 1H), 4,06 - 3,60 (м, 1H), 3,28 - 3,18 (м, 1H), 3,13 - 2,95 (м, 1H), 2,77 - 2,62 (м, 2H), 2,50 - 2,44 (м, 2H), 1,22 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

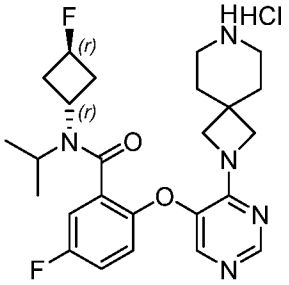
Стадия 2. трет-Бутил-2-(5-(4-фтор-2-(((1r,3r)-3-фторциклобутил)(изопропил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (1080 мг, 2,326 ммоль) в ДМФА (8 мл). К данному раствору добавляли DIPEA (1,219 мл, 6,98 ммоль) и HATU (1238 мг, 3,26 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли (1r,3r)-3-фтор-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид (390 мг, 2,326 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали ледяной водой. Органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 2-7% MeOH в ДХМ в виде элюента , с получением трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(((1r,3r)-3-фторциклобутил)(изопропил)карбамоил) фенокси)пиримидин-4-ил)-

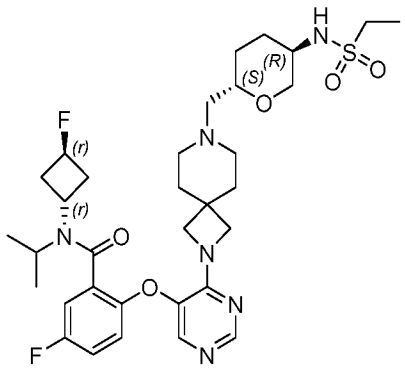
2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (990 мг, 71,6%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,92 мин, m/z: 572,3 $[M+H]^+$, 96,17%.

Стадия 3. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида гидрохлорид



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(((1r,3r)-3-фторциклобутил)(изопропил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (990 мг, 1,732 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл). Раствор охлаждали до 0 °C, затем добавляли TMSCl (0,885 мл, 6,93 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида гидрохлорида (870 мг, выход 94%) в виде вязкой жидкости. ЖХМС (Способ B): Rt 1,14 мин, m/z: 472,2 $[M+H]^+$, 94,58%.

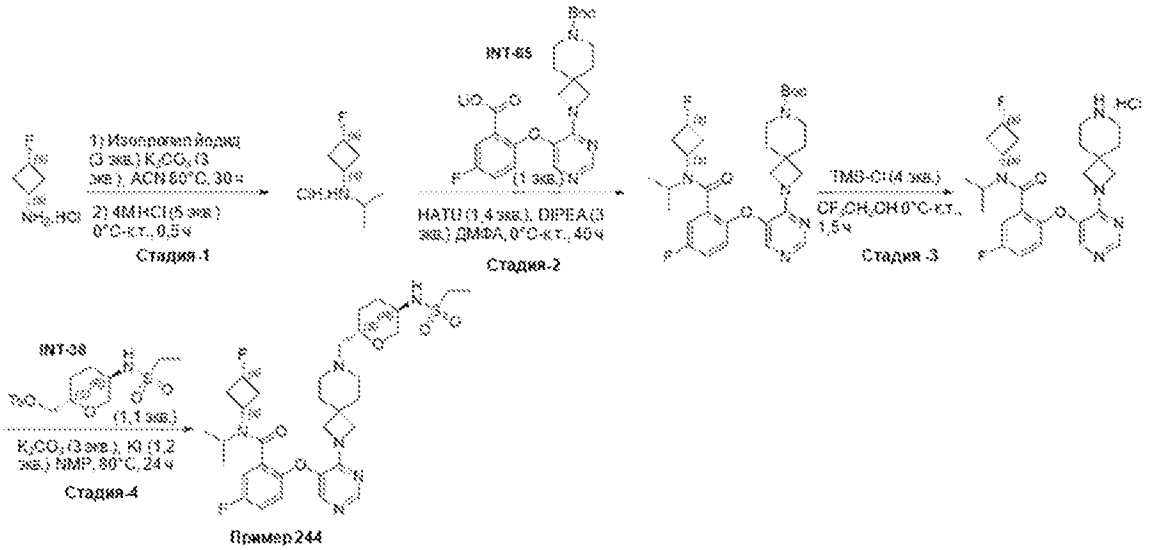
Стадия 4. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамид ***(Пример 243)***



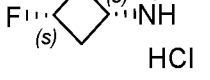
В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида гидрохлорид (500 мг, 0,984 ммоль) в NMP (5 мл). К данному раствору добавляли ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (372 мг, 0,984 ммоль), K_2CO_3 (408 мг, 2,95 ммоль) и KI (196 мг, 1,181 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 ч. За

ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали ледяной водой (3 x 30 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида (208 мг, выход 31,1%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,25 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,78 - 7,74 (м, 1H), 7,31 - 7,16 (м, 2H), 7,11 - 7,03 (м, 2H), 4,92 - 4,63 (м, 1H), 3,83 - 3,78 (м, 7H), 3,46 - 3,34 (м, 5H), 3,32 - 3,30 (м, 2H), 3,04 - 2,95 (м, 3H), 3,02 - 2,97 (м, 2H), 2,34 - 2,31 (м, 4 H), 1,99 - 1,89 (м, 1H), 1,67 (шир. с, 4H), 1,49 - 1,35 (м, 2H), 1,33 - 1,22 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,11 - 0,95 (м, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,69 мин, m/z: 677,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ G): Rt 3,46 мин, 99,51%.

Пример 244. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамид



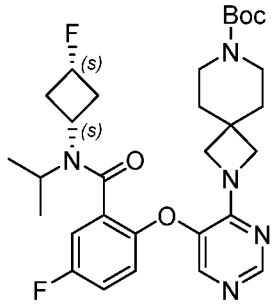
Стадия 1. (1s,3s)-3-Фтор-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид



В герметичную пробирку емкостью 50 мл добавляли (1s,3s)-3-фторциклобутан-1-амина гидрохлорид (500 мг, 3,98 ммоль) в ACN (10 мл). К данному раствору добавляли 2-иодпропан (1,192 мл, 11,95 ммоль) и K_2CO_3 (1651 мг, 11,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 30 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10%

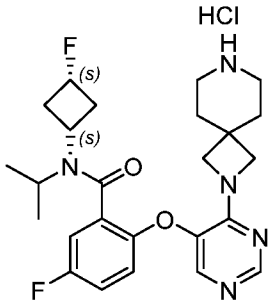
MeOH в ДХМ). Реакционную смесь фильтровали через слой целита®, а фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (10 мл). К данному фильтрату добавляли 4 М HCl в диоксане (4,98 мл, 19,91 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (1s,3s)-3-фтор-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорида (550 мг, выход 82%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (шир. с, 2H), 5,01 - 4,72 (м, 1H), 3,66 - 3,55 (м, 1H), 3,36 - 3,28 (м, 1H), 3,27 - 3,16 (м, 1H), 2,74 - 2,66 (м, 2H), 2,53 - 2,40 (м, 2H), 1,35 - 1,16 (м, 6H).

Стадия 2. трет-Бутил-2-(5-(4-фтор-2-(((1s,3s)-3-фторциклобутил)(изопропил)карбамоил) фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



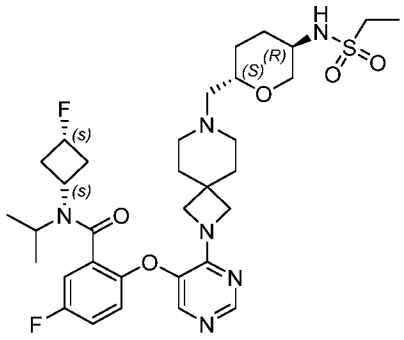
В круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (700 мг, 1,527 ммоль) в ДМФА (2 мл), а раствор охлаждали до 0 °C. К данному охлажденному раствору DIPEA (0,800 мл, 4,58 ммоль) и HATU (813 мг, 2,137 ммоль) добавляли, а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли (1s,3s)-3-фтор-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид (333 мг, 1,986 ммоль), а реакционную смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение 40 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали ледяной водой (3 x 10 мл). Органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 1-10% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(((1s,3s)-3-фторциклобутил)(изопропил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, выход 57,3%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,883 мин, m/z: 572,2 $[M+H]^+$, 92,92%.

Стадия 3. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида гидрохлорид



В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(((1s,3s)-3-фторциклобутил)(изопропил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (350 мг, 0,612 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (4 мл). К данному раствору добавляли TMS-Cl (0,313 мл, 2,449 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида гидрохлорида (310 мг, выход 100%) в виде коричневой жидкости. Данное соединение использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

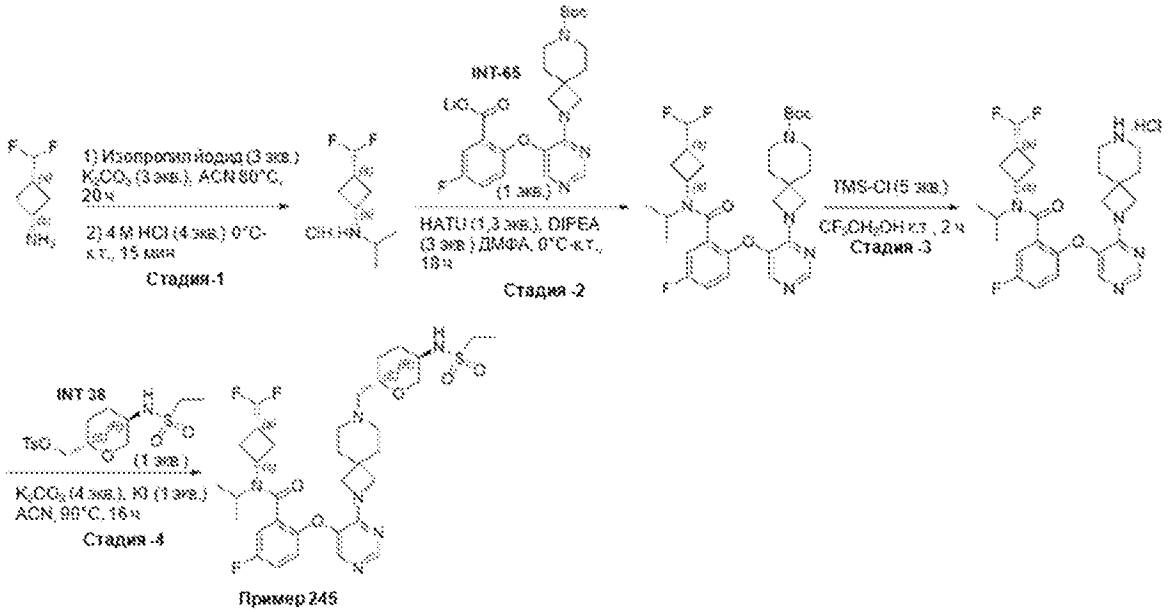
Стадия 4. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамид ***(Пример 244)***



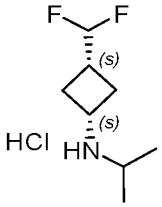
В круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида гидрохлорид (310 мг, 0,610 ммоль) в NMP (12 мл). К данному раствору добавляли ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (253 мг, 0,671 ммоль), K_2CO_3 (253 мг, 1,831 ммоль) и KI (122 мг, 0,732 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой (3 x 15 мл). Органический слой очищали над сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной

ВЭЖХ (Способ В) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)-N-изопропилбензамида (58 мг, выход 13,94%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 - 8,21 (м, 1H), 7,82 - 7,72 (м, 1H), 7,34 - 7,14 (м, 2H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 4,94 - 4,59 (м, 1H), 3,99 - 3,63 (м, 7H), 3,56 - 3,41 (м, 1H), 3,28 - 3,17 (м, 1H), 3,16 - 2,95 (м, 5H), 2,33 - 2,24 (м, 4H), 2,23 - 2,14 (м, 2H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 1,67 (шир. с, 5H), 1,49 - 1,33 (м, 3H), 1,33 - 1,13 (м, 3H), 1,19 (т, J = 2,4 Гц, 3H), 1,07 - 0,99 (м, 4H); ЖХМС (Способ С): Rt 1,68 мин, m/z: 677,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,25 мин, 99,23%.

Пример 245. N-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



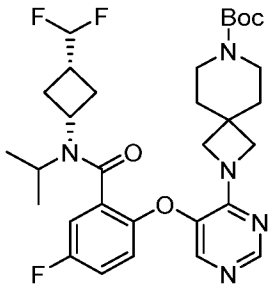
Стадия 1. (1s,3s)-3-(Дифторметил)-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид



В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли (((1s,3s)-3-(дифторметил)циклопедиа)-l4-азанеил)хлороний (300 мг, 1,904 ммоль) в ACN (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли 2-иодпропан (0,570 мл, 5,71 ммоль) и K_2CO_3 (789 мг, 5,71 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °С в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5% MeOH/ДХМ). Реакционную смесь разбавили EtOAc и отфильтровали через целит®. К данному фильтрату добавляли 4М в HCl (1,904 мл,

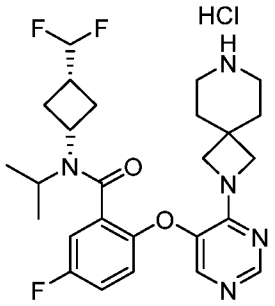
7,61 ммоль) при 0 °С, а реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1r,3r)-3-(дифторметил)-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорида (580 мг, 2,90 ммоль, выход 153%) в виде твердого вещества. Неочищенное соединение использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. трет-Бутил-2-(5-(2-(((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



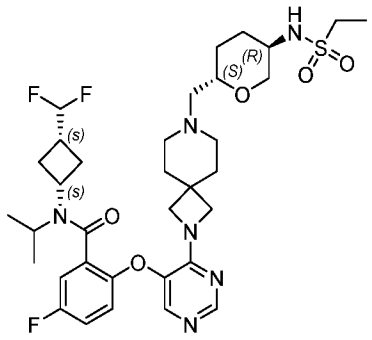
В круглодонную колбу емкостью 25 мл 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (698 мг, 1,502 ммоль) добавляли в ДМФА (5 мл). Раствор охлаждали до 0 °С и добавляли DIPEA (0,787 мл, 4,51 ммоль) и HATU (743 мг, 1,953 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. (1s,3s)-3-(дифторметил)-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид (300 мг, 1,502 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0 °С. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 72% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(5-(2-(((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (200 мг, 0,193 ммоль, выход 12,86%) в виде жидкости. ЖХМС (Способ С): Rt 2,09 мин, m/z: 604,7 $[M+H]^+$, 58,13%.

Стадия 3. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид



В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли трет-бутил-2-(5-(2-(((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (200 мг, 0,331 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (2 мл). К данной реакционной смеси добавляли TMSCl (0,212 мл, 1,656 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида (200 мг, выход 77%). ЖХМС (Способ C): Rt 1,59 мин, m/z: 504,3 $[M+H]^+$, 64,51%.

