

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992192 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.03.19(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2018.03.16

## (54) АНТАГОНИСТЫ КАППА-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРОДУКТЫ И СПОСОБЫ

(31) 62/473,209; 62/585,447; 62/609,960

(72) Изобретатель:

(32) 2017.03.17; 2017.11.13; 2017.12.22

Робертс Эдвард, Герреро Мигель А.,

(33) US

Урбано Марианжела, Роузен Хью,

(86) PCT/US2018/023027

Джонс Роберт М., Лаксамана Кэндис

(87) WO 2018/170492 2018.09.20

Мэй, Чжао Сянжуй, Тергл Эрик

(71) Заявитель:

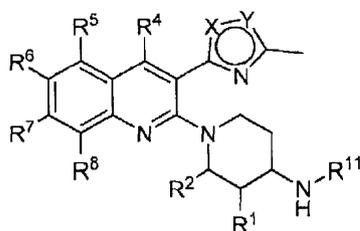
Дуглас (US)

ДЗЕ СКРИПС РИСЕРЧ  
ИНСТИТЮТ; БЛЭКТОРН  
ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(74) Представитель:

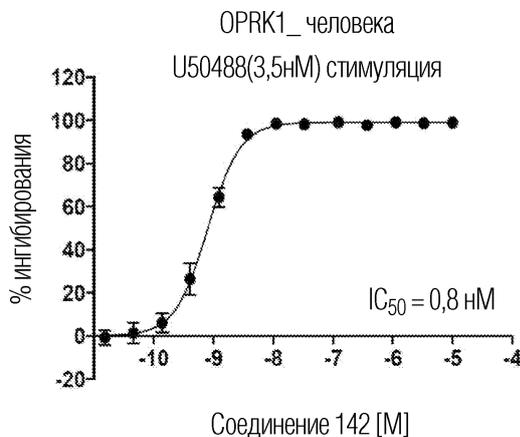
Медведев В.Н. (RU)

(57) Обеспечиваются соединения, которые оказывают антагонистическое действие на каппа-опиоидный рецептор (KOR), и продукты, содержащие такие соединения, а также способы их применения и синтеза. Такие соединения имеют структуру формулы (I) или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения



(I),

где X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>11</sup> имеют значения, определенные в настоящей заявке.



A1

201992192

201992192

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559099EA/045

### **АНТАГОНИСТЫ КАППА–ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ПРОДУКТЫ И СПОСОБЫ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Изобретение относится к антагонистам каппа–опиоидных рецепторов (KOR) и к содержащим их продуктам, а также к способам их применения и получения.

#### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Каппа–опиоидный рецептор (KOR) кодируется геном OPRK1 и является членом семейства опиоидных рецепторов, который связывается с опиоидным пептидом динорфином в качестве основного эндогенного лиганда. KOR имеет широкое, но неодинаковое распределение в головном мозге, спинном мозге и периферических тканях, особенно в областях мозга, связанных с вознаграждением, когнитивной функцией и реагированием на стресс. Факты свидетельствуют о том, что уровни динорфинов повышены в болезненных и стрессовых условиях и что нарушение KOR вызывает антистрессовые эффекты. Такие результаты привели к разработке антагонистов KOR для лечения депрессивных, тревожных, аддиктивных расстройств, а также других психических состояний, связанных со стрессом. Разработка антагонистов KOR кратко изложена в статье под названием “Антагонисты Каппа–Опиоидного Рецептора”, Urbano et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24: 2021–2032, 2014.

Фармакологические исследования с использованием прототипных антагонистов KOR (т.е. лигандов, полученных из морфина пог–BNI и GNTI, и не–морфинавого JDТic) подтвердили терапевтический потенциал системы KOR/динорфин. Однако такие прототипные антагонисты KOR демонстрируют отсроченное начало действия в диапазоне от нескольких часов до нескольких дней, за которым следуют эффекты антагонизма, продолжающиеся несколько недель при минимально эффективных дозах. Кроме того, такие соединения показали плохое проникновение через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, последние исследования были сфокусированы на разработке антагонистов KOR кратковременного действия с улучшенной фармакокинетикой.

Антагонисты KOR были тщательно изучены, поскольку они блокируют выраженную стресс–индуцированную нейроадаптацию; а именно, повышенную экспрессию динорфина в прилежащем ядре (NAc). NAc является элементом мезолимбической системы, которая играет роль в мотивации и патологии психических расстройств. Стресс, а также повторное воздействие препаратов, вызывающих зависимость, запускает сложную последовательность внутриклеточных событий с участием транскрипционного фактора CREB, белка, связывающего элемент ответа цАМФ, в NAc. Как объяснено в Carlezon et al. “Каппа Opioid Antagonists for Psychiatric Disorders: From Bench to Clinical Trials” (*Depression and Anxiety*, 33:895–906, 2016), CREB–опосредованное повышение экспрессии динорфина вызывает депрессивные признаки, которые смягчаются антагонистами KOR. Согласно модели, изложенной Carlezon et al.,

стресс активирует CREB в NAc, что приводит к повышению экспрессии динорфина. Повышение уровня динорфина, в свою очередь, промотирует активацию KOR. KOR экспрессируются на клеточных телах и окончаниях мезокортиколимбических дофаминовых нейронов (DA), и активация KOR ингибирует высвобождение DA. Лечение антагонистом KOR блокирует действие динорфина, восстанавливая функцию DA и, таким образом, обеспечивая антидепрессант- и анксиолитик-подобные эффекты в различных моделях животных.

Такие механизмы действия, а также осуществляемые в довольно широких масштабах разработка и испытания антагонистов KOR, включая недавние результаты клинических исследований (например, CERC-501 и ALKS-5461), предоставляют убедительные доказательства того, что антагонисты KOR могут иметь терапевтические эффекты у людей, страдающих от широкого спектра расстройств, включая расстройства настроения, тревожные расстройства и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, как это определено, например, в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM). Еще одной концепцией классификации психопатологических расстройств является проект Research Domain Criteria (RDoC), целью которого является классификация таких расстройств на основании наблюдаемых признаков поведения и нейробиологических признаков. В этом контексте антагонисты KOR имеют терапевтический эффект по меньшей мере на два типа RDoC-определенных областей; а именно те, которые связаны с вознаграждением, и те, которые связаны с неблагоприятными эффектами стресса. В этих областях было признано использование антагонистов KOR для лечения ангедонии (“система положительной валентности”) и для блокирования неблагоприятных последствий стресса (“система отрицательной валентности”).

В результате успехов, достигнутых в этой области, антагонисты KOR признаны как полезные в лечении большой депрессии и расстройств, связанных с злоупотреблением или зависимостью от веществ, вызывающих привыкание, особенно в контексте быстродействующих лечений, которые избегают недостатков, связанных с прототипными антагонистами KOR, обсуждаемыми выше. Другие исследования показали, что антагонисты KOR могут быть особенно полезны для лечения стресс-опосредованных симптомов, а также для лечения социального тревожного расстройства и фобий. Профилактическая терапия также была предложена для предотвращения неблагоприятных состояний, возникающих в результате стресса, и в связи с этим антагонизм KOR был предложен в качестве профилактического лечения PTSD у лиц с риском этого. Другие терапевтические применения антагонизма KOR включают лечение нарушения функции, связанной с вознаграждением, как это часто происходит у пациентов с расстройствами настроения и тревожного спектра, и которые также могут возникать при других типах состояний, таких как шизофрения или шизоаффективное расстройство.

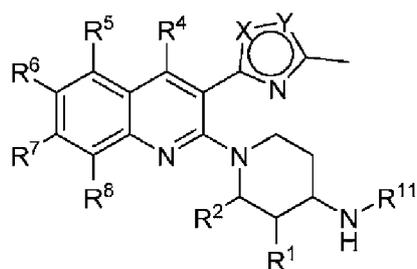
Таким образом, антагонизм KOR является многообещающим для лечения широкого спектра расстройств и состояний. В связи с этим в настоящее время

разрабатывается ряд соединений, которые являются высокоселективными и сильными антагонистами KOR, для лечения различных состояний, таких как расстройства, связанные с употреблением веществ, вызывающих привыкание, тяжелая депрессия, ангедония и симптомы, связанные со стрессом. Однако, несмотря на достижения в этой области, по-прежнему существует необходимость в новых и улучшенных антагонистах KOR, а также в фармацевтических продуктах, содержащих их, и в способах, связанных с их применением и получением.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на соединения, которые оказывают антагонистическое действие на каппа-опиоидный рецептор (KOR), к содержащим их композициям и к способам их получения и применения для лечения заболевания или состояния, где антагонизм в отношении KOR показан или полезен по медицинским показаниям.

В одном варианте осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру формулы (I), или их фармацевтически приемлемые изомеры, рацематы, гидраты, сольваты, изотопы или соли:



(I)

где X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>11</sup> имеют значения, определенные ниже.

В одном варианте осуществления обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

В одном варианте осуществления обеспечивается применение соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли для получения лекарственного средства.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ антагонизирования KOR, включающий контактирование рецептора с эффективным количеством соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения нейropsychиатрического или поведенческого состояния, органического, стресс-индуцированного или ятрогенного, которое характеризуется повышенными уровнями пролактина в сыворотке и отвечает на введение антагониста KOR снижением уровня

пролактина в сыворотке. Такой способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения расстройства у субъекта при котором антагонизм KOR полезен по медицинским показаниям. Такой способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения аддиктивного расстройства, включая расстройства, связанные с злоупотреблением психоактивными веществами или зависимостью от них, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения расстройства центральной нервной системы (ЦНС), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения тревожного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта. В одном варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой социальное беспокойство. В одном варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство (GAD). В одном варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой фобию. В одном варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой связанное со стрессом расстройство.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения депрессивного расстройства, депрессии или депрессивного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта. В одном варианте осуществления депрессивное расстройство представляет собой большую депрессию.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения расстройства настроения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта. В одном варианте осуществления расстройство настроения представляет собой ангедонию. В одном варианте осуществления расстройство настроения представляет собой большую депрессию.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения шизофрении или шизоаффективного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения ожирения или расстройства пищевого поведения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения мигрени, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения послеродовой депрессии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически

приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения расстройств настроения и поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ синтеза соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли.

В одном варианте осуществления обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

Фиг. 1 иллюстрирует активность репрезентативного соединения, Соединения 142, в качестве антагониста при OPRK1 агонист–индуцированной стимуляции пролактина у 8–10–недельных самцов C57BL/6J мышей после и/п введения (Фиг. 1A) и п/о введения (Фиг. 1B).

Фиг. 2 иллюстрирует активность репрезентативного соединения, Соединения 141, в качестве антагониста при OPRK1 агонист–индуцированной стимуляции пролактина у 8–10–недельных самцов C57BL/6J мышей после и/п введения (Фиг. 2A) и п/о введения (Фиг. 2B).

Фиг. 3 иллюстрирует активность репрезентативного соединения, Соединения 145, в качестве антагониста при OPRK1 агонист–индуцированной стимуляции пролактина у 8–10–недельных самцов C57BL/6J мышей после и/п введения (Фиг. 3A) и п/о введения (Фиг. 3B).