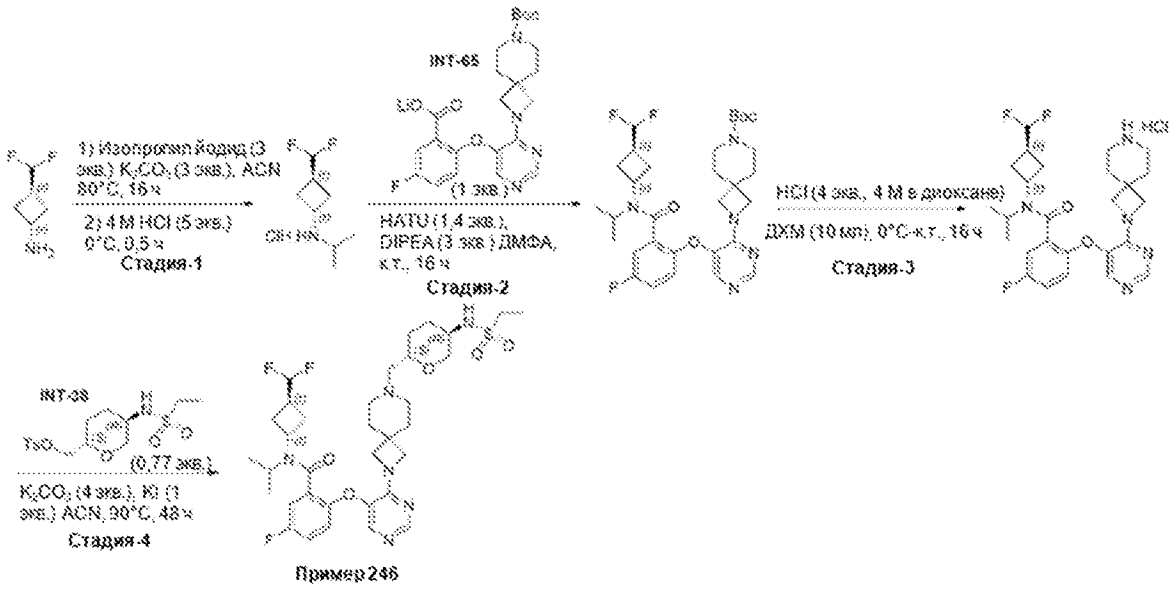
Стадия 4. N-((1s,3s)-3-(Дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 245)***



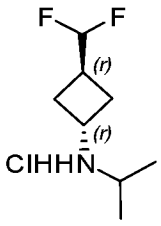
В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамид (191 мг, 0,379 ммоль) в ACN (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (161 мг, 1,166 ммоль), ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (110 мг, 0,291 ммоль) и KI (48,4 мг, 0,291 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). После завершения реакционную смесь разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ K) с получением N-((1s,3s)-3-(дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (42,45 мг, выход 20,47%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,36 - 7,15 (м, 2H), 7,13 - 7,00 (м, 2H), 6,29 - 5,91 (м, 1H), 4,13 - 3,62 (м, 7H), 3,56 - 3,36 (м, 1H), 3,17 - 2,86 (м, 5H), 2,32 - 2,14 (м, 6H), 2,13 - 1,99 (м, 2H), 1,98 - 1,86 (м, 2H), 1,67 (шир. с, 5H), 1,49 - 1,34 (м, 3H), 1,33 - 1,22 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12 - 0,94 (м, 3H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,40 мин, m/z: 709,5 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,59 мин, 99,90%.

Пример 246. N-((1r,3r)-3-(Дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



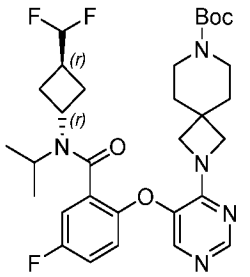
Стадия 1. (1r,3r)-3-(Дифторметил)-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид



В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли (1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутан-1-амин (400 мг, 3,30 ммоль) в ACN (20 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (1369 мг, 9,91 ммоль) и 2-иодпропан (0,991 мл, 9,91 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь фильтровали через целит®, а

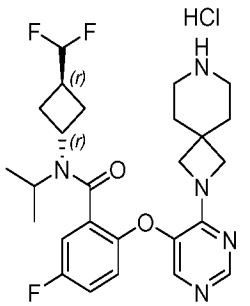
фильтрат обрабатывали 4M HCl в 1,4-диоксане (4,13 мл, 16,51 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением (1r,3r)-3-(дифторметил)-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорида (600 мг, 3,00 ммоль, выход 91%) в виде коричневой жидкости. Полученное соединение использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. трет-Бутил-2-(5-(2-(((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 2-((4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (1 г, 2,181 ммоль) и (1r,3r)-3-(дифторметил)-N-изопропилциклобутан-1-амина гидрохлорид (0,435 г, 2,181 ммоль) в ДМФА (5 мл). К данному раствору DIPEA (1,143 мл, 6,54 ммоль) и HATU (1,161 г, 3,05 ммоль) добавляли при КТ в атмосфере азота, а реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола и ДХМ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографии на силикагеле, используя 60% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(5-(2-(((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (770 мг, 0,641 ммоль, выход 29,4%). ЖХМС (Способ B): Rt 1,96 мин, m/z: 604,4 $[M+H]^+$.

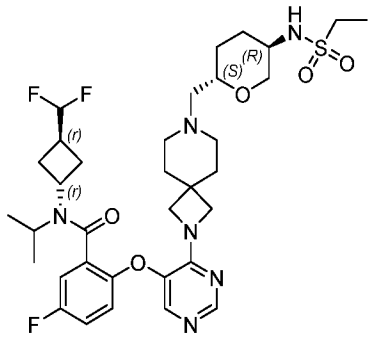
Стадия 3. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли трет-бутил-2-(5-(2-(((1r,3r)-3-

(дифторметил)циклобутил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (500 мг, 0,828 ммоль) в ДХМ (10 мл). К данной реакционной смеси 4M HCl в 1,4-диоксане (0,621 мл, 2,485 ммоль) добавляли при 0 °C в атмосфере азота, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола и ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорида (600 мг, 0,720 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ B): Rt 1,26 мин, m/z: 504,2 $[M+H]^+$, 65,8%.

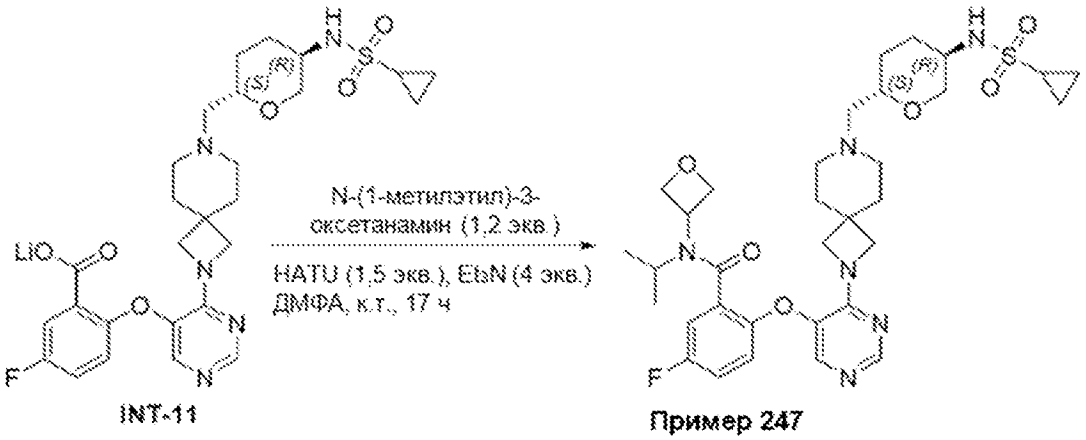
Стадия 4. N-((1r,3r)-3-(Дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 246)***



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-5-фтор-N-изопропилбензамида гидрохлорид (558 мг, 1,033 ммоль) в ACN (10 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (439 мг, 3,18 ммоль), KI (132 мг, 0,795 ммоль) и ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (300 мг, 0,795 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 90 °C в течение 48 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанола в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением N-((1r,3r)-3-(дифторметил)циклобутил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (38 мг, выход 6,62%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,21 (м, 1H), 7,79 - 7,60 (м, 1H), 7,37 - 7,01 (м, 4H), 6,44 - 5,95 (м, 1H), 4,10 - 3,63 (м, 7H), 3,45-3,33 (м, 2H), 3,19 - 3,04 (м, 2H), 3,04 - 2,89 (м, 4H), 2,86 - 2,70 (м, 1H), 2,32 - 2,10 (м, 7H), 2,06 -

1,89 (м, 1H), 1,78 - 1,60 (м, 5H), 1,52 - 1,21 (м, 5H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,10 - 0,93 (м, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 1,88 мин, m/z: 709,6 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,58 мин, 98,11%.

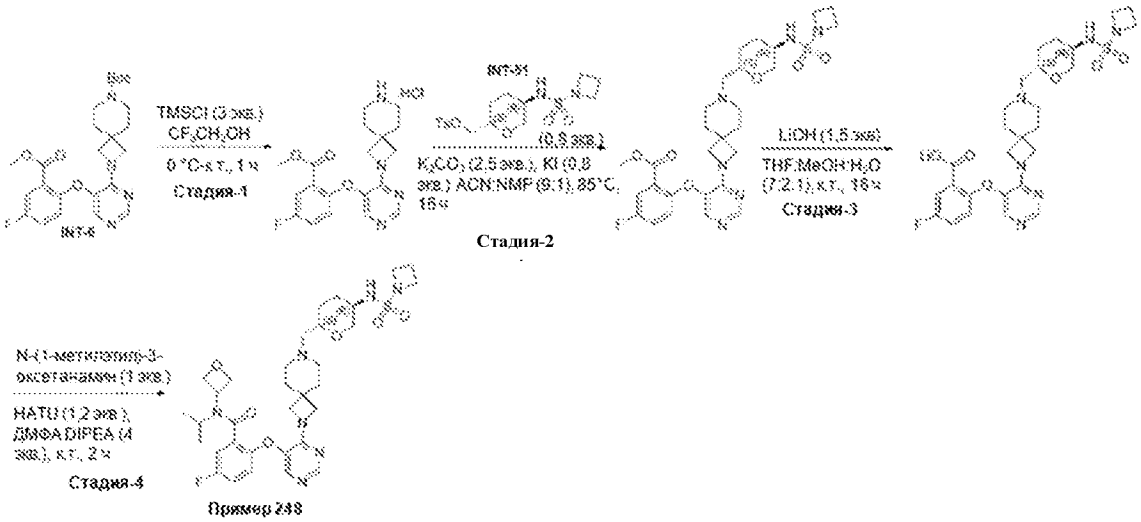
Пример 247. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид



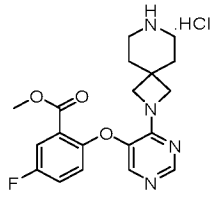
В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (0,3 г, 0,516 ммоль) в ДМФА (5 мл). К данной реакционной смеси N-изопропилоксетан-3-амин (0,071 г, 0,619 ммоль), HATU (0,294 г, 0,774 ммоль) и Et_3N (0,288 мл, 2,063 ммоль) добавляли при КТ, а реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 40 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(циклопропансульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамида (65 мг, выход 18,53%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 - 8,26 (м, 1H), 7,86 - 7,73 (м, 1H), 7,41 - 7,18 (м, 2H), 7,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,08 - 6,99 (м, 1H), 5,25 - 5,08 (м, 1H), 4,87 - 4,39 (м, 3H), 3,94 - 3,66 (м, 6H), 3,21 - 3,09 (м, 1H), 3,07 - 2,98 (м, 1H), 2,62-2,58 (м, 1H), 2,32 - 2,16 (м, 6H), 1,99 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,74 - 1,58 (м, 6H), 1,51 - 1,19 (м, 5H), 1,10 - 1,02 (м, 2H), 1,01 - 0,96 (м, 2H), 0,95 - 0,83 (м, 4H); ЖХМС (Способ A): Rt 2,00 мин, m/z: (673,8) $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,63 мин, 98,96%.

Пример 248. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-

изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид

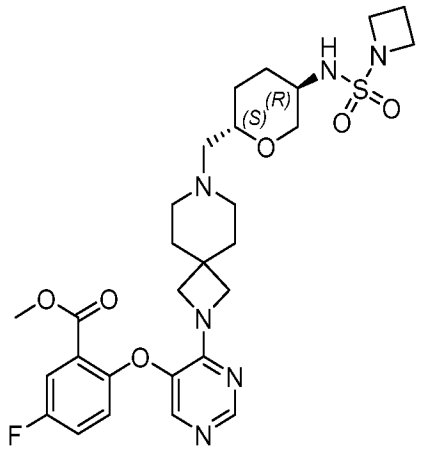


Стадия 1. Метил-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата гидрохлорид



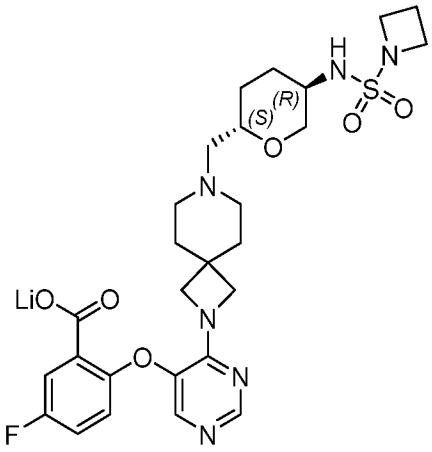
В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (10 г, 21,16 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (150 мл). К данному раствору добавляли TMS-Cl (8,06 мл, 63,5 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата гидрохлорида (7,5 г, выход 86%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt 1,25 мин, m/z: 373,2 $[M+H]^+$ 98,75%.

Стадия 2. Метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-тиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли метил-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата гидрохлорид (0,303 г, 0,742 ммоль) в ACN:ТГФ (9:1) (22 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (0,256 г, 1,854 ммоль), KI (0,103 г, 0,618 ммоль) и ((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,25 г, 0,618 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 85 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата (0,15 г, выход 33,7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,77 мин, m/z: 605,5 $[M+H]^+$, 83,98%.

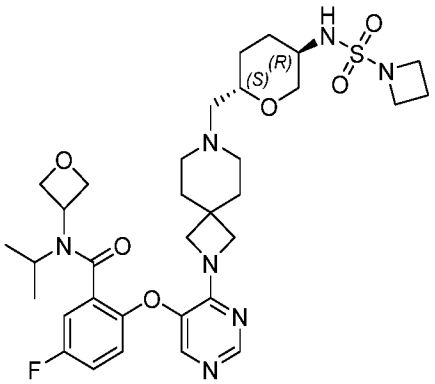
Стадия 3. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития



В круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-

(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат (0,15 г, 0,248 ммоль) в ТГФ:MeOH (7:2) (9 мл). К данной реакционной смеси добавляли LiOH (8,91 мг, 0,372 ммоль, в 1 мл H_2O) при КТ, а реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно перегоняли с толуолом с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (0,149 г, выход 100%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ E): Rt: 1,15 мин, m/z: 591,3 $[M+H]^+$ 78%.

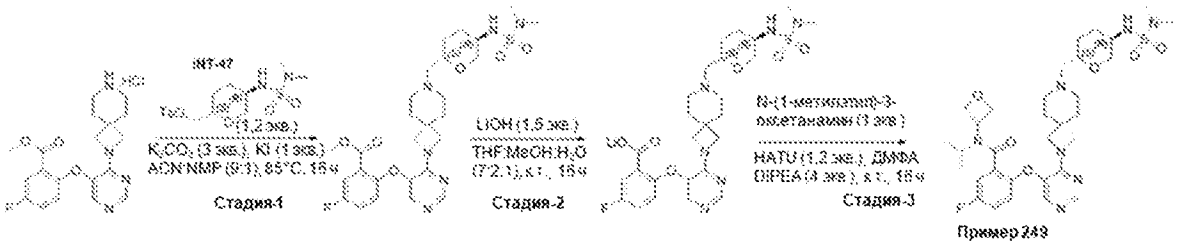
Стадия 4. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид ***(Пример 248)***



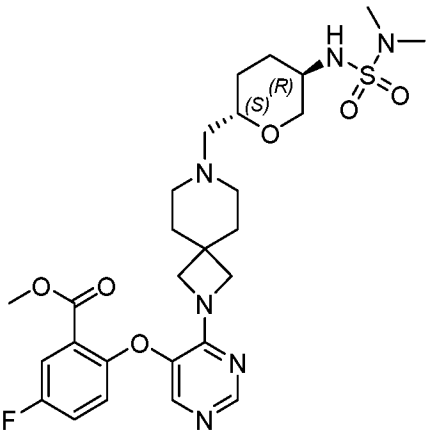
В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (150 мг, 0,251 ммоль) в ДМФА (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли DIPEA (0,176 мл, 1,006 ммоль), HATU (115 мг, 0,302 ммоль) и N-изопропилоксетан-3-амин (29,0 мг, 0,251 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(азетидин-1-сульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамида (32,29 мг, выход 18,00%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,42 - 7,17 (м, 3H), 7,08 - 6,98 (м, 1H), 5,25 - 5,07 (м, 2H), 4,87 - 4,66 (м, 1H), 4,65 - 4,55 (м, 2H), 3,96 - 3,71 (м, 6H), 3,67 (т, J = 7,6 Гц, 4H), 3,33 - 3,28 (м, 1H), 3,17 - 3,10 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 7H), 2,14 - 2,06 (м, 2H), 2,02 - 1,92 (м, 1H), 1,73

- 1,59 (м, 5H), 1,53 - 1,48 (м, 1H), 1,45 0,94 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): 1,21 мин, 688,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,64 мин, 96,40%.