Фиг. 4 иллюстрирует активность репрезентативного соединения, Соединения 146, в качестве антагониста при OPRK1 агонист–индуцированной стимуляции пролактина у 8–10–недельных самцов C57BL/6J мышей после и/п введения (Фиг. 4A) и п/о введения (Фиг. 4B).

Фиг. 5 иллюстрирует активность репрезентативного соединения, Соединения 147, в качестве антагониста при OPRK1 агонист–индуцированной стимуляции пролактина у 8–10–недельных самцов C57BL/6J мышей после и/п введения (Фиг. 5A) и п/о введения (Фиг.

5B).

Фиг. 6 иллюстрирует активность тартратной соли Соединения А в качестве антагониста при OPRK1 агонист–индуцированной стимуляции пролактина у 8–10-недельных самцов C57BL/6J мышей после и/п введения.

Фиг. 7 иллюстрирует активность репрезентативного соединения, Соединения 142, в качестве сильного функционального антагониста человеческого OPRK1 в ответ на (a) (–)–U–50,488 и (b) Динорфин А. Соединение 142 также является селективным относительно (c) OPRM1 и (d) OPRD.

Фиг. 8 иллюстрирует активность репрезентативного соединения, Соединения 142, в качестве сильного и селективного лиганда человеческого OPRK1 по сравнению с OPRM1 в анализе связывания радиолиганда с использованием <sup>3H</sup>дипренорфина.

Фиг. 9 иллюстрирует, что Соединение 142 (30 мг/кг, п/о), вводимое за 1 час, но не за 24 часа, до (–)–U–50,488 (20 мг/кг, и/п), блокировало анальгетический эффект, индуцированный (–)–U–50,488, в анализе отдергивания хвоста мыши. (А) Латентность, (В) %MPR (максимальный возможный эффект = [постдозовая латентность – исходное значение]/(15 – исходное значение) × 100].

Фиг. 10 иллюстрирует, что спирадолин (0,32 мг/кг, п/к; агонист OPRK1) существенно повышал концентрации пролактина в плазме у крыс Sprague–Dawley (n=8–10/группа), что подавлялось Соединением 142 во временных точках 5 и 60 минут, и соединением LY–2456302/CERC–501 (антагонист OPRK1) во временных точках 5, 30 и 60 минут (\*p≤0,05 vs исходное значение).

Фиг. 11 иллюстрирует, что концентрации Соединения 142 (40 нМ) в полосатом теле были в □3 раза выше, чем те, которые были определены в яремной вене (□14 нМ). Уровни Соединения 142 в плазме (общая концентрация) также были измерены. Среднее значение ± SEM. N=4/группа.

Фиг. 12 иллюстрирует нативную ткань с использованием горизонтальных срезов ткани головного мозга (□150 мкм), содержащей вентральную область покрышки (VTA), от самцов крыс Sprague–Dawley.

Фиг. 13 иллюстрирует режим фиксации потенциала ( $V_m = -60$  мВ), позволяющий измерять частоту пульсации и/или мембранный потенциал VTA от самцов крыс Sprague–Dawley.

Фиг. 14 иллюстрирует кривую доза–ответ, представленную как % ингибирования U69593–индуцированного выходящего тока, обеспечиваемый в каждой отвечающей клетке (Фиг. 14А) Соединением 142, (Фиг. 14В) Соединением А, (Фиг. 14С) PF–04455242 и (Фиг. 14D) LY2456302.

Фиг. 15 иллюстрирует кривую доза–ответ, представляющую вызываемую Соединением 142 блокаду U69593 ответа конкретно в дофаминовых (DA) нейронах VTA, которые выступают в префронтальную кору головного мозга (mPFC).

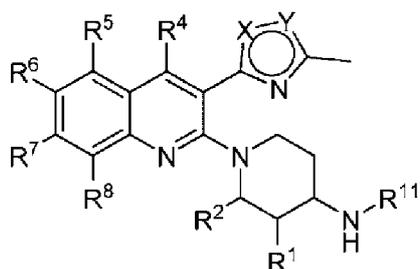
Фиг. 16 иллюстрирует доза–ответ OPRM1 и OPRD рецепторов на Соединение 142 и LY2456302 при индукции агонистом.

Фиг. 17 иллюстрирует возвращение к исходному ответу после вымывания (a) Соединения 142, (b) Соединения А, (c) PF-04455242, и (d) LY2456302.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как указано выше, изобретение относится к соединениям, которые оказывают антагонистическое действие на каппа-опиоидный рецептор (KOR) (также указаны далее как антагонисты KOR), к продуктам, включающим такие соединения, и к способам их применения и синтеза.

В одном варианте осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру формулы (I), или их фармацевтически приемлемые изомеры, рацематы, гидраты, сольваты, изотопы или соли:



(I)

где

X представляет собой O, когда Y представляет собой N, или X представляет собой N, когда Y представляет собой O;

R<sup>1</sup> представляет собой H, низший алкил или галоген;

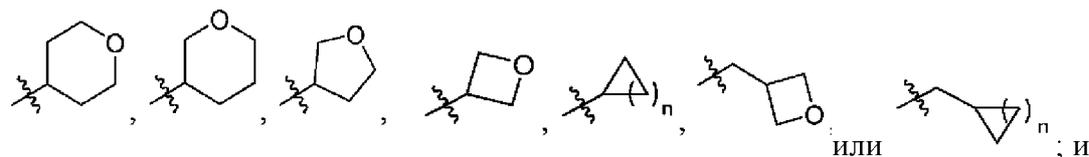
R<sup>2</sup> представляет собой H или низший алкил;

R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой H, низший алкил, галоген или циано, при этом по меньшей мере один из R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> не является H, или, когда оба R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> представляют собой H, R<sup>7</sup> не является H;

R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> каждый независимо представляет собой H, галоген или циано, при этом по меньшей мере один из R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой H;

R<sup>6</sup> представляет собой низший алкил, низший галогеналкил, низший алкокси, низший галогеналкокси, циклоалкокси, низший алкинил, циклоалкил, галоген или циано, при этом R<sup>6</sup> не является низшим алкилом, когда R<sup>8</sup> представляет собой низший алкил;

R<sup>11</sup> представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где R<sup>12</sup> представляет собой



n представляет собой целое число, имеющее значение 1–5.