Пример 249. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид



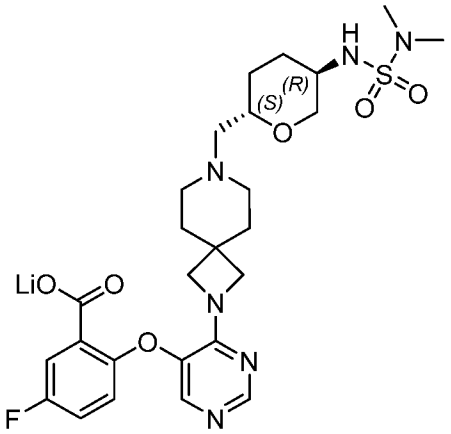
Стадия 1. Метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли метил-2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата гидрохлорид (0,7 г, 1,712 ммоль) в ACN:NMP (9:1) (33 мл). К данному раствору добавляли K_2CO_3 (0,710 г, 5,14 ммоль), KI (0,284 г, 1,712 ммоль) и ((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (0,806 г, 2,055 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 85 °C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (2 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-

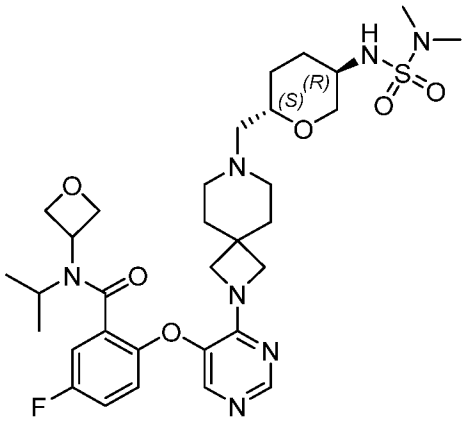
2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата (0,36 г, выход 33,9%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (Способ А): 1,97 мин, m/z: 593,3 $[M+H]^+$ 95,55%.

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития



В круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли метил-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат (0,36 г, 0,607 ммоль) в ТГФ:MeOH (7:2) (9 мл). К данному раствору добавляли LiOH (0,022 г, 0,911 ммоль, в 1 мл H_2O), а реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток совместно отгоняли с толуолом (2 х 10 мл) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоата лития (0,34 г, выход 96%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): 1,48 мин, m/z: 579,3 $[M+H]^+$ 84,97%.

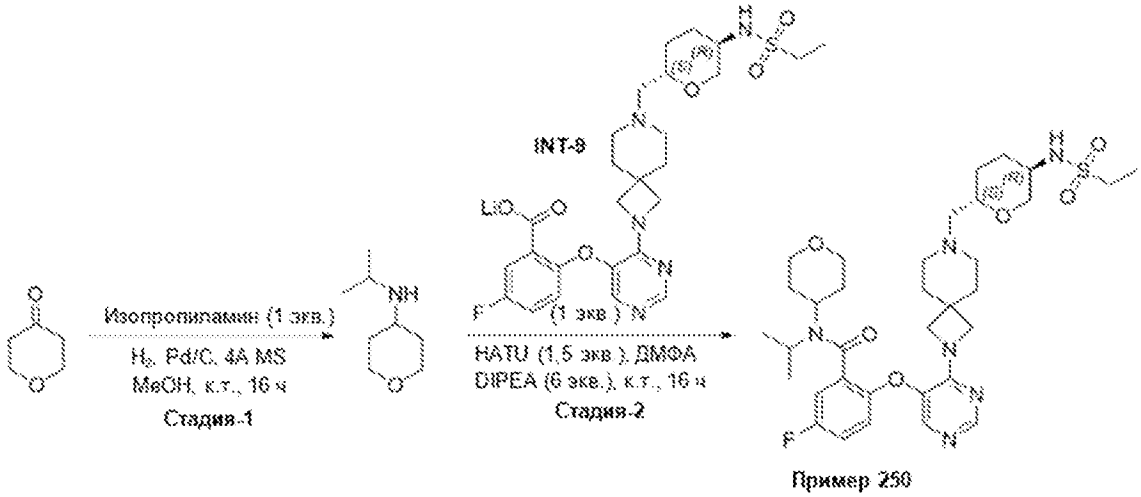
Стадия 3. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-Диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамид ***(Пример 249)***



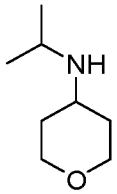
В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли

2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензоат лития (340 мг, 0,582 ммоль) в ДМФА (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли DIPEA (0,396 мл, 2,326 ммоль), HATU (265 мг, 0,698 ммоль) и N-изопропилоксетан-3-амин (67,0 мг, 0,582 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли водой, и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N,N-диметилсульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(оксетан-3-ил)бензамида (59,93 мг, выход 14,93%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,30 - 7,19 (м, 2H), 7,01 (дд, J = 4,3, 9,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,12 - 4,83 (м, 1H), 4,82 - 4,70 (м, 1H), 4,60 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,97 - 3,77 (м, 6H), 3,37 - 3,26 (м, 1H), 3,09 - 3,06 (м, 3H), 2,68 (с, 6H), 2,37 - 2,30 (м, 6H), 2,27 - 2,21 (м, 1H), 2,06 - 1,95 (м, 1H), 1,74 - 1,67 (м, 5H), 1,49 - 1,38 (м, 1H), 1,33 - 1,12 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,20 мин, m/z: 676,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,63 мин, 97,89%.

Пример 250. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид



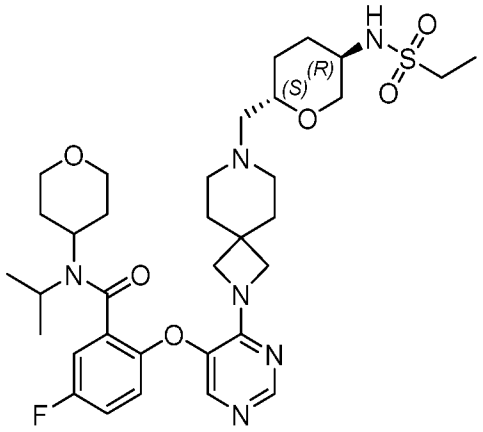
Стадия 1: N-Изопропилтетрагидро-2H-пиран-4-амин



В высушенную круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли тетрагидро-4H-

пиран-4-он (1 г, 9,99 ммоль) в MeOH (20 мл). К данной реакционной смеси добавляли палладий на угле (200 мг, 0,188 ммоль), изопропиламин (0,856 мл, 9,99 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (500 мг, 9,99 ммоль) при КТ. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит®, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-изопропилтетрагидро-2H-пиран-4-амина (1 г, выход 69,9%) в виде жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,05 - 3,95 (м, 2H), 3,42 (дт, J = 12,0, 2,0 Гц, 2H), 3,15 - 2,97 (м, 1H), 2,83 - 2,72 (м, 1H), 1,88 - 1,79 (м, 2H), 1,43 - 1,31 (м, 2H), 1,07 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

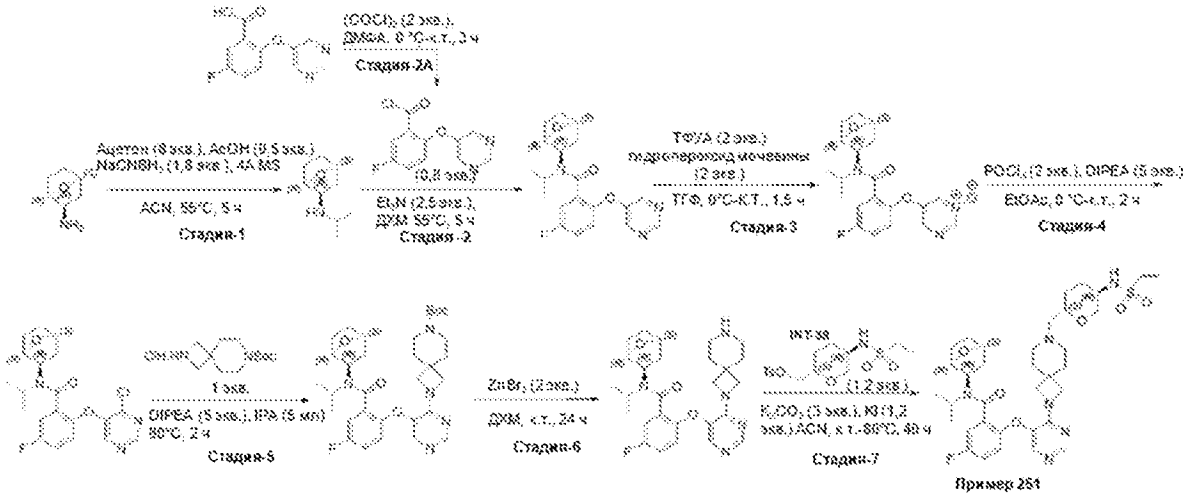
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид ***(Пример 250)***



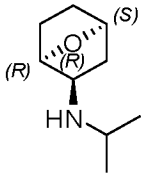
В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (350 мг, 0,621 ммоль) добавляли в ДМФА (20 мл). К данной реакционной смеси добавляли N-изопропилтетрагидро-2H-пиран-4-амин (89 мг, 0,621 ммоль), DIPEA (0,651 мл, 3,73 ммоль) и HATU (354 мг, 0,931 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамида (16 мг, выход 36,5%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,22 (м, 1H), 7,77 - 7,65 (м, 1H), 7,31 - 7,20 (м, 2H), 7,15 - 7,00 (м, 2H), 3,95 - 3,68 (м, 8H), 3,59 - 3,51 (м, 1H), 3,48 - 3,37 (м, 2H), 3,15 - 2,96 (м, 5H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,02 - 1,88 (м, 1H), 1,80 - 1,56 (м, 7H), 1,50 - 1,25 (м, 7H), 1,17 (т, J = 7,2 Гц,

3H), 1,25 - 1,01 (м, 4H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,08 мин, m/z: 689,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,76 мин, 94,83%.

Пример 251. N-((1R,2R,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид

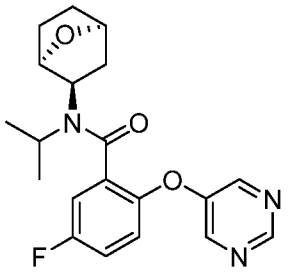


Стадия 1. (1R,2R,4S)-N-Изопропил-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-амин



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-амин (Essen Scientific LLC; № CAS 58564-87-7; 470 мг, 4,15 ммоль) в MeOH (20 мл). К данной реакционной смеси добавляли ацетон (2,462 мл, 33,2 ммоль), AcOH (0,119 мл, 2,077 ммоль) и 4Å молекулярные сита (400 мг, 4,15 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. К данной реакционной смеси добавляли цианоборгидрид натрия (470 мг, 7,48 ммоль) при 0 °C, а полученную реакционную смесь при перемешивании при 55 °C в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с последующим растиранием с 30% EtOAc в гексане (3 x 10 мл) с получением (1R,2R,4S)-N-изопропил-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-амина (600 мг, выход 93%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,35 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 5,2 Гц, 1H),3,12 - 3,04 (м, 1H), 2,58 - 2,65 (м, 1H), 2,12 - 2,02 (м, 1H), 1,98 - 1,87 (м, 1H), 1,67 (шир. с, 1H), 1,60 - 1,32 (м, 3H), 0,91 - 1,01 (м, 6H), 0,90 - 0,82 (м, 1H).

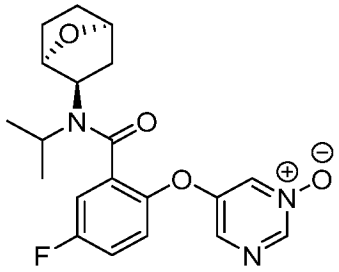
Стадия 2. N-((1R,2R,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид



Стадия 2A: В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойную кислоту (900 мг, 3,84 ммоль) в ДХМ (15 мл). К данной реакционной смеси добавляли оксалилхлорид (0,659 мл, 7,69 ммоль) и ДМФА (0,030 мл, 0,384 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоилхлорида (900 мг, 2,88 ммоль, выход 75%) в виде твердого вещества.

Стадия 2: В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензоилхлорид (600 мг, 2,375 ммоль) в ДХМ (4 мл). К данной реакционной смеси добавляли (1R,2R,4S)-N-изопропил-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-амин (442 мг, 2,85 ммоль) и DIPEA (1,279 мл, 7,13 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100% EtOAc). Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 6% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением N-((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамида (450 мг, выход 45,6%) в виде липкого твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,67 мин, m/z: 372,1 $[M+H]^+$, 89,49%.

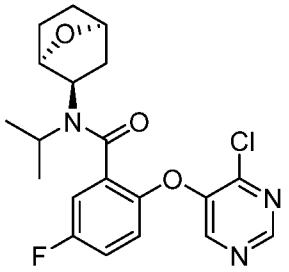
Стадия 3. 5-(2-(((1R,2R,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксид



В высушенную трехгорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота N-((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-N-изопропил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид (450 мг, 1,212 ммоль) добавляли в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь

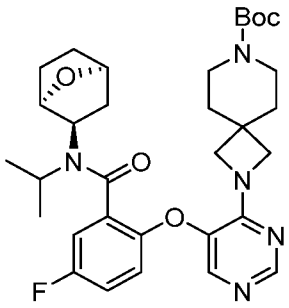
охлаждали до -10 °C, и добавляли мочевину-пероксид водорода (228 мг, 2,423 ммоль). К данной реакционной смеси TFAA (0,337 мл, 2,423 ммоль) добавляли по каплям в течение периода 10 мин. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (80% EtOAc в гексане). Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали водным раствором тиосульфата натрия (3 x 25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растирали с гептаном (15 мл) с получением 5-(2-(((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин- 1-оксида (430 мг, выход 81%) в виде липкого твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,48 мин, m/z: 386 $[M+H]^+$, 87,92%.

Стадия 4. N-((1R,2R,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



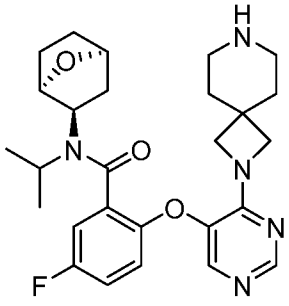
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 5-(2-(((1S,2S,4R)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксид (430 мг, 1,110 ммоль) добавляли в EtOAc (5 мл). К данной реакционной смеси $POCl_3$ (0,203 мл, 2,220 ммоль) и DIPEA (0,969 мл, 5,55 ммоль) добавляли при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин и при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50% EtOAc в гексане). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографии на силикагеле, используя 35% EtOAc в гексане в виде элюента с получением N-((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (190 мг, выход 35,7%). ЖХМС (Способ А): Rt 2,00 мин, m/z: 406,1 $[M+H]^+$, 84,7%.

Стадия 5. трет-Бутил-2-(5-(2-(((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота N-((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (190 мг, 0,468 ммоль) добавляли в 2-пропаноле (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (123 мг, 0,468 ммоль) и DIPEA (0,420 мл, 2,341 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80°C в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (80% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографии на силикагеле, используя 4% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(5-(2-(((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (220 мг, выход 73,1%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,83 мин, m/z: 596,4 $[M+H]^+$, 92,61%.

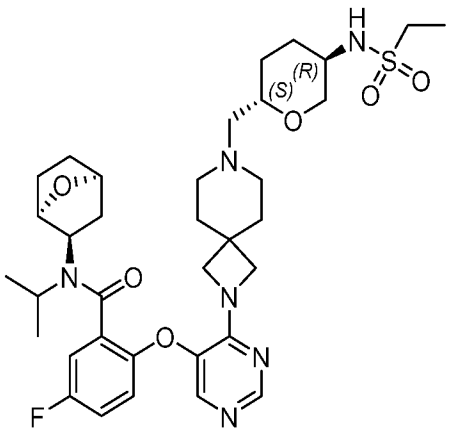
Стадия 6. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-N-изопропилбензамид



В высушенную круглодонную колбу емкостью 10 мл в атмосфере азота трет-бутил-2-(5-(2-(((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,030 г, 0,050 ммоль) добавляли в ДХМ (2 мл). К данной реакционной смеси добавляли $ZnBr_2$ (0,023 г, 0,101 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли водным раствором гидрокарбоната натрия и фильтровали. Полученное твердое вещество собирали и совместно перегоняли с ACN с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-N-

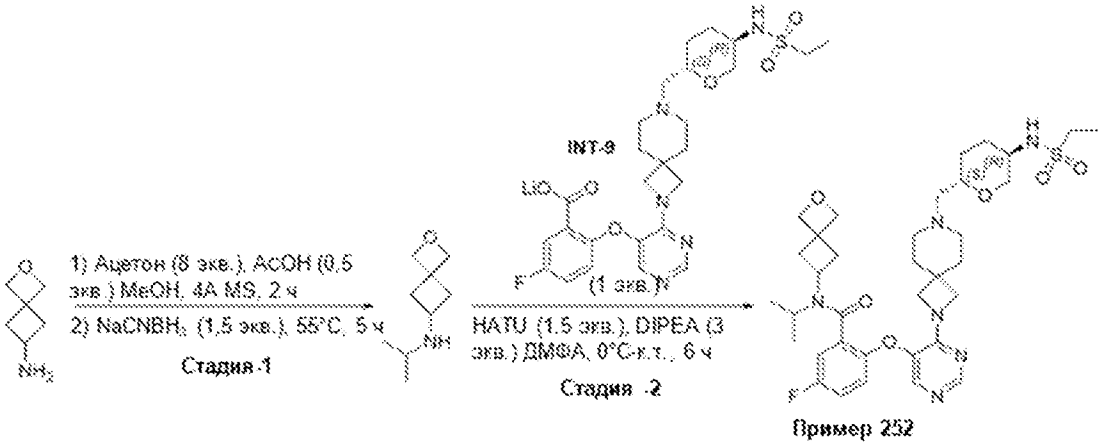
изопропилбензамида (40 мг, выход 94%). ЖХМС (Способ А): Rt 1,42 мин, 496,1 $[M+H]^+$, 58,57%.