В одном варианте осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру формулы (I), или их фармацевтически приемлемые изомеры, рацематы, гидраты, сольваты, изотопы или соли, где

X представляет собой O, когда Y представляет собой N, или X представляет собой N, когда Y представляет собой O;

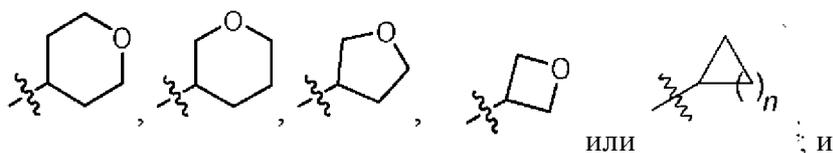
$R^1$  представляет собой H или F;

$R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой водород, низший алкил, галоген или циано, при этом по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  не является водородом, или, когда оба  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой водород,  $R^7$  не является водородом;

$R^5$  и  $R^7$  каждый независимо представляет собой водород, галоген или циано, при этом по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H;

$R^6$  представляет собой низший алкил, низший галогеналкил, низший алкокси, низший галогеналкокси, низший алкинил, циклоалкил, галоген или циано, при этом  $R^6$  не является низшим алкилом, когда  $R^8$  представляет собой низший алкил;

$R^{11}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой



n представляет собой целое число, имеющее значение 1–5.

В другом варианте осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру формулы (I), или их фармацевтически приемлемые изомеры, рацематы, гидраты, сольваты, изотопы или соли, где

X представляет собой O, когда Y представляет собой N, или X представляет собой N, когда Y представляет собой O;

$R^1$  представляет собой H или F;

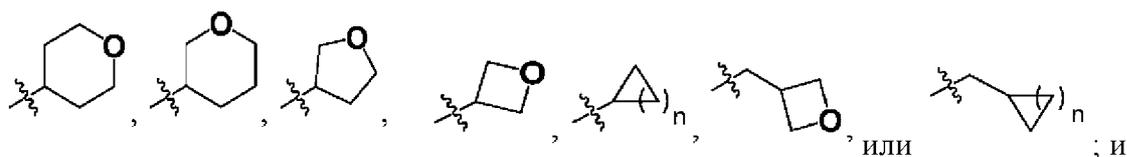
$R^2$  представляет собой H или низший алкил;

$R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой H, низший алкил, галоген или циано, при этом по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  не является H, или, когда оба  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  не является H;

$R^5$  и  $R^7$  каждый независимо представляет собой H, галоген или циано, при этом по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H;

$R^6$  представляет собой низший алкил, низший галогеналкил, низший алкокси, низший галогеналкокси, низший алкинил, циклоалкил, галоген или циано, при этом  $R^6$  не является низшим алкилом, когда  $R^8$  представляет собой низший алкил;

$R^{11}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой



n представляет собой целое число, имеющее значение 1–5.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой H или F.

В контексте настоящей заявки "KOR" и "OPRK1" относятся к каппа-опиоидному

рецептору (KOR), который кодируется геном OPRK1. "KOR" и "OPRK1" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

В контексте настоящей заявки "DOR" и "OPRD" относятся к дельта-опиоидному рецептору (DOR), который кодируется геном OPRD. "DOR" и "OPRD" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

В контексте настоящей заявки "MOR" и "OPRM1" относятся к мю-опиоидному рецептору (MOR), который кодируется геном OPRM1. "MOR" и "OPRM1" используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

В контексте настоящей заявки, "низший алкил" означает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 8 атомов углерода, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 6 атомов углерода, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 4 атомов углерода и в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2 атомов углерода. Примеры линейных низших алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метильную, этильную, н-пропильную, н-бутильную, н-пентильную, н-гексильную, н-гептильную и н-октильную группы. Примеры разветвленных низших алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, изопропильную, изобутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, неопентильную, изопентильную и 2,2-диметилпропильную группы.

"Гало" или "галоген" относится к фтору, хлору, брому и иоду.

"Циано" относится к  $-\text{CN}$ .

"Низший галогеналкил" относится к низшему алкилу, определенному выше, с одним или несколькими атомами водорода, замещенными галогеном. Примеры низших галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются этим,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  и т.п.

"Низший алкокси" относится к низшему алкилу, определенному выше, присоединенному посредством атома кислорода (*т.е.*  $-\text{O}$ -(низший алкил)). Примеры низших алкокси групп включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси, изопропокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

"Низший галогеналкокси" относится к низшему галогеналкилу, определенному выше, присоединенному посредством атома кислорода (*т.е.*  $-\text{O}$ -(низший галогеналкил)). Примеры низших галогеналкокси групп включают, но не ограничиваются этим,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$  и т.п.