Стадия 7. N-((1R,2R,4S)-7-Оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 251)***

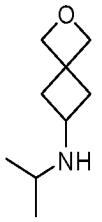


В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-((1S,2S,4R)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-N-изопропилбензамид (70 мг, 0,141 ммоль) добавляли в ACN (3 мл). К данной реакционной смеси K_2CO_3 (20,91 мг, 0,151 ммоль), KI (10,05 мг, 0,061 ммоль) и ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (22,85 мг, 0,061 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 40 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH и ДХМ). Реакционную смесь фильтровали через целит®, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением N-((1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (8,7 мг, выход 8,63%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 - 8,18 (м, 1H), 7,71 (шир. с, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 7,08 - 6,92 (м, 1H), 6,83 - 6,78 (м, 1H), 4,60-4,38 (м, 2H), 3,86 (шир. с, 7H), 3,15 - 2,99 (м, 6H), 2,33 - 2,18 (м, 5H), 2,06 - 1,94 (м, 2H), 1,69 (шир. с, 5H), 1,64 - 1,52 (м, 3H), 1,49 - 1,41 (м, 2H), 1,36 - 1,16 (м, 11H); ЖХМС (Способ В): Rt 1,50 мин, m/z: 701,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,88 мин, m/z: 98,18%.

Пример 252. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензамид

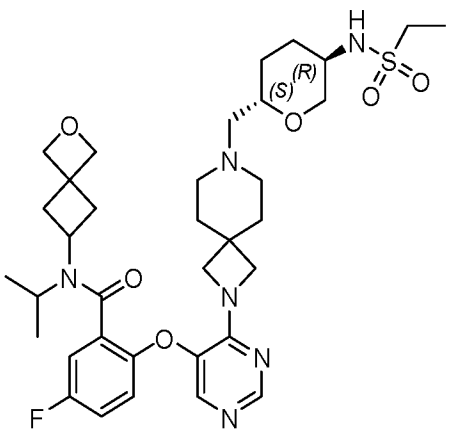


Стадия 1. N-Изопропил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин



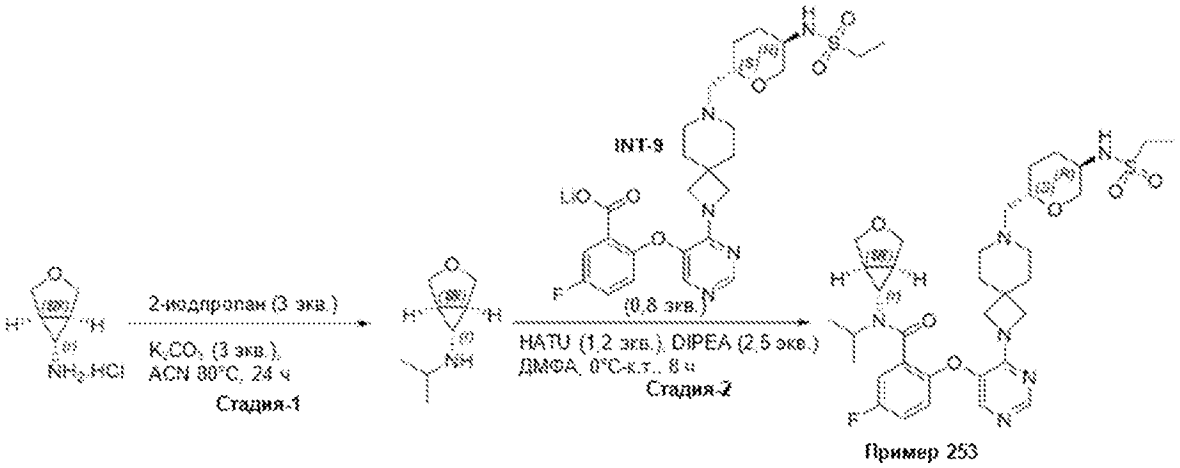
В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (300 мг, 2,65 ммоль) в метаноле (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли ацетон (1,579 мл, 21,21 ммоль), AcOH (0,076 мл, 1,326 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (584 мг, 1,326 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, добавляли цианоборгидрид натрия (250 мг, 3,98 ммоль), а реакционную смесь продолжали нагревать при 55 °C в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH и ДХМ). Реакционную смесь фильтровали через целит® и концентрировали при пониженном давлении с получением N-изопропил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амина (500 мг, выход 94%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 0,42 мин, 156,2 $[M+H]^+$, 77,35%.

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензамид ***(Пример 252)***

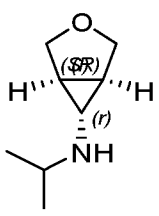


В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (350 мг, 0,621 ммоль) и N-изопропил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (96 мг, 0,621 ммоль) добавляли в ДМФА (4 мл). К данной реакционной смеси добавляли DIPEA (0,325 мл, 1,863 ммоль) и HATU (354 мг, 0,931 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензамида (27 мг, выход 6,20%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 - 8,23 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,30 - 6,98 (м, 4H), 4,63 - 4,38 (м, 4H), 3,96 - 3,73 (м, 6H), 3,71 - 3,61 (м, 1H), 3,43 (с, 1H), 3,18 - 2,90 (м, 6H), 2,47 - 2,36 (м, 2H), 2,32 - 2,12 (м, 6H), 1,98 - 1,89 (м, 1H), 1,68 (шир. с, 5H), 1,47 - 1,34 (м, 2H), 1,32 - 1,22 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,08 - 0,90 (м, 4H); ЖХМС (Способ В): Rt 1,24 мин, m/z: 701,0 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 2,74 мин, 99,96%.

Пример 253. N-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



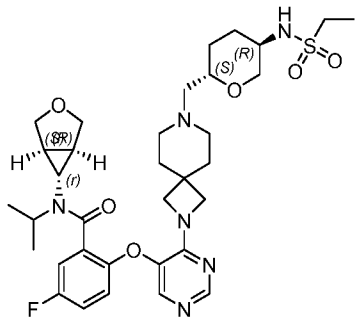
Стадия 1. (1R,5S,6r)-N-изопропил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амин



В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли

транс-6-амино-3-оксабицикло[3.1.0]гексана гидрохлорид (Habo Hong Kong Co. Limited; № CAS 1048962-49-7 (100 мг, 0,738 ммоль) в ACN (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли 2-иодпропан (0,221 мл, 2,213 ммоль) и K_2CO_3 (306 мг, 2,213 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (40 мл). Полученный раствор фильтровали через целит®, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S,6r)-N-изопропил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (130 мг, выход 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,18 (шир. с, 2H), 3,95 - 3,80 (м, 2H), 3,67 - 3,44 (м, 2H), 2. 30 (шир. с, 1H), 2,20 (шир. с, 1H), 1,40 - 1,32 (м, 2H), 1,26 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

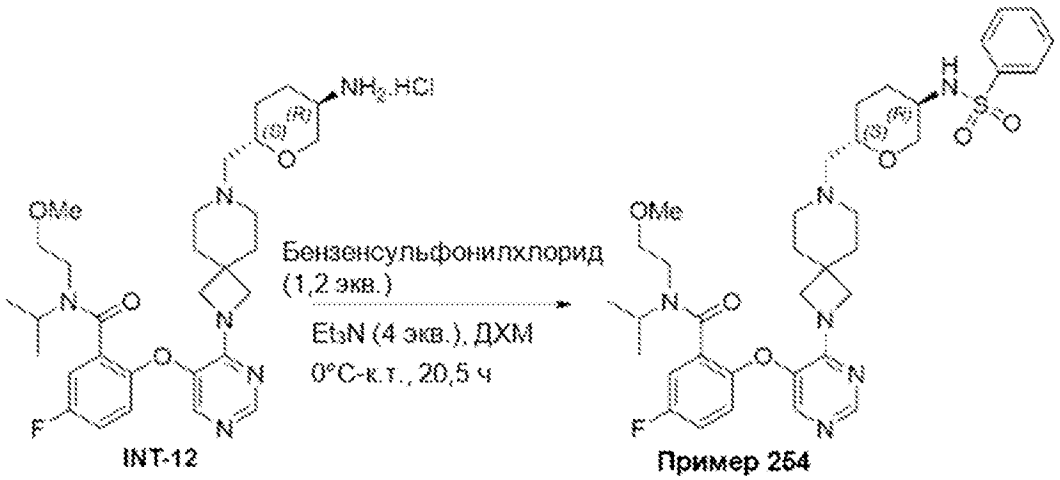
Стадия 2. N-((1R,5S,6r)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид ***(Пример 253)***



В высушенную круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (350 мг, 0,621 ммоль) добавляли в ДМФА (5 мл). К данной реакционной смеси добавляли DIPEA (0,325 мл, 1,863 ммоль), HATU (354 мг, 0,931 ммоль) и (1R,5S,6r)-N-изопропил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амин (105 мг, 0,745 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 8 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ A) с получением N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (166,61 мг, выход 39,0%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 3,0, 8,4 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 3,1, 8,6 Гц, 1H), 7,15 - 7,05 (м, 2H), 4,35 - 4,25 (м, 1H), 3,95 - 3,74 (м,

6H), 3,53 - 3,38 (м, 3H), 3,16 - 2,94 (м, 5H), 2,41 (шир. с, 1H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 1,99 - 1,76 (м, 3H), 1,75 - 1,61 (м, 5H), 1,50 - 1,33 (м, 1H), 1,32 - 1,13 (м, 11H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,63 мин, m/z: 687,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,71 мин, 99,86%.

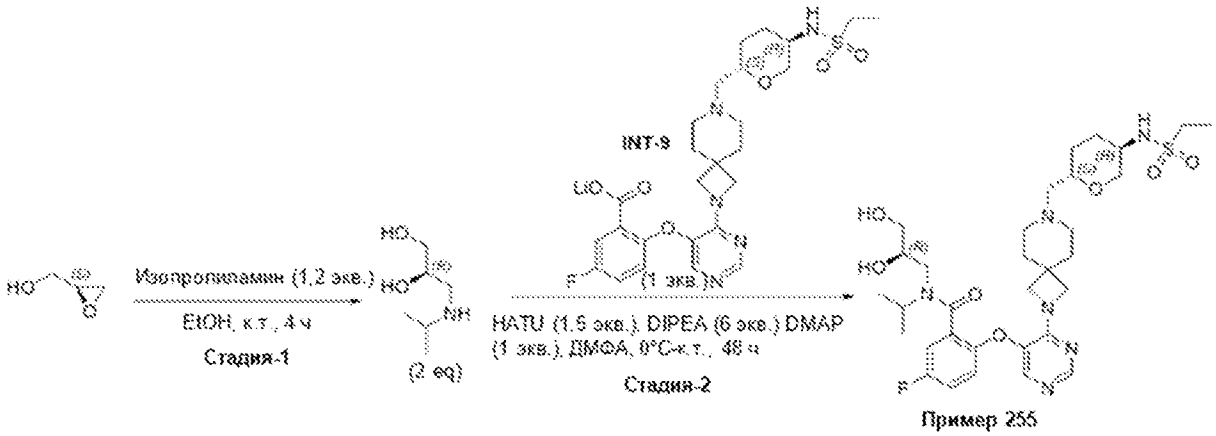
Пример 254. 5-Фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамид



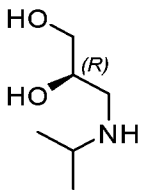
В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)бензамида гидрохлорид (0,3 г, 0,494 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, и добавляли Et_3N (0,275 мл, 1,976 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при 0 °C в течение 0,5 ч. К данной реакционной смеси добавляли бензолсульфонилхлорид (0,105 г, 0,593 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 20 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C) с получением 5-фтор-N-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(фенилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)бензамида (65 мг, выход 18,16%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 - 8,25 (м, 1H), 7,85 - 7,80 (м, 2H), 7,79 - 7,72 (м, 1H), 7,69 - 7,57 (м, 4H), 7,32 - 7,22 (м, 2H), 7,08 - 6,99 (м, 1H), 3,94 - 3,62 (м, 5H), 3,61 - 3,56 (м, 1H), 3,54 - 3,41 (м, 2H), 3,41 - 3,36 (м, 1H), 3,29 - 3,21 (м, 4H), 3,13 (с, 1H), 3,06 - 2,87 (м, 2H), 2,32 - 2,08 (м, 4H), 1,76 - 1,51 (м, 6H), 1,41 - 1,13 (м, 4H), 1,13 - 0,99 (м, 6H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,23 мин, m/z: (711,2) $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ K): Rt 3,72

мин, 98,15%.

Пример 255. N-((R)-2,3-Дигидроксипропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид

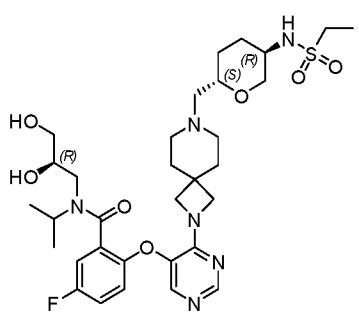


Стадия 1. (R)-3-(Изопропиламино)пропан-1,2-диол



В высушенную круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли изопропиламин (0,694 мл, 8,10 ммоль) в EtOH (10 мл). К данной реакционной смеси добавляли (*S*)-оксиран-2-илметанол (500 мг, 6,75 ммоль) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-3-(изопропиламино)пропан-1,2-диола (550 мг, выход 61,2%) в виде бесцветной жидкости. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: N-((R)-2,3-Дигидроксипропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (Пример 255)

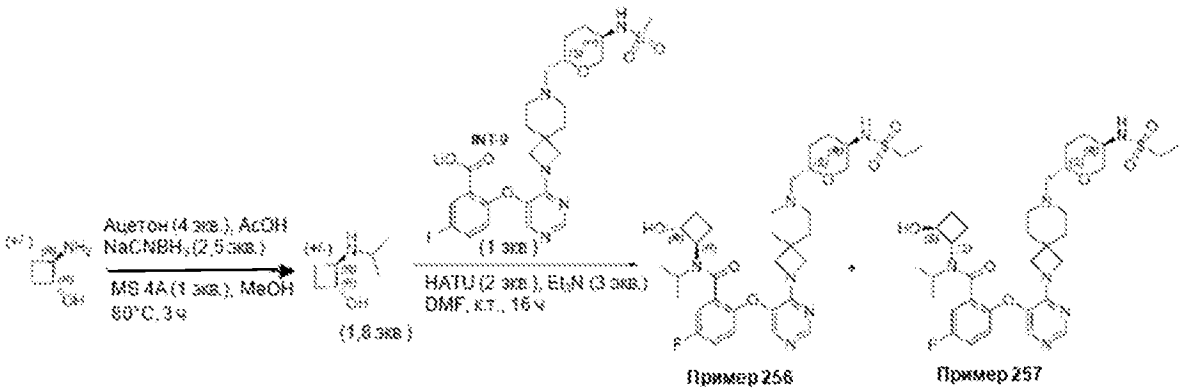


В высушенную двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-

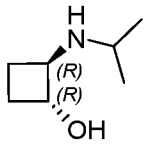
диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (400 мг, 0,710 ммоль) добавляли в ДМФА (10 мл). К данному раствору HATU (405 мг, 1,064 ммоль), DIPEA (0,744 мл, 4,26 ммоль) и DMAP (87 мг, 0,710 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 30 мин. К данной реакционной смеси добавляли (R)-3-(изопропиламино)пропан-1,2-диол (189 мг, 1,419 ммоль), а реакцию продолжали при КТ в течение 48 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ G), а чистые фракции лиофилизировали с получением N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (40 мг, выход 8,19%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 - 8,24 (м, 1H), 7,80 - 7,65 (м, 1H), 7,38 - 7,17 (м, 2H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,05 - 6,93 (м, 1H), 4,90 - 4,67 (м, 1H), 4,58 - 4,44 (м, 1H), 3,96 - 3,68 (м, 7H), 3,60 - 3,43 (м, 1H), 3,41 - 3,34 (м, 2H), 3,18 - 2,93 (м, 6H), 2,32 - 2,15 (м, 6H), 1,89 - 2,00 (м, 1H), 1,67 (шир. с, 5H), 1,47 - 1,33 (м, 1H), 1,30 - 1,21 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,14 - 1,01 (м, 4H); ЖХМС (Способ B): Rt 2,11 мин, m/z: 679,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,05 мин, 98,58%.