"Изомер" используется в настоящей заявке для охвата всех хиральных, диастереомерных или рацемических форм структуры, если конкретно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Такие соединения могут быть обогащенными или разделенными оптическими изомерами по любому или всем асимметричным атомам, как видно из изображений, при любой степени обогащения. Как рацемические, так и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры могут быть синтезированы так, чтобы они были практически свободны от их энантиомерных или диастереомерных партнеров, и все они охватываются объемом некоторых вариантов осуществления изобретения. Изомеры, образующиеся в результате

присутствия хирального центра, включают пару несовпадающих при наложении изомеров, которые называются “энантиомерами”. Отдельные энантиомеры чистого соединения являются оптически активными (то есть они способны вращать плоскость плоскополяризованного света и обозначаются как R или S).

“Выделенный оптический изомер” означает соединение, которое по существу очищено от соответствующего оптического изомера(изомеров) той же формулы. Например, выделенный изомер может иметь чистоту по меньшей мере около 80%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 85%. В других вариантах осуществления выделенный изомер имеет чистоту по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% по массе.

“По существу энантиомерно или диастереомерно” чистый означает уровень энантиомерного или диастереомерного обогащения одного энантиомера относительно другого энантиомера или диастереомера по меньшей мере около 80%, и более конкретно больше чем 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%.

Термины “рацемат” и “рацемическая смесь” относятся к равной смеси двух энантиомеров. Рацемат помечается как “(±)”, поскольку он не является оптически активным (то есть не будет вращать плоскополяризованный свет ни в одном направлении, так как его составляющие энантиомеры нейтрализуют друг друга).

“Гидрат” означает соединение, которое существует в объединении с молекулами воды. Комбинация может включать воду в стехиометрических количествах, например моногидрат или дигидрат, или может включать воду в произвольных количествах. В контексте настоящей заявки термин “гидрат” относится к твердой форме; то есть соединение в водном растворе, хотя оно может быть гидратированным, не является гидратом, как этот термин используется в настоящей заявке.

“Сольват” подобен гидрату за исключением того, что присутствует растворитель, отличный от воды. Например, метанол или этанол могут образовывать “алкоголят”, который также может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. В контексте настоящей заявки термин “сольват” относится к твердой форме; то есть соединение в растворе растворителя, хотя оно и может быть сольватировано, не является сольватом, как этот термин используется в настоящей заявке.

“Изотоп” относится к атомам с одинаковым числом протонов, но с разным числом нейтронов, и изотоп соединения формулы (I) включает любое такое соединение, в котором один или несколько атомов заменены изотопом этого атома. Например, углерод 12, наиболее распространенная форма углерода, имеет шесть протонов и шесть нейтронов, тогда как углерод 13 имеет шесть протонов и семь нейтронов, а углерод 14 имеет шесть протонов и восемь нейтронов. Водород имеет два стабильных изотопа: дейтерий (один протон и один нейтрон) и тритий (один протон и два нейтрона). При том что фтор имеет ряд изотопов, фтор 19 является самым долгоживущим. Таким образом, изотоп соединения, имеющего структуру формулы (I), включает, но не ограничивается этим, соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов углерода 12 заменены

атомами углерода 13 и/или 14, где один или несколько атомов водорода заменены дейтерием и/или тритием, и/или где один или несколько атомов фтора заменены фтором 19.

"Соль" обычно относится к органическому соединению, такому как карбоновая кислота или амин, в ионной форме в комбинации с противоионом. Например, соли, образованные между кислотами в их анионной форме и катионами, называются "кислотно-аддитивными солями". И наоборот, соли, образованные между основаниями в катионной форме и анионами, называются "основно-аддитивными солями".

Сокристаллические формы соединений, имеющих структуру формулы (I), также включены в объем настоящего изобретения; а именно, твердые вещества, которые являются кристаллическими однофазными веществами, состоящими из двух или более разных молекулярных и/или ионных соединений, обычно в стехиометрическом соотношении, которые не являются ни сольватами, ни простыми солями.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, которое было одобрено для потребления человеком и которое, как правило, не является токсичным. Например, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к нетоксичным неорганическим или органическим солям присоединения кислоты и/или основания (см., например, Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs, Int J. Pharm., 33, 201–217., 1986) (включен в настоящую заявку посредством ссылки).

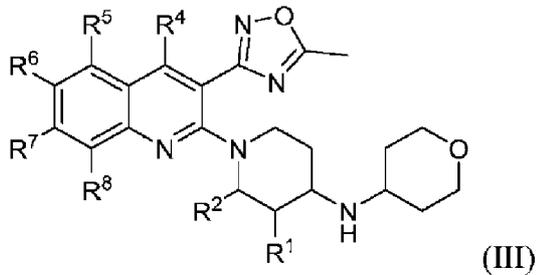
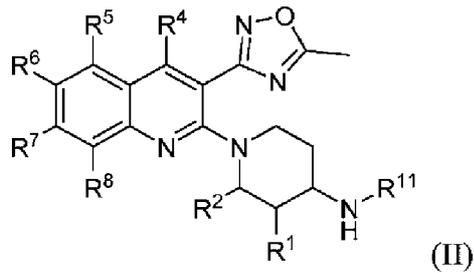
Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений по изобретению включают, например, соли металлов, включая соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли также включают органические соли, образованные из щелочных аминов, таких как, например, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин.