Пример 256. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E1)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид (Изомер-1) и

Пример 257. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E2)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид (Изомер-2)

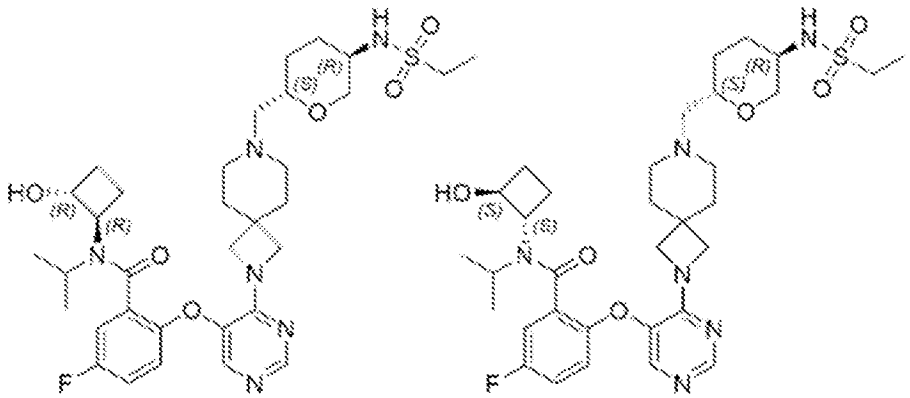


Стадия 1. (1R,2R)-2-(Изопропиламино)циклобутан-1-ол



В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли (±)-транс-2-аминоциклобутан-1-ол (0,225 г, 2,58 ммоль) в MeOH (15 мл). К данному раствору добавляли ацетон (0,765 мл, 10,33 ммоль) и AcOH (0,155 г, 2,58 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при КТ. К данной реакционной смеси добавляли $NaCNBH_3$ (0,406 г, 6,46 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (300 мг) при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (25 мл). Полученный раствор фильтровали через целит®, а фильтрат очищали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R)-2-(изопропиламино)циклобутан-1-ола (0,124 г, выход 37,2%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,05 - 5,94 (м, 1H), 3,64 - 3,52 (м, 1H), 2,93 - 2,84 (м, 1H), 2,83- 2,74 (м, 1H), 1,92 - 1,74 (м, 3H), 1,35 - 1,21 (м, 1H), 1,03 - 0,89 (м, 6H).

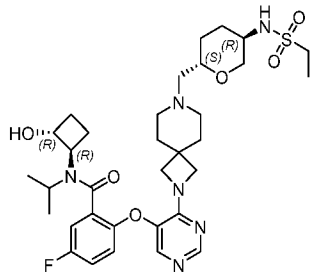
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E1)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид (Изомер-1) ***(Пример 256)***
2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E2)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид (Изомер-2) ***(Пример 257)***



В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,3 г, 0,532 ммоль) в ДМФА (8 мл). К данной реакционной смеси добавляли Et_3N (0,223 мл, 1,597 ммоль), HATU (0,405 г, 1,064 ммоль) и (1R,2R)-2-(изопропиламино)циклобутан-1-ол (0,124

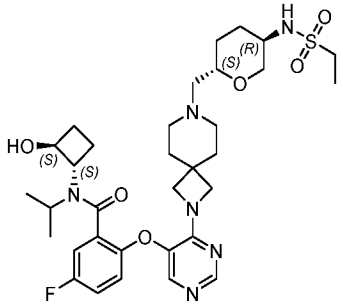
г, 0,958 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C) с последующей очисткой хиральной СФХ (Способ C). Чистые фракции концентрировали и лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E1)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамида (**Пример-256**) (0,045 г, выход 12,40%) и 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E2)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамида (**Пример-257**) (0,04 г, выход 11,03%) в виде твердых веществ. Примечание: абсолютную стереохимию изомеров задавали произвольно.

Пример 256 (Изомер-1). 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E1)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид



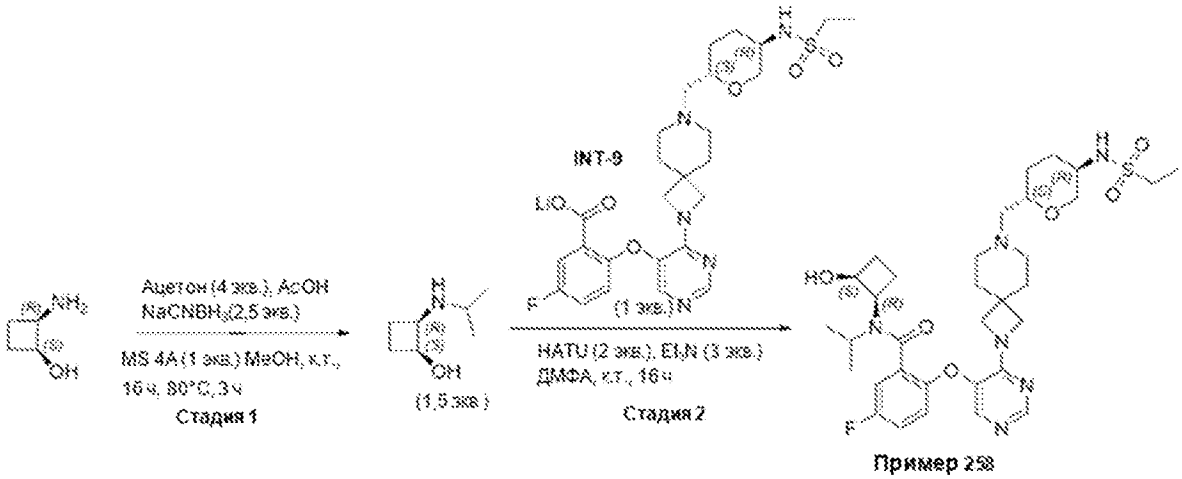
Выход: 12,40%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 - 8,19 (м, 1H), 7,82 - 7,62 (м, 1H), 7,32 - 6,92 (м, 4H), 5,57 - 4,77 (м, 1H), 4,17 - 3,72 (м, 6H), 3,72 - 3,39 (м, 2H), 3,17 - 2,93 (м, 4H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,11 - 1,75 (м, 3H), 1,75 - 1,56 (м, 6H), 1,53 - 1,30 (м, 5H), 1,30 - 1,22 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,12 - 0,98 (м, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 2,33 мин, m/z: 675,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,5 мин, 99,70%; СФХ (Способ K): Rt 6,57 мин, 98,56%.

Пример 257 (Изомер-2). 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((E2)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид

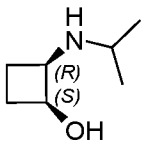


Выход: 11,03%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 - 8,15 (м, 1H), 7,84 - 7,59 (м, 1H), 7,35 - 6,91 (м, 4H), 5,54 - 4,74 (м, 1H), 4,15 - 3,99 (м, 2H), 3,95 - 3,75 (м, 5H), 3,71 - 3,62 (м, 1H), 3,16 - 2,94 (м, 4H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,12 - 1,80 (м, 2H), 1,75 - 1,54 (м, 6H), 1,53 - 1,34 (м, 5H), 1,31 - 1,14 (м, 7H), 1,13 - 0,96 (м, 3H); ЖХМС (Способ A): Rt 2,33 мин, 675,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,50 мин, 99,61%; СФХ (Способ K): Rt 9,64 мин, 100%.

Пример 258. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид

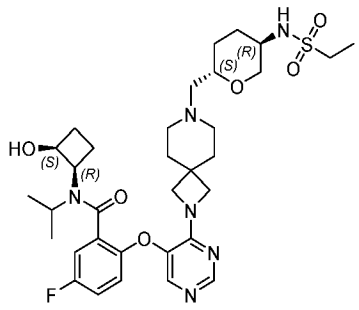


Стадия 1. (1S,2R)-2-(Изопропиламино)циклобутан-1-ол



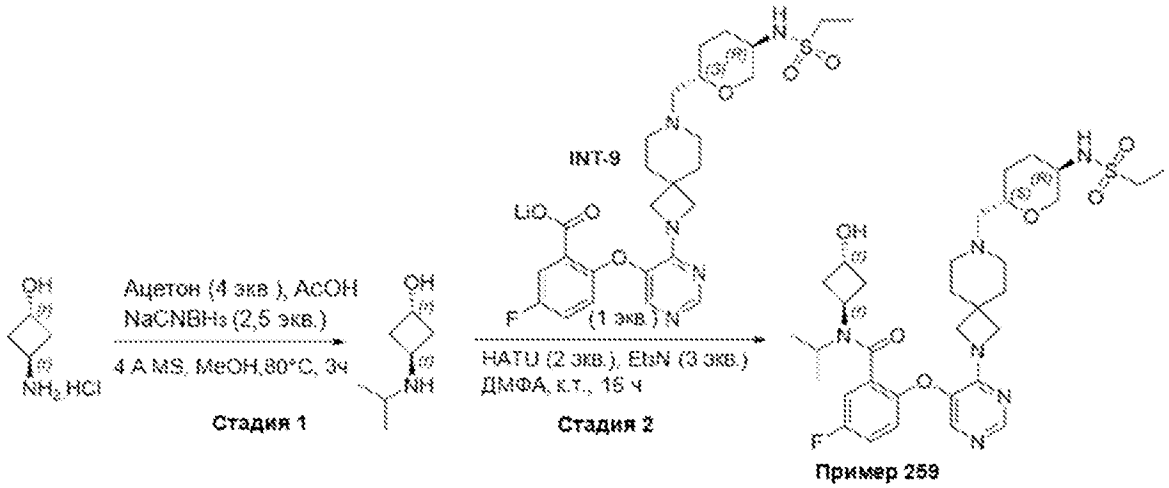
В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли (1S,2R)-2-аминоциклобутан-1-ол (0,25 г, 2,87 ммоль) в MeOH (15 мл). К данной реакционной смеси добавляли ацетон (0,850 мл, 11,48 ммоль) и AcOH (0,172 г, 2,87 ммоль), а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 10 мин. К данной реакционной смеси добавляли $NaCNBH_3$ (0,451 г, 7,17 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (300 мг). Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч и 80 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (25 мл). Раствор фильтровали через целит® и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R)-2-(изопропиламино)циклобутан-1-ола (0,067 г, выход 18,07%) в виде жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,09 - 4,16 (м, 1H), 3,39 - 3,30 (м, 2H), 3,26 - 3,20 (м, 1H), 2,78 - 2,67 (м, 1 H), 1,97 - 1,87 (м, 2H), 1,72 - 1,56 (м, 2H), 0,98 - 0,90 (м, 6 H).

Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид ***(Пример 258)***

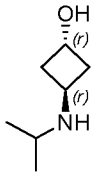


В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,2 г, 0,355 ммоль) в ДМФА (6 мл). К данному раствору добавляли Et_3N (0,148 мл, 1,064 ммоль), HATU (0,270 г, 0,710 ммоль) и (1S,2R)-2-(изопропиламино)циклобутан-1-ол (0,069 г, 0,532 ммоль) при КТ. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ C), а чистые фракции лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамида (0,05 г, выход 20,62%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 - 8,16 (м, 1H), 7,88 - 7,60 (м, 1H), 7,40 - 6,99 (м, 4H), 5,36 - 5,03 (м, 1H), 4,68 - 4,31 (м, 1H), 4,26 - 3,64 (м, 7H), 3,17 - 2,90 (м, 5H), 2,32 - 2,08 (м, 7H), 2,02 - 1,78 (м, 3H), 1,67 (м, 5H), 1,59 - 1,32 (м, 4H), 1,31 - 0,97 (м, 8H); ЖХМС (Способ A): Rt 2,60 мин, m/z: 675,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 4,77 мин, 98,742%.

Пример 259. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид

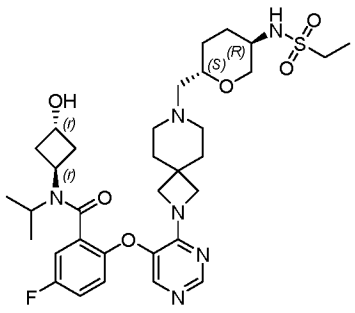


Стадия 1. (1r,3r)-3-(Изопропиламино)циклобутан-1-ол



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли (1r,3r)-3-аминоциклобутан-1-ола гидрохлорида (0,5 г, 4,05 ммоль) в метаноле (15 мл). К данному раствору добавляли ацетон (1,199 мл, 16,18 ммоль) и AcOH (0,243 г, 4,05 ммоль) при КТ, а реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при КТ. К данной реакционной смеси добавляли $NaCNBH_3$ (0,636 г, 10,11 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (0,25 г), а реакционную смесь продолжали нагревать при 80 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (30 мл). Слой EtOAc фильтровали через целит®, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1r,3r)-3-(изопропиламино)циклобутан-1-ола (0,238 г, выход 45,5%) в виде полутвердого вещества. Неочищенное соединение использовали без дополнительной очистки.

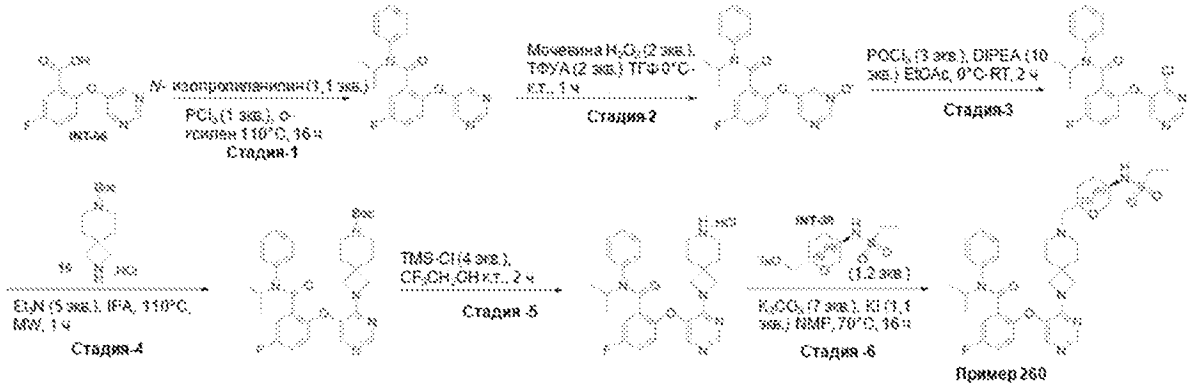
Стадия 2. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамид ***(Пример 259)***



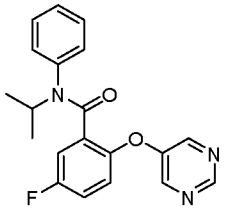
В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фторбензойную кислоту (0,3 г, 0,532 ммоль) в ДМФА (8 мл). К данной реакционной смеси добавляли Et_3N (0,223 мл, 1,597 ммоль), HATU (0,405 г, 1,064 ммоль) и (1r,3r)-3-(изопропиламино)циклобутан-1-ол (0,138 г, 1,064 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-N-изопропилбензамида (0,105 г, выход 28,9%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,31 - 7,01 (м, 4H), 4,91 (т, J = 4,1 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 1H), 4,22 - 4,02 (м, 1H), 3,98 - 3,73 (м, 5H), 3,72 - 3,62 (м, 1H), 3,23 - 2,90 (м, 5H), 2,32 - 2,14 (м, 6H), 2,10 - 1,76 (м, 4H), 1,67 (шир. с, 5H), 1,48 - 1,33 (м, 3H), 1,32 - 1,21 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,08 - 0,93 (м, 3H); ЖХМС (Способ С): Rt 1,27 мин, m/z: 675,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 4,37 мин, 99,58%.