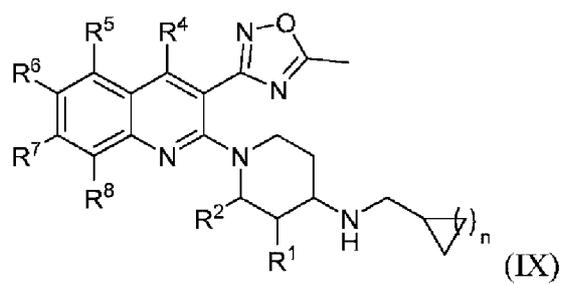
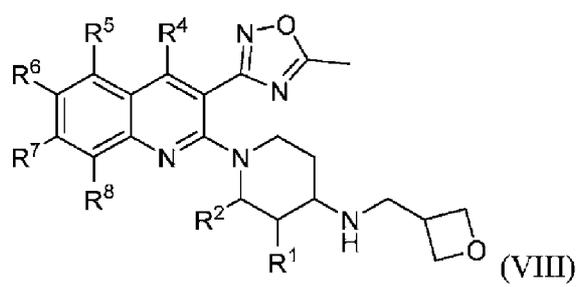
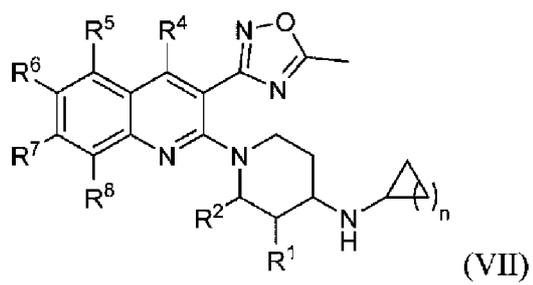
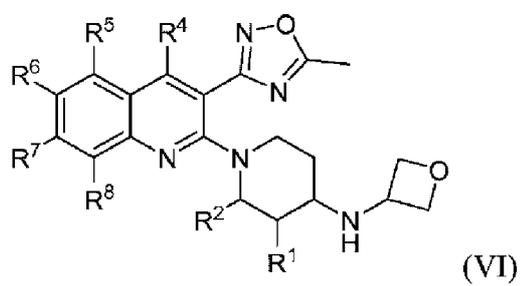
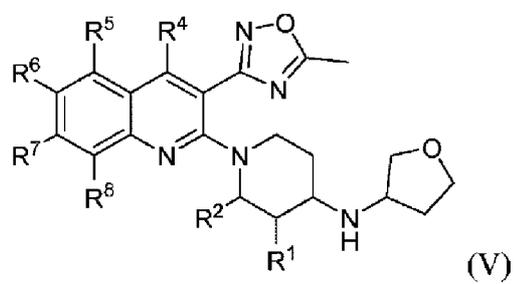
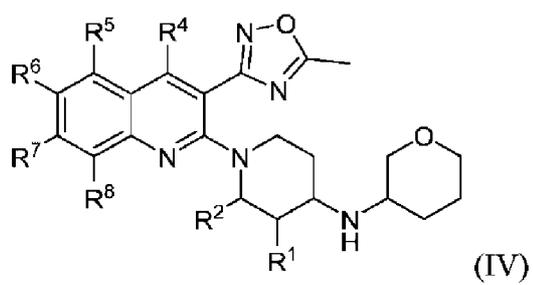
Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли можно получить из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают хлористоводородную, бромистоводородную, иодистоводородную, азотную, угольную, серную и фосфорную кислоты. Подходящие органические кислоты могут быть выбраны из классов алифатических, циклоалифатических, ароматических, ароматических алифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых органических кислот, примеры которых включают муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровую, пирувиновую, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антраниловую, 4-гидроксibenзойную, фенилуксусную, миндальную, гиппуровую, малоновую, щавелевую, эмбоновую (памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, трифторметансульфоновую, 2-гидроксиэтансульфоновую, п-толуолсульфоновую, сульфаниловую, циклогексиламиносульфоновую, стеариновую, альгиновую, β-гидроксимасляную,

салициловую, галактаровую и галактуроновую кислоту.

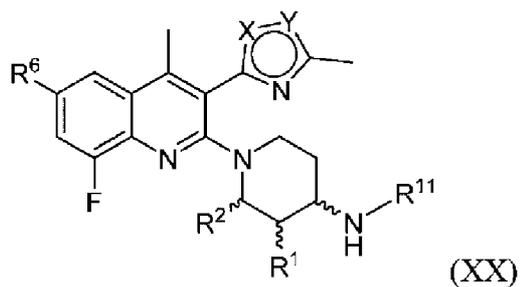
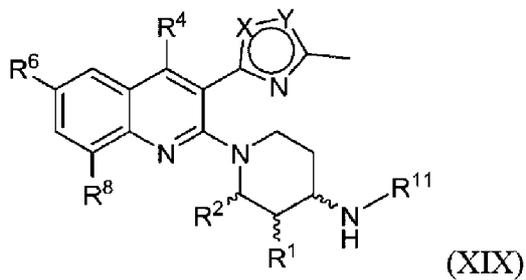
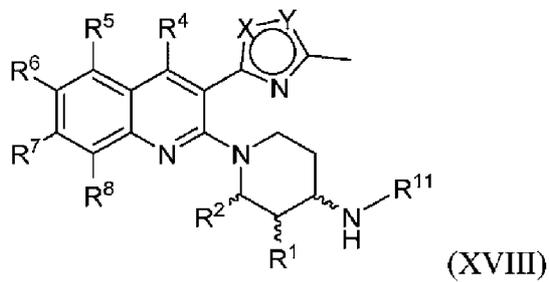
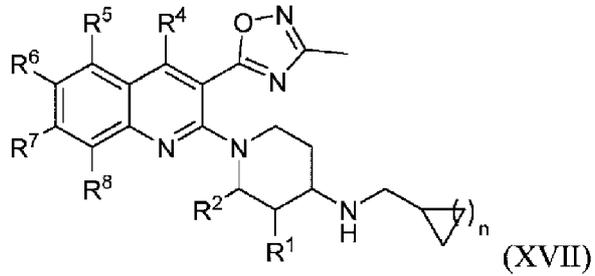
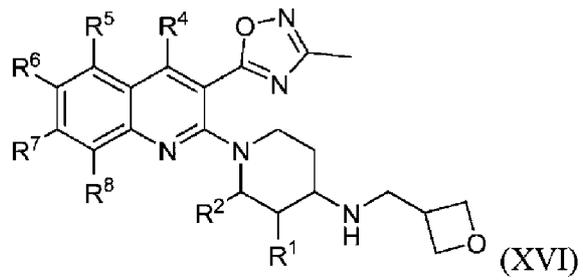
Хотя соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, обычно не являются полезными в качестве лекарственных средств, такие соли могут быть полезны, например, в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений, имеющих структуру формулы I, например, для их очистки путем перекристаллизации.

В более конкретных вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (II) – (XX), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:

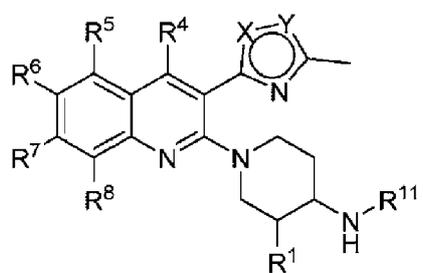




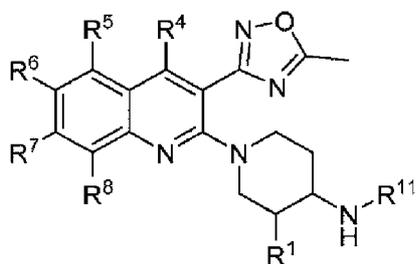




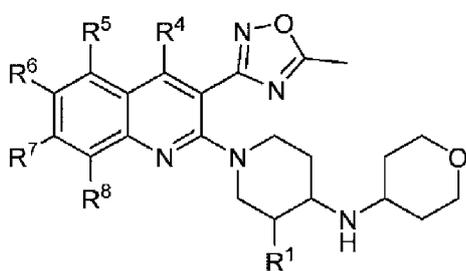
В других вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой H, и обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I–A) – (XX–A), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения.



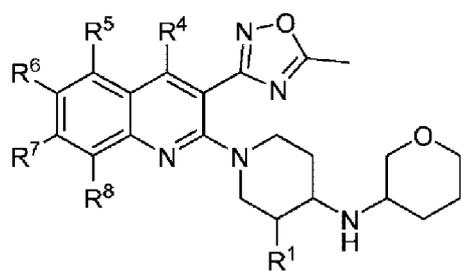
(I-A)



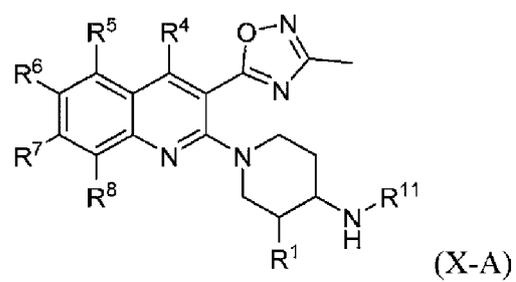
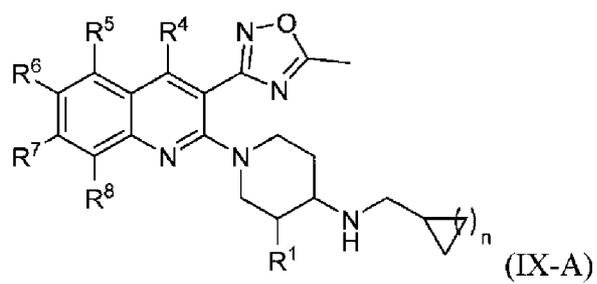
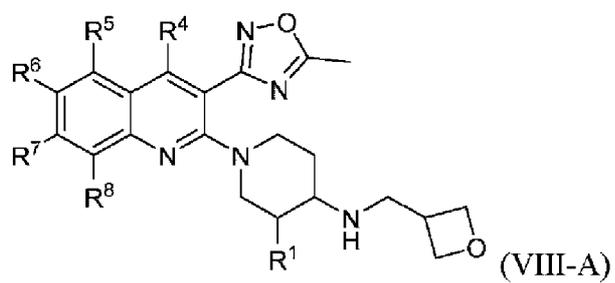
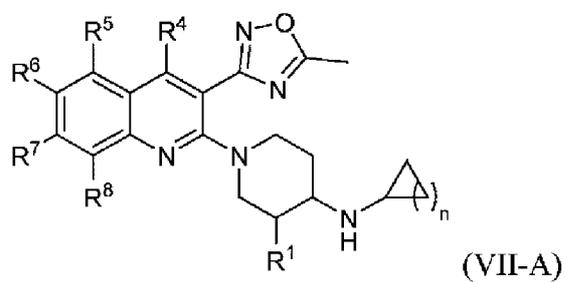
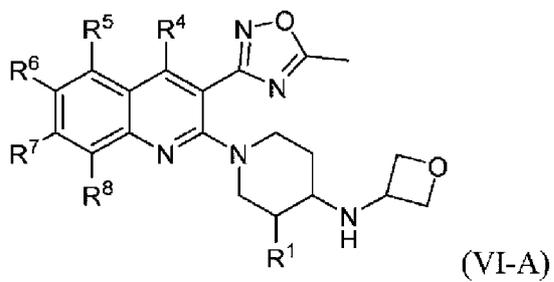
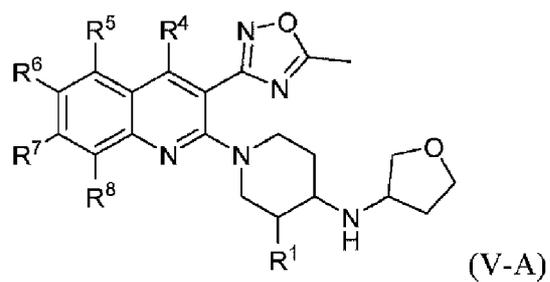
(II-A)