Пример 260. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамид



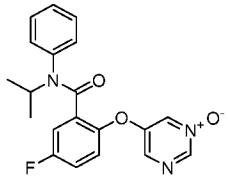
Стадия 1. 5-Фтор-N-изопропил-N-фенил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойную кислоту (1,6 г, 6,83 ммоль) в *о*-ксилоле (25 мл). К данной реакционной смеси добавляли N-изопропиланилин (1,109 г, 8,20 ммоль) и PCl_3

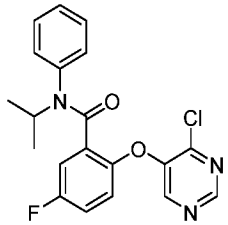
(0,598 мл, 6,83 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 40% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-фенил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамида (1,14 г, выход 43,2%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 - 9,90 (м, 1H), 8,48 - 8,32 (м, 2H), 7,32 - 7,22 (м, 3H), 7,14 - 7,02 (м, 2H), 6,99 - 6,66 (м, 3H), 5,95 - 4,18 (м, 1H), 1,22 - 1,08 (м, 6H); ЖХМС (Способ А): Rt 1,66 мин, m/z: 352,1 $[M+H]^+$, 91,42%.

Стадия 2. 5-(4-Фтор-2-(изопропил(фенил)карбамоил)фенокси)пиримидин 1-оксид



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-N-изопропил-N-фенил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид (1,14 г, 3,24 ммоль) в ТГФ (15 мл). К данному раствору добавляли перекись водорода-мочевина (0,610 г, 6,49 ммоль) и TFAA (0,915 мл, 6,49 ммоль) по каплям в течение периода 1 ч при 0 °С. После завершения реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(4-фтор-2-(изопропил(фенил)карбамоил)фенокси)пиримидин-1-оксида (1,2 г, выход 87%) в виде липкой жидкости. Данное соединение использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (Способ А): Rt 1,61 мин, m/z: 368,1 $[M+H]^+$, 86,16%.

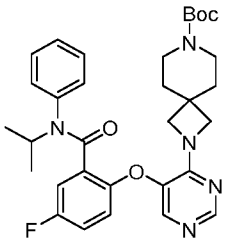
Стадия 3. 2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамид



В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 5-(4-фтор-2-(изопропил(фенил)карбамоил)фенокси)пиримидин 1-оксид (1,2 г, 3,27 ммоль) в EtOAc (25 мл). К данной реакционной смеси добавляли DIPEA (5,69 мл, 32,7 ммоль) при -5 °С и

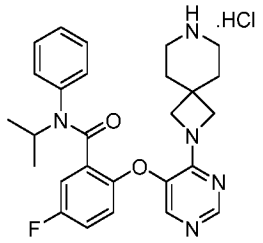
добавляли $POCl_3$ (0,916 мл, 9,80 ммоль) при 0 °C в течение периода 10 мин. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (20% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь гасили льдом и подщелачивали раствором Na_2CO_3 до pH 8. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 35 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамида (0,575 г, выход 42,4%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,77 - 8,74 (м, 1H), 8,16 - 8,12 (м, 1H), 7,28 - 7,21 (м, 5H), 6,94 - 6,88 (м, 2H), 6,76 (дд, J = 8,76, 4,38 Гц, 1H), 5,08 - 5,00 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,88 Гц, 6H); ЖХМС (Способ A): кт 1,77 мин, m/z: 386,0 $[M+H]^+$, 81,41%.

Стадия 4. трет-Бутил-2-(5-(4-Фтор-2-(изопропил(фенил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



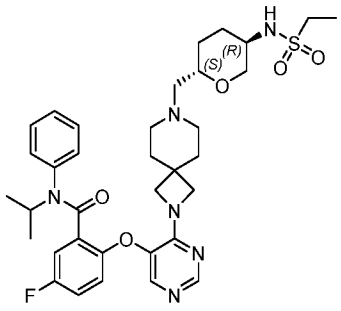
В микроволновый сосуд емкостью 30 мл в атмосфере азота добавляли *трет-бутил*-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (0,34 г, 1,294 ммоль) в ИПС (10 мл). К данному раствору Et_3N (0,902 мл, 6,47 ммоль) и 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамида (0,499 г, 1,294 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 110 °C в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 100% EtOAc в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(фенил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,5 г, выход 63,8%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 - 8,38 (м, 1H), 7,58 - 7,48 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 3H), 7,09 - 7,03 (м, 2H), 6,95 - 6,90 (м, 1H), 6,85 - 6,74 (м, 1H), 6,55 - 6,47 (м, 1H), 5,14 - 5,03 (м, 1H), 4,07 - 3,98 (м, 4H), 3,44 - 3,36 (м, 4H), 1,81 - 1,75 (м, 4H), 1,50 - 1,46 (м, 9H), 1,23 - 1,17 (м, 6H); ЖХМС (Способ A): Rt 1,94 мин, m/z: 576,3 $[M+H]^+$, 95,27%.

Стадия 5. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамида гидрохлорид



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-2-(5-(4-фтор-2-(изопропил(фенил)карбамоил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,58 г, 1,007 ммоль) в трифторэтаноле (8 мл). К данному раствору добавляли TMS-Cl (0,511 мл, 4,03 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамида гидрохлорида (0,52 г, выход 97%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ A): Rt 1,50 мин, m/z: 476,4 $[M+H]^+$, 98,39%.

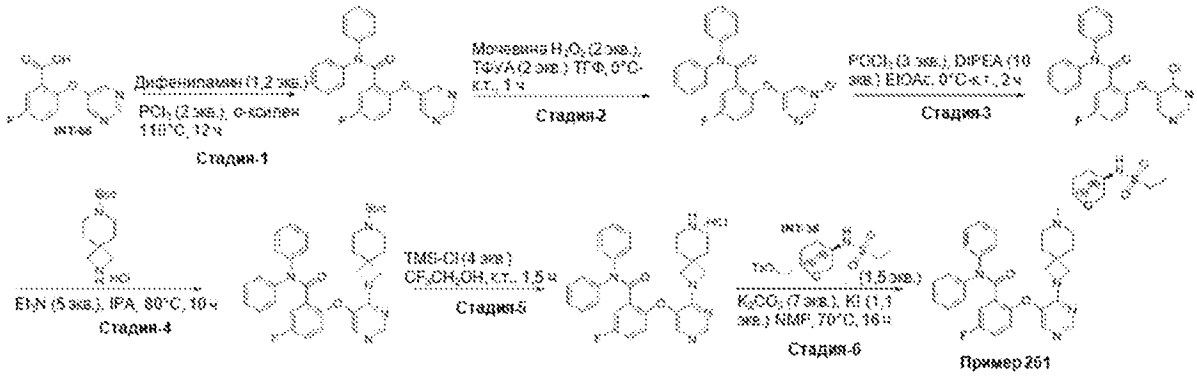
Стадия 6. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамид ***(Пример 260)***



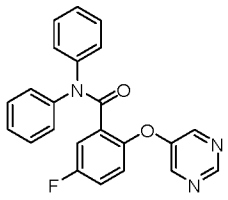
В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамида гидрохлорида (0,52 г, 1,016 ммоль) в NMP (15 мл). К данному раствору K_2CO_3 (0,982 г, 7,11 ммоль), KI (0,185 г, 1,117 ммоль) и ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,460 г, 1,219 ммоль)) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. После завершения реакцииреакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ G) с получением 2-((4-

(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропил-N-фенилбензамида (0,3 г, выход 43,0%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 - 7,14 (м, 6H), 7,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 3,2, 8,6 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 4,4, 9,1 Гц, 1H), 4,92 - 4,89 (м, 1H), 3,94 - 3,76 (м, 5H), 3,50 - 3,39 (м, 1H) 3,18 - 2,93 (м, 4H), 2,32 - 2,14 (м, 6H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,73 - 1,61 (м, 5H), 1,47 - 1,33 (м, 1H), 1,32 - 1,23 (м, 1H), 1,16 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,07 (д, J = 6,8 Гц, 6H); ЖХМС (Способ А): Rt 1,87 мин, m/z: 681,0 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ А): Rt 5,46 мин, 99,14%.

Пример 261. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамид



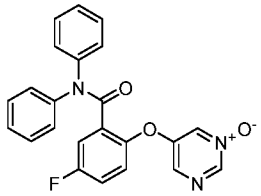
Стадия 1. 5-Фтор-N,N-дифенил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид



В двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-2-(пиримидин-5-илокси)бензойную кислоту (3 г, 12,81 ммоль) в *о*-ксилоле (50 мл). К данному раствору дифениламина (2,60 г, 15,37 ммоль) и PCl_3 (2,241 мл, 25,6 ммоль) добавляли при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 110 °C в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали, гасили раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 5-фтор-N,N-дифенил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамида (0,66 г, выход 8,09%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,87 мин, m/z: 386,3 $[M+H]^+$,

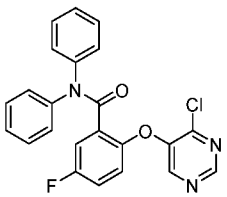
60,56%.

Стадия 2. 5-(2-(Дифенилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксид



В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 5-фтор-N,N-дифенил-2-(пиримидин-5-илокси)бензамид (0,66 г, 1,713 ммоль) в ТГФ (15 мл). К данному раствору добавляли мочевину-пероксид водорода (0,322 г, 3,43 ммоль) и по каплям добавляли TFAA (0,476 мл, 3,43 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при 10 °C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили раствором гидрокарбоната натрия (12 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 35 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(2-(дифенилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин 1-оксида (0,7 г, выход 58,8%) в виде светло-желтой смолы. ЖХМС (Способ А): Rt 1,74 мин, m/z: 402,1 $[M+H]^+$, 57,75%. Данный продукт использовали без дополнительной очистки.

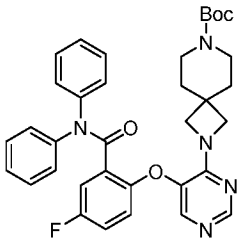
Стадия 3. 2-((4-Хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамид



В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 5-(2-(дифенилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-1-оксида (0,7 г, 1,744 ммоль) в EtOAc (15 мл). К данной реакционной смеси добавляли DIPEA (3,04 мл, 17,44 ммоль) при -5 °C. $POCl_3$ (0,489 мл, 5,23 ммоль) добавляли к реакционной смеси в течение периода 10 мин при 0 °C. Реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (20% EtOAc в гексане). После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc в гексане в виде элюента, с получением 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамида (0,35 г, выход 36,4%) в виде полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 - 8,80 (м, 1H), 8,04 - 8,00 (м, 1H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,33 - 7,26 (м, 7H), 7,24 - 7,15 (м, 5H); ЖХМС (Способ А): Rt 2,11 мин, m/z: 420,2 $[M+H]^+$, 76,23%.

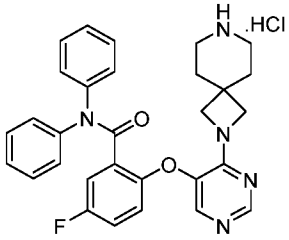
Стадия 4. трет-Бутил-2-(5-(2-(дифенилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-

ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



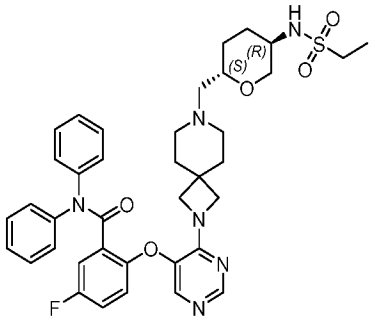
В круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата гидрохлорид (0,22 г, 0,837 ммоль) в ИПС (10 мл). К данному раствору Et_3N (0,583 мл, 4,19 ммоль) и 2-((4-хлорпиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамида (0,351 г, 0,837 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 4% MeOH в ДХМ в виде элюента, с получением трет-бутил-2-(5-(2-(дифенилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан -7-карбоксилата (0,38 г, выход 68,5%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 - 8,30 (м, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 1H), 7,36 - 7,21 (м, 11 H), 7,14 - 7,07 (м, 1H), 6,77 - 6,71 (м, 1H), 3,93 - 3,86 (м, 4H), 3,30 - 3,25 (м, 4H), 1,71 - 1,64 (м, 4H), 1,41 - 1,39 (м, 9H); ЖХМС (Способ А): Rt 2,21 мин, m/z: 610,3 $[M+H]^+$, 91,47%.

Стадия 5. 2-((4-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамида гидрохлорид



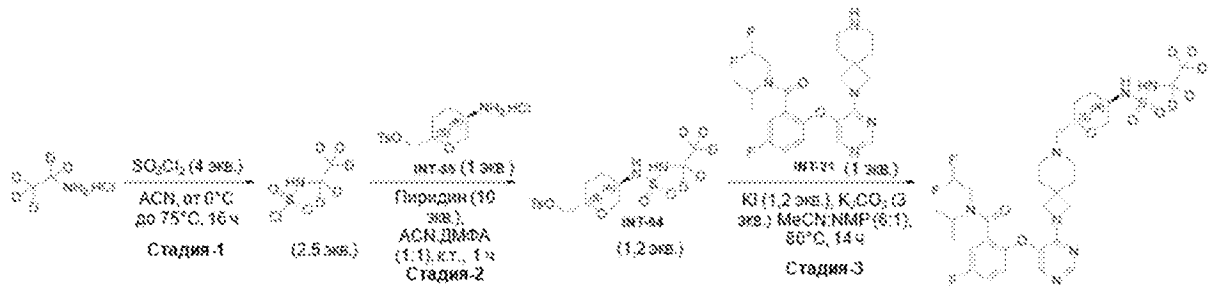
В двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли трет-бутил-2-(5-(2-(дифенилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,38 г, 0,623 ммоль) в трифторэтаноле (8 мл). К данному раствору добавляли TMS-Cl (0,237 мл, 1,870 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при КТ в течение 1,5 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамида гидрохлорида (0,35 г, выход 99%) в виде твердого вещества. ЖХМС (Способ А): Rt 1,87 мин, m/z: 510,2 $[M+H]^+$, 96,63%. Неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 6. 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(Этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамид ***(Пример 261)***



В круглодонную колбу емкостью 50 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамида гидрохлорид (0,35 г, 0,641 ммоль) в NMP (12 мл). К данному раствору K_2CO_3 (0,620 г, 4,49 ммоль), KI (0,117 г, 0,705 ммоль) и ((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,363 г, 0,961 ммоль) добавляли при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой очищали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Способ B), а чистые фракции лиофилизировали с получением 2-((4-(7-(((2S,5R)-5-(этилсульфонамидо)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N,N-дифенилбензамида (0,11 г, выход 22,88%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (с, 1H), 7,57 - 7,16 (м, 12H), 7,14 - 7,06 (м, 2H), 6,73 (дд, J = 4,3, 9,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,75 (м, 5H), 3,38 - 3,28 (м, 1H), 3,18 - 2,91 (м, 5H), 2,32 - 2,15 (м, 5H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,77 - 1,61 (м, 5H), 1,60 - 1,31 (м, 1H), 1,29 - 1,22 (м, 1H), 1,18 (т, J = 7,3 Гц, 3H); ЖХМС (Способ C): Rt 2,16 мин, m/z: 713,3 $[M-H]^-$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,66 мин, 95,34%.

Пример 262: N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(этил-d_5)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



Стадия 1. (Этил-d_5)сульфамоилхлорид

В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли этан-d_5-1-амина гидрохлорид (250 мг, 2,89 ммоль) в ACN (2,5 мл). К данному раствору сульфурилхлорида (1559 мг, 11,55 ммоль) добавляли при 0 °C, а реакционную смесь при перемешивании при 75 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученное неочищенное соединение растирали с метилтрет-бутиловым эфиром. Твердый материал удаляли фильтрацией, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (этил-d_5)сульфамоилхлорида (350 мг). Данный неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. ((2S,5R)-5-((N-(Этил-d_5)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат

В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли ((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфоната гидрохлорид (300 мг, 0,93 ммоль) в ACN:ДМФА (1:1) (3 мл). К данному раствору пиридина (0,75 мл, 9,32 ммоль) добавляли, а смесь перемешивали при КТ в течение 2 мин. К данной реакционной смеси добавляли (этил-d_5)сульфамоилхлорида (346 мг, 2,33 ммоль) при 0 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2 x 50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc в гексане в виде элюента с получением ((2S,5R)-5-((N-(этил-d_5)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (80 мг, 21,6%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J = 8,4 Гц , 2H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,07 - 3,96 (м, 1H), 3,94 - 3,83 (м, 2H), 3,44 - 3,35 (м, 1H), 3,03 - 2,92 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,97 - 1,89 (м, 1H), 1,61 - 1,51 (м, 1H), 1,21 - 1,41 (м, 2H); ЖХМС (Способ B): Rt 1,86 мин, m/z: 398,1 $[M+H]^+$, 98,26%.