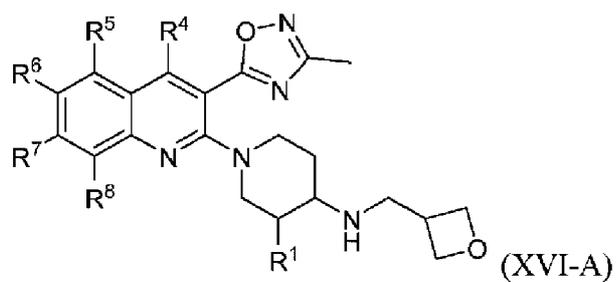
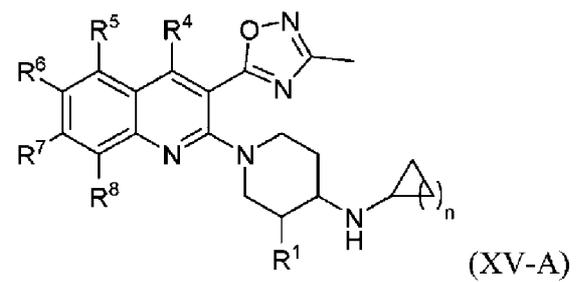
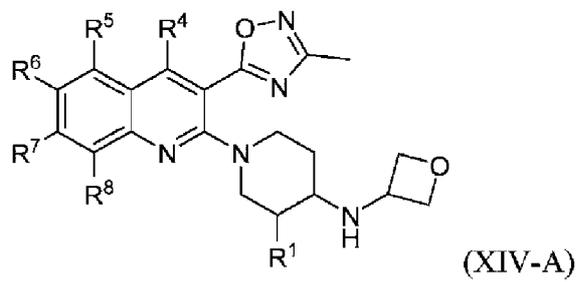
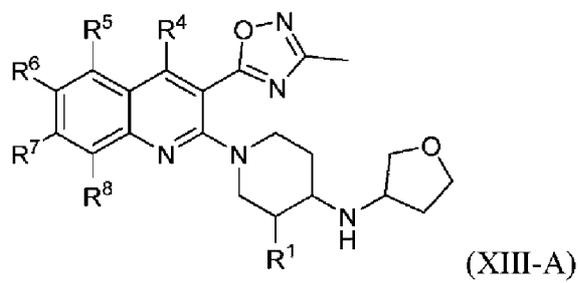
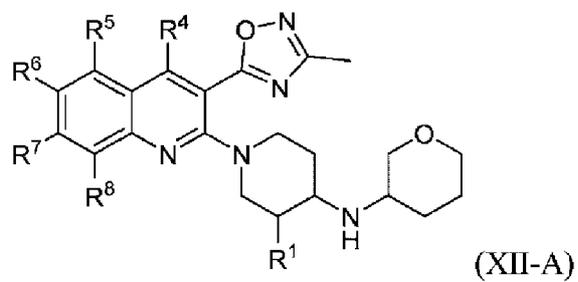
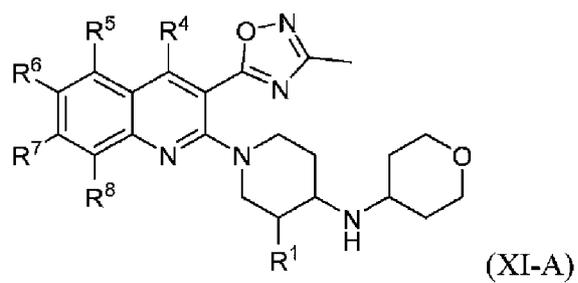


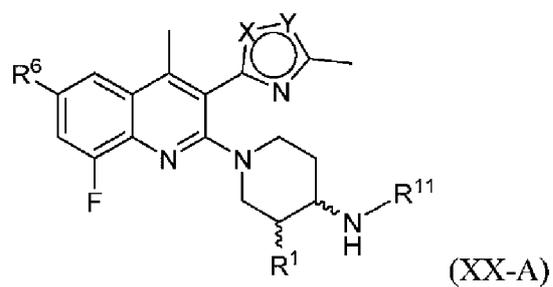
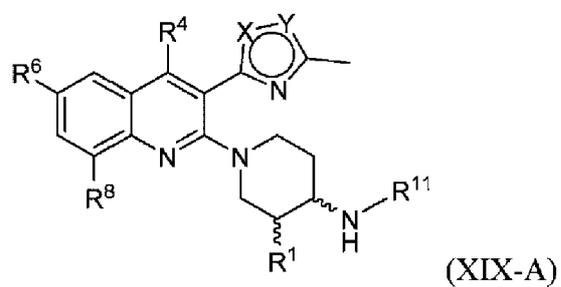
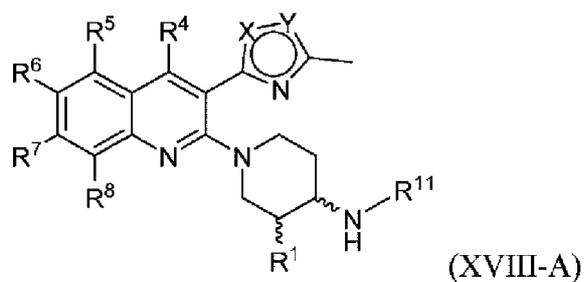