Стадия 3. N-(2,2-Дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(этил-d_5)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид

В круглодонную колбу емкостью 25 мл в атмосфере азота добавляли 2-((4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-N-(2,2-дифторэтил)-5-фтор-N-изопропилбензамид (80 мг, 0,173 ммоль) в ACN:NMP (6:1) (7 мл). К данному раствору K_2CO_3 (71,6 мг, 0,518 ммоль), KI (34,4 мг, 0,207 ммоль) и ((2S,5R)-5-((N-(этил-d_5)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил 4-метилбензолсульфонат (82 мг, 0,207 ммоль) добавляли при КТ, а реакционную смесь при перемешивании при 80 °C в течение 14 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10% MeOH в ДХМ). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали водой (3 x 10 мл) и 5% водн. раствором NH_4Cl (3 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH в ДХМ в виде элюента с получением N-(2,2-дифторэтил)-2-((4-(7-(((2S,5R)-5-((N-(этил-d_5)сульфамоил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамида (45 мг, 38%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,40 - 7,25 (м, 2H), 7,14 - 6,71 (м, 3H), 6,68 - 6,12 (м, 1H), 4,05 - 3,62 (м, 9H), 3,48 - 3,37 (м, 1H), 3,23 - 2,82 (м, 4H), 2,35 - 2,14 (м, 3H), 2,05 – 1,90 (м, 1H), 1,75 - 1,59 (м, 5H), 1,48 - 1,33 (м, 1H), 1,24 - 1,16 (м, 1H), 1,15 - 0,99 (м, 6H); ЖХМС (Способ E): Rt 1,71 мин, m/z: 689,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Способ A): Rt 5,27 мин, 98,86%; СФХ (Способ L): Rt 1,30 мин, 100%.

Пример 263. Конкуренция менин-MLL и анализы пролиферации клеток MV4;11

Менин-MLL представляет собой анализ конкуренции между менином человека и N-концевой частью человеческого MLL, представляющей аминокислоты 4-43 белка. Взаимодействие между менином и пептидом MLL контролировали с помощью HTRF с использованием меченного тербием антитела против His6, нацеленного на N-концевую метку His6 на рекомбинантном менине, и группу FITC, ковалентно присоединенную к пептиду MLL. N-концевой фрагмент MLL, сохраняющийся во всех слитых белках MLL, участвует во взаимодействиях с менином, и это белок-белковое взаимодействие имеет решающее значение для лейкемогенных трансформаций, опосредованных слитыми белками MLL.

Для определения IC_{50} тестируемые соединения готовили в виде исходных растворов 10 мМ ДМСО. Рассмотрение ДМСО как носителя в системе анализа. Запасы 50 мкМ

получали из исходного раствора с концентрацией 10 мМ. Для тестирования соединений в анализе производят 3,16-кратные серийные разведения в 100% ДМСО. Средний запас 50-кратных соединений (50 мкМ) серийно разводили (3,16 раза) в 100% ДМСО в полипропиленовом планшете. В аналитическом планшете отпечатывали 1 микролитр предварительно приготовленного разведения соединения. H-FL-Менин разводили до 4 нМ в аналитическом буфере (50 мМ Трис-HCl, pH 7,4, 50 мМ NaCl, свежеприготовленный 1 мМ DTT, 0,01% BSA, 0,005% Тритон X-100) и предварительно инкубировали с 8 нМ анти-His6-Tb в течение 30 минут при комнатной температуре. FITC-MLL-4-43 разводили до 2 нМ в буфере для анализа и 25 мкл распределяли в каждую лунку аналитического планшета с последующим добавлением 25 мкл предварительно инкубированной смеси H-FL-менин и анти-His6-Tb. Конечную концентрацию H-FL-менина разводили до 1 нМ в аналитическом планшете с 2 нМ анти-His6-Tb и 1 нМ FITC-MLL-4-43. После 1 часовой инкубации при комнатной температуре сигнал HTRF измеряли на многометочном планшет-ридере Spark. Полученные данные зафиксировали в виде соотношения RFU520/RFU485 × 1000. Максимальные значения получали при 0% ингибировании в присутствии 2% ДМСО и минимальные значения представляли собой 100% ингибирование в присутствии 1 мкМ эталонного соединения.

Анализ клеточной пролиферации – MV4;11

Соединения оценивали на предмет их способности ингибировать пролиферацию клеточной линии лейкоза MLLr MV4-11, которая содержит слитый белок MLL1-AF4. Клетки MV4-11 культивировали в течение 72 часов с лимитирующими разведениями соединений, а жизнеспособность измеряли с использованием CellTiter-Glo.

Соединения растворяли с получением в виде 10 мМ раствора в ДМСО. Запас разбавляли 1:5 до максимальной концентрации 2 мМ в 100% ДМСО. Для определения IC_{50} готовили серийные разведения 1:3, 16 в 100% ДМСО путем разведения 20 мкл в 43,5 мкл ДМСО для 8 концентраций. Каждый приготовленный раствор ДМСО дополнительно разбавляли 1:500 в среде для культивирования клеток с получением 2x дозировочных растворов. Конечные концентрации тестируемых соединений в средах для культивирования клеток варьировались от 0,632 нМ до 2000 нМ.

Клетки MV4-11 культивировали в среде IMDM с 10% FBS и 1x пенициллином-стрептомицином при 5% CO_2 и 37 °C. Готовили клеточную суспензию, содержащую 15 000 клеток/мл в культуральной среде, и 100 мкл этой суспензии добавляли на лунку в 96-луночный планшет для культивирования клеток. Затем добавляли по 100 мкл 2x дозирующих сред, содержащих тестируемые соединения, доводя общий объем до 200 мкл. Данные клетки культивировали в течение 72 часов при 37 °C и 5% CO_2 во влажном

инкубаторе.

Через 72 часа культивированные клетки смешивали и 100 мкл переносили в черный 96-луночный планшет. Затем в данный планшет добавляли Cell Titer Glo (100 мкл). Планшет перемешивали при встряхивании в течение 15 мин при КТ, затем измеряли люминесценцию на спектрофотометре Tecan Spark 20M. Жизнеспособность клеток (%) определяли по RLU тестируемого/среднего контрольного носителя RLU*100, а % максимального ингибирования определяли по 100-(% жизнеспособности клеток, оставшейся при максимальной концентрации соединения).

Таблица 2 Показывает IC_{50} менина (нМ) и IC_{50} (нМ) против клеточной линии лейкоза MV4;11. Данные представлены ниже («н/д» относится к данным, которые недоступны; «+++» означает <100 нМ; «++» означает ≥100 нМ и <1000 нМ; и «+» означает ≥1000 нМ).

№ соединения	**IC_{50} (нМ) Менин**	**MV4;11 IC_{50} (нМ)**
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++

22	+++	++
23	+++	++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	++
28	+++	++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	++
39	+++	+++
40	+++	++
41	+++	++
42	+++	++
43	+++	++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	+++	+++
51	+++	+++
52	+++	++
53	H/A	+++
54	H/A	+++
55	H/A	+++

56	H/A	+++
57	H/A	+++
58	H/A	+++
59	H/A	+++
60	H/A	+++
61	H/A	+++
62	H/A	+++
63	H/A	+++
64	H/A	+++
65	H/A	+++
66	H/A	+++
67	H/A	+++
68	H/A	+++
69	H/A	+++
70	H/A	+++
71	H/A	+++
72	H/A	+++
73	H/A	++
74	H/A	+++
75	H/A	+++
76	H/A	+++
77	H/A	+++
78	H/A	+++
79	H/A	+++
80	H/A	+++
81	H/A	+++
82	H/A	+++
83	H/A	+++
84	H/A	+++
85	H/A	+++
86	H/A	+++
87	H/A	+++
88	H/A	+++
89	H/A	+++

90	H/A	+++
91	H/A	+++
92	H/A	+++
93	H/A	+++
94	H/A	+++
95	H/A	+++
96	H/A	+++
97	H/A	+++
98	H/A	+++
99	H/A	+++
100	H/A	+++
101	H/A	+++
102	H/A	+++
103	H/A	+++
104	H/A	+++
105	H/A	+++
106	H/A	+++
107	H/A	+++
108	H/A	+++
109	H/A	+++
110	H/A	+++
111	H/A	+++
112	H/A	+++
113	H/A	+++
114	H/A	+++
115	H/A	+++
116	H/A	+++
117	H/A	+++
118	H/A	+++
119	H/A	+++
120	H/A	+++
121	H/A	+++
122	H/A	+++
123	H/A	+++

124	H/A	+++
125	H/A	+++
126	H/A	+++
127	H/A	+++
128	H/A	+++
129	H/A	+++
130	H/A	+++
131	H/A	+++
132	H/A	+++
133	H/A	+++
134	H/A	+++
135	H/A	+++
136	H/A	+++
137	H/A	+++
138	H/A	+++
139	H/A	++
140	H/A	+++
141	H/A	+++
142	H/A	+++
143	H/A	+++
144	H/A	+++
145	H/A	+++
146	H/A	+++
147	H/A	+++
148	H/A	+++
149	H/A	+++
150	H/A	+++
151	H/A	+++
152	H/A	+++
153	H/A	+++
154	H/A	+++
155	H/A	+++
156	H/A	+++
157	H/A	+++

158	H/A	+++
159	H/A	+++
160	H/A	+++
161	H/A	+++
162	H/A	+++
163	H/A	+++
164	H/A	+++
165	H/A	+++
166	H/A	+++
167	H/A	+++
168	H/A	+++
169	H/A	+++
170	H/A	+++
171	H/A	+++
172	H/A	+++
173	H/A	+++
174	H/A	+++
175	H/A	+++
176	H/A	+++
177	H/A	+++
178	H/A	+++
179	H/A	+++
180	H/A	+++
181	H/A	+++
182	H/A	+++
183	H/A	+++
184	H/A	+++
185	H/A	+++
186	H/A	+++
187	H/A	+++
188	H/A	+++
189	H/A	+++
190	H/A	+++
191	H/A	+++

192	H/A	+++
193	H/A	+++
194	H/A	+++
195	H/A	+++
196	H/A	+++
197	H/A	+++
198	H/A	+++
199	H/A	+++
200	H/A	+++
201	H/A	+++
202	H/A	+++
203	H/A	+++
204	H/A	+++
205	H/A	+++
206	H/A	+++
207	H/A	+++
208	H/A	+++
209	H/A	+++
210	H/A	+++
211	H/A	+++
212	H/A	+++
213	H/A	+++
214	H/A	+++
215	H/A	++
216	H/A	++
217	H/A	+++
218	H/A	+++
219	H/A	+++
220	H/A	++
221	H/A	+++
222	H/A	+++
223	H/A	+++
224	H/A	+++
225	H/A	++

226	H/A	++
227	H/A	+++
228	H/A	+++
229	H/A	+++
230	H/A	+++
231	H/A	+++
232	H/A	++
233	H/A	+++
234	H/A	+++
235	H/A	+++
236	H/A	+++
237	H/A	+++
238	H/A	+++
239	H/A	+++
240	H/A	+++
241	H/A	+++
242	H/A	+++
243	H/A	+++
244	H/A	+++
245	H/A	+++
246	H/A	+++
247	H/A	+++
248	H/A	+++
249	H/A	+++
250	H/A	+++
251	H/A	+++
252	H/A	+++
253	H/A	++
254	H/A	+++
255	H/A	++
256	H/A	+++
257	H/A	++
258	H/A	+++
259	H/A	+++

Пример 264. Анализ локальной фиксации потенциала

Культуральные чашки диаметром 35 мм, на которые высевали клетки с плотностью, позволяющей регистрировать отдельные клетки, помещали на держатель чашки микроскопа и непрерывно перфузировали (приблизительно 1 мл/мин) раствором ванны, описанным в разделе 4.6. Все растворы, нанесенные на клетки, включая пипетируемый раствор, хранили при комнатной температуре (19°C-30°C). После образования гигаомного уплотнения между накладными электродами и отдельными стабильно трансфицированными hERG клетками HEK 293 (диапазон сопротивления пипетки: от 2,0 МОм до 7,0 МОм; диапазон сопротивления уплотнения: > 1 ГОм) клеточная мембрана на кончике пипетки разрывалась до обеспечить электрический доступ к внутренней части клетки (цельноклеточная патч-конфигурация). В случае плохого качества пломбы процесс формирования пломбы повторяли с другой ячейкой и новой пипеткой. Как только удалось установить стабильное уплотнение, измеряли выходные хвостовые токи hERG при деполяризации клеточной мембраны до +20 мВ в течение 2 с (активация каналов) при удерживающем потенциале -80 мВ и при последующей реполяризации до -40 мВ в течение 3 с. Данный протокол напряжения (как проиллюстрировано ниже) запускался не менее 10 раз с интервалом 10 с. Если плотность тока считали слишком низкой для измерения, записывали другую ячейку.

После завершения контрольных записей клетки непрерывно перфузировали раствором ванны, содержащим тестируемый объект, как подробно описано в разделе 4.8.2, 0,3% ДМСО или 100 нМ E-4031. Во время промывки испытуемого объекта указанный выше протокол напряжения снова запускали непрерывно с интервалом 10 с до тех пор, пока не был достигнут установившийся уровень блокировки.

Поскольку хвостовые токи hERG ингибировали каждым тестируемым объектом более чем на 30%, построили кривую «концентрация-ответ» и IC50 рассчитывали с использованием SigmaPlot 11.0.

IC50 определяли путем аппроксимации кривой доза-ответ с двухпараметрической логистической функцией (amax=100%).

Таблица 3 Иллюстрирует результаты анализа локальной фиксации потенциала, включая процент hERG, оставшийся после обработки индивидуальным соединением (мкМ) и IC_{50} (мкМ) hERG. Процент hERG, оставшийся после лечения индивидуальным соединением (мкМ), представлен ниже («н/д» относится к недоступным данным; «+» означает <33%; «++» означает ≥33% и <66%; и «+++» означает ≥66%).

Данные IC50 (мкМ) hERG представлены ниже («н/д» означает отсутствие данных; «+» означает <25 мкМ; «++» означает ≥25 мкМ и <50 мкМ; и «+++» означает ≥ 50 мкм).

Соединение	hERG % оставшийся					hERG IC_{50} (мкМ)
	1 мкМ	3 мкМ	10 мкМ	30 мкМ	100 мкМ	
SNDX-5613	+++	+++	++	++	+	+
1	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
2	Н/А	Н/А	+++	+++	Н/А	Н/А
4	Н/А	Н/А	+++	+++	Н/А	+++
6	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
11	Н/А	Н/А	+	+	Н/А	Н/А
12	+++	+++	+++	+++	++	+++
13	+++	+++	+++	++	++	+++
14	Н/А	+++	+++	++	+	++
15	Н/А	+++	+++	++	+	++
16	Н/А	Н/А	+++	+++	Н/А	Н/А
19	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
21	Н/А	Н/А	++	+	Н/А	Н/А
33	Н/А	Н/А	+++	+++	Н/А	Н/А
34	+++	+++	+++	++	+	++
37	Н/А	Н/А	+	+	Н/А	Н/А
43	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
44	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
45	Н/А	Н/А	++	+	Н/А	Н/А
47	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
49	Н/А	Н/А	+++	+++	Н/А	+++
58	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
59	Н/А	Н/А	+	+	Н/А	Н/А
62	Н/А	Н/А	+	+	Н/А	Н/А
63	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
64	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
65	Н/А	Н/А	++	+	Н/А	Н/А
66	Н/А	Н/А	+	+	Н/А	Н/А
68	Н/А	Н/А	+++	+++	Н/А	+++
69	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	++
71	Н/А	Н/А	+++	++	Н/А	Н/А
72	Н/А	Н/А	++	+	Н/А	Н/А

75	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
76	H/A	H/A	+++	+++	H/A	H/A
78	H/A	H/A	+++	+++	H/A	H/A
80	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
81	H/A	H/A	++	++	H/A	H/A
82	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
83	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
84	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
85	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
86	H/A	H/A	+++	+++	H/A	+++
87	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
88	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
89	H/A	H/A	H/A	++	H/A	H/A
90	H/A	H/A	+++	+++	H/A	H/A
91	H/A	H/A	H/A	++	H/A	H/A
93	+++	+++	+++	++	+	+++
94	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
95	H/A	H/A	+++	++	H/A	+
97	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
99	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
100	H/A	H/A	+++	+++	H/A	+++
101	H/A	H/A	H/A	+	H/A	H/A
102	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	+++
103	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
104	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
105	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
107	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
111	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
113	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
114	H/A	H/A	+	+	H/A	H/A
118	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
119	H/A	H/A	H/A	+	H/A	H/A
120	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
121	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A

122	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	+++
123	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
125	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
130	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
134	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
136	H/A	H/A	+++	+	H/A	H/A
138	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
141	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
142	H/A	H/A	H/A	++	H/A	H/A
143	H/A	H/A	H/A	+++	+++	+++
144	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
145	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
147	H/A	H/A	+++	+++	H/A	+++
148	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
149	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
153	H/A	H/A	H/A	+++		+++
154	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
155	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
156	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
158	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
161	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
164	H/A	H/A	+++	+++	H/A	H/A
165	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
167	H/A	H/A	H/A	+++	+++	+++
175	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
176	H/A	H/A	+++	+++	+++	+++
177	H/A	H/A	+++	+++	H/A	H/A
181	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
182	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
183	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
189	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
193	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	+++
196	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
198	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A

199	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
200	H/A	H/A	++	+	H/A	H/A
201	H/A	H/A	+	+	H/A	H/A
202	H/A	H/A	H/A	+	H/A	H/A
203	H/A	H/A	H/A	+	H/A	H/A
208	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
209	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
210	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
211	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
214	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
217	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
218	H/A	H/A	H/A	+	H/A	H/A
223	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
224	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
231	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
235	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
239	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
240	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	+++
241	H/A	H/A	H/A	++	H/A	H/A
244	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A
248	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
249	H/A	H/A	H/A	+++	H/A	H/A
258	H/A	H/A	+++	++	H/A	H/A

Пример 265. Определение констант связывания менин-MLL

Для определения Ki индивидуальные соединения готовили в виде исходных растворов 10 мМ ДМСО. Рассмотрение ДМСО как носителя в системе анализа. Запасы 16 мкМ получали из исходного раствора с концентрацией 10 мМ. Для тестирования соединений в анализе производят 3,16-кратные серийные разведения в 100% ДМСО. Средний запас 50-кратных соединений (16 мкМ) серийно разводили (3,16 раза) в 100% ДМСО в полипропиленовом планшете. В аналитическом планшете отпечатывали 1 микролитр предварительно приготовленного разведения соединения. H-FL-Менин разводили до 1 нМ в аналитическом буфере (50 мМ Трис-HCl, pH 7,4, 50 мМ NaCl, свежеприготовленный 1 мМ DTT, 0,01% BSA, 0,005% Тритон X-100) и предварительно инкубировали с 2 нМ анти-His6-Tb в течение 30 минут при комнатной температуре, а затем

распределяли по 25 мкл в каждую лунку. FITC-MLL-4-43 разводили до 6,4 нМ в буфере для анализа и 25 мкл распределяли в каждую лунку аналитического планшета с последующим добавлением 25 мкл предварительно инкубированной смеси H-FL-менин и анти-His6-Tb. Конечную концентрацию H-FL-менина разводили до 0,25 нМ в аналитическом планшете с 0,5 нМ анти-His6-Tb и 3,2 нМ FITC-MLL-4-43. После 24 часовой инкубации при комнатной температуре сигнал HTRF измеряли на многометочном планшет-ридере Spark. Полученные данные зафиксировали в виде соотношения RFU520/RFU485 × 1000. Максимальные значения получали при 0% ингибировании в присутствии 2% ДМСО и минимальные значения представляли собой 100% ингибирование в присутствии 320 нМ эталонного соединения.

Таблица 4 Проиллюстрированы данные связывания менина с MLL согласно анализу гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) с индивидуальным соединением в EC_{50} (нМ) и Ki (нМ). Данные EC_{50} (нМ) представлены ниже («н/д» относится к данным, которые недоступны; «+++» означает <50 нМ; «++» означает ≥50 нМ и <100 нМ; и «+» означает ≥100 нМ). Данные Ki (нМ) представлены ниже («н/д» относится к данным, которые недоступны; «+++» означает <1,0 нМ; «++» означает ≥1,0 нМ и <1,5 нМ; и «+» означает ≥2,0 нМ).

Номер соединения	**Анализ менин-MLL Ki HTRF: EC50 (нМ)**	**Анализ менин-MLL Ki HTRF: Ki (нМ)**
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++

16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	+++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	+++	+++
37	+++	+++
38	++	++
39	+++	+++
41	++	+++
42	+	++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	+++	+++
51	+++	H/A

52	+++	H/A
53	H/A	+++
54	H/A	+++
55	+++	+++
56	+++	+++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	+++
60	+++	+++
61	+++	+++
62	+++	+++
63	+++	+++
64	+++	+++
65	+++	+++
66	+++	+++
67	+++	+++
68	+++	+++
69	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++
72	H/A	+++
73	H/A	+++
74	H/A	+++
75	H/A	+++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	+++
79	+++	+++
80	H/A	+++
81	H/A	+++
82	H/A	+++
83	H/A	+++
84	H/A	+++
85	H/A	+++

86	H/A	+++
87	H/A	+++
88	H/A	+++
89	H/A	+++
90	H/A	+++
91	H/A	+++
92	H/A	+++
93	+++	+++
94	+++	+++
95	+++	+++
96	+++	+++
97	+++	+++
98	+++	+++
99	H/A	+++
100	H/A	+++
101	H/A	+++
102	H/A	+++
103	H/A	+++
104	H/A	+++
105	H/A	+++
106	H/A	+++
107	+++	+++
108	+++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++
111	+++	+++
112	+++	+++
113	+++	+++
114	+++	+++
115	+++	+++
116	+++	+++
117	+++	+++
118	H/A	+++
119	H/A	+++

120	+++	+++
121	H/A	+++
122	H/A	+++
123	H/A	+++
124	H/A	+++
125	H/A	+++
126	H/A	+++
127	H/A	+++
128	H/A	+++
129	H/A	+++
130	+++	+++
131	H/A	+++
132	+++	+++
133	H/A	+++
134	H/A	+++
135	H/A	+++
136	+++	+++
137	H/A	+++
138	H/A	+++
139	H/A	+++
140	H/A	+++
141	H/A	+++
142	H/A	+++
143	H/A	+++
144	H/A	+++
145	H/A	+++
146	H/A	+++
147	H/A	+++
148	H/A	+++
149	H/A	+++
150	H/A	+++
151	H/A	+++
152	+++	+++
153	H/A	+++

154	H/A	+++
155	H/A	+++
156	H/A	+++
157	H/A	+++
158	H/A	+++
159	H/A	+++
160	H/A	+++
161	H/A	+++
162	H/A	+++
163	H/A	+++
164	+++	+++
165	H/A	+++
166	H/A	+++
167	H/A	+++
168	H/A	+++
169	H/A	+++
170	H/A	+++
171	H/A	+++
172	H/A	+++
173	H/A	+++
174	H/A	+++
175	H/A	+++
176	H/A	+++
177	H/A	+++
178	H/A	+++
179	H/A	+++
180	H/A	+++
181	H/A	+++
182	H/A	+++
183	H/A	+++
184	H/A	+++
185	H/A	+++
186	H/A	+++
187	H/A	+++

188	H/A	+++
189	H/A	+++
190	H/A	+++
191	H/A	+++
192	H/A	+++
193	H/A	+++
194	H/A	+++
195	H/A	+++
196	H/A	+++
197	H/A	+++
198	H/A	+++
199	H/A	+++
200	H/A	+++
201	H/A	+++
202	H/A	+++
203	H/A	+++
204	H/A	+++
205	H/A	+++
206	H/A	+++
207	H/A	+++
208	H/A	+++
209	H/A	+++
210	H/A	+++
211	H/A	+++
212	H/A	+++
213	H/A	+++
214	H/A	+++
215	++	H/A
216	H/A	++
217	H/A	+++
218	H/A	+++
219	H/A	+++
220	H/A	++
221	H/A	+++

222	H/A	+++
223	H/A	+++
224	H/A	+++
225	H/A	+++
226	H/A	+++
227	H/A	+++
228	H/A	+++
229	H/A	+++
230	H/A	+++
231	H/A	+++
232	H/A	+++
233	H/A	+++
234	H/A	+++
235	H/A	+++
236	H/A	+++
237	H/A	+++
238	H/A	+++
239	H/A	+++
240	H/A	+++
241	H/A	+++
242	+++	+++
243	H/A	+++
244	H/A	+++
245	H/A	+++
246	H/A	+++
247	+++	+++
248	H/A	+++
249	H/A	+++
250	+++	H/A
251	H/A	+++
252	H/A	+++
253	H/A	+++
254	+++	+++
255	+++	+++

256	+++	+++
257	+++	+++
258	+++	+++
259	+++	+++
260	+++	H/A
261	+++	H/A

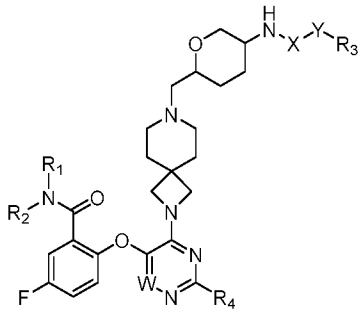
ЭКВИВАЛЕНТЫ

Хотя мы описали ряд вариантов осуществления данного изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для обеспечения других вариантов осуществления, в которых применяют соединения и способы данного изобретения. Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и одновременно находящиеся на рассмотрении патентные заявки), цитируемых в данной заявке, включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Если не указано иное, всем техническим и научным терминам, используемым в данном документе, придается значение, обычно известное специалисту в данной области. Вышеизложенное описание было представлено только в целях иллюстрации и не предназначено для ограничения раскрытия точной раскрытой формой, а лишь прилагаемой формулой изобретения.

Подробности одного или более вариантов осуществления данного изобретения изложены в сопроводительном описании выше. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать при практической реализации или испытании настоящего изобретения, предпочтительные способы и материалы описаны в настоящем документе. Другие признаки, цели и преимущества данного описания будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное описание. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле 0,



Формулы (0),

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой N или CH;

X представляет собой C=O, S(=O)(=NR_5) или $S(=O)_2$;

Y представляет собой NH, O или связь;

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил или 3–12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил или 3–12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил, 3–12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами;

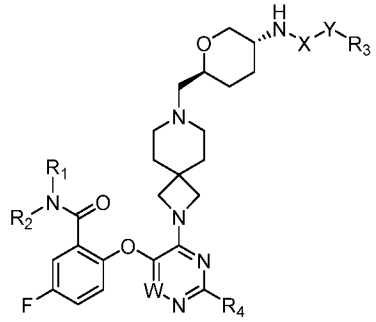
R_4 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил или $N(R_N)_2$;

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

и

каждый R_5 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

2. Соединение по формуле 0,



Формулы (0),

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой N или CH;

X представляет собой C=O, S(=O)(=NR_5) или $S(=O)_2$;

Y представляет собой NH, O или связь;

R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил или 3–12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил или 3–12-членный гетероциклил; причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_1 и R_2 необязательно образуют 3–12 членный гетероциклил, причем гетероциклил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, галогенами, OH, CN или C_1-C_6 алкокси;

R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{12} циклоалкил, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, C_6-C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил, 3–12-членный гетероциклил, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN, $N(R_N)_2$, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами, C_1-C_6 алкокси или арилами;

R_4 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил или $N(R_N)_2$;

каждый R_N независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

и

каждый R_5 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где W представляет собой N.

4. Соединение по п. 1 или п. 2, где W представляет собой CH.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой C=O или $S(=O)_2$.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой $S(=O)_2$.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Y представляет собой NH, O или связь.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Y представляет собой NH или связь.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Y представляет собой NH.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, OH, OBn, оксо, CN или C_3-C_6 циклоалкилами.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, причем алкил, алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN или C_3-C_6 циклоалкилами.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами, OH, оксо, CN или C_3-C_6 циклоалкилами.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами, OH, оксо, CN или C_3-C_6 циклоалкилами.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой C_1-C_4 алкил.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой этил, замещенный одним или более галогенами.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_1 представляет собой $-CH_2-CHF_2$ или $-CH_2-CF_3$.

18. Соединение по любому из пп. 1-15, где R_1 представляет собой изопропил.

19. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-

C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил или 3–12-членный гетероциклил, причем циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

20. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, 5–10-членный гетероарил или 3–12-членный гетероциклил, причем циклоалкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

21. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

22. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой 3–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

23. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой 3–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами или C_1-C_6 галогеналкилами.

24. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой 3–6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами или OH.

25. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой 3–5-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами или OH.

26. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_1 представляет собой 3–5-членный гетероциклил, замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами или OH.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, причем алкил, алкокси необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 представляет собой C_1-C_3-алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 представляет собой этил.

31. Соединение по любому из пп. 1-29, где R_2 представляет собой пропил.

32. Соединение по п. 31, где R_2 представляет собой изопропил.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6

алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкокси, NH_2, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, причем алкил, алкенил, алкинил, алкокси, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

34. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

35. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$ причем алкил необязательно замещен одним или более галогенами.

36. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой C_1-C_6 алкил, NH-C_1-C_6 алкил, N-(C_1-C_6 алкил)$_2$ или 5–10-членный гетероарил, причем алкил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

37. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 5–10-членный гетероарил, 3–12-членный гетероциклил, причем циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более галогенами, OH, оксо, CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

38. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой 5–10-членный гетероарил, причем гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

39. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой 5–10-членный гетероарил, причем гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами.

40. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой 5–6-членный гетероарил, причем гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1-C_6 алкилами.

41. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой 5-гетероарил, причем гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами или C_1 алкилами.

42. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой C_1-C_3 алкил, NH-C_1-C_3 алкил, N-(C_1-C_3 алкил)$_2$ или 5–6-членный гетероарил, причем алкил или гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

43. Соединение по любому из пп. 1-32, где R_3 представляет собой C_1-C_3 алкил, NH-C_1-C_3 алкил, N-(C_1-C_3 алкил)$_2$ или 5–6-членный гетероарил, причем алкил или гетероарил замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или C_1-C_6 алкокси.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_4 представляет собой H или галоген.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_4 представляет собой H.

46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый R_5 независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый R_5 представляет собой H.

48. Соединение, представленное в таблице 1, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Соединение, представленное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение, представленное в таблице 1.

51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что соединение применимо для лечения рака, при этом соединение минимизирует связывание hERG.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–51 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая соль или кристаллическую форму по любому из пп. 1-51 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

54. Способ ингибирования взаимодействия между менином и MLL, включающий приведение менина и MLL в контакт с соединением по любому из пп. 1-51 или фармацевтической композицией по п. 52 или п. 53.

55. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-51 или фармацевтической композиции по п. 52 или п. 53.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой гематологический рак.

57. Способ по п. 55 или п. 56, отличающийся тем, что рак представляет собой лейкоз.

58. Способ по п. 55 или п. 56, отличающийся тем, что рак представляет собой лимфому.

59. Способ по п. 55 или п. 56, отличающийся тем, что рак представляет собой лейкоз смешанного происхождения (MLL), лейкоз, связанный с MLL, лейкоз, связанный с MLL, MLL-положительный лейкоз, MLL-индуцированный лейкоз, реаранжированный лейкоз

смешанного происхождения (MLL-r), лейкоз связанный с реаранжировкой MLL или реаранжировкой гена *MLL* , острый лейкоз, хронический лейкоз, индолентный лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, миелолейкоз, миелогенный лейкоз, детский лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (AML), острый гранулоцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), лейкоз, связанный с терапией, миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ), миелопролиферативную неоплазию (МПН), плазмоклеточное новообразование, множественную миелому, миелодисплазию, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидное новообразование, лимфому, связанную со СПИДом, тимому, карциному тимуса, грибовидный микоз, синдром Алибера — Базэна, грибовидную гранулему, синдром Сезари, волосатоклеточный лейкоз, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, менингеальный лейкоз, лейкемический лептоменингит, лейкемический менингит, множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (злокачественная лимфома) или макроглобулинемию Вальденстрема.

60. Способ по п. 55 или п. 56, отличающийся тем, что рак представляет собой острый миелоидный лейкоз с абстрактной мутацией нуклеофосмина (NPM1) (*m. e.*, острый миелоидный лейкоз $NPM1^{mut}$).

61. Способ по п. 55 или п. 56, отличающийся тем, что рак представляет собой реаранжированный лейкоз смешанного происхождения (MLL-r).

62. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 52 или п. 53, для применения в лечении или профилактике заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функции менина.

63. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 52 или п. 53, для применения при лечении или профилактике рака.

64. Применение соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52 или п. 53, для лечения или профилактики заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функции менина.

65. Применение соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52 или п. 53, в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, вызванного или

связанного с экспрессией, активностью и/или функции менина.

66. Применение соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52 или п. 53, для применения при лечении или профилактике рака.

67. Применение соединения по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 52 или п. 53, в производстве лекарственного средства для применения при лечении или профилактике рака.

68. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 52 или п. 53.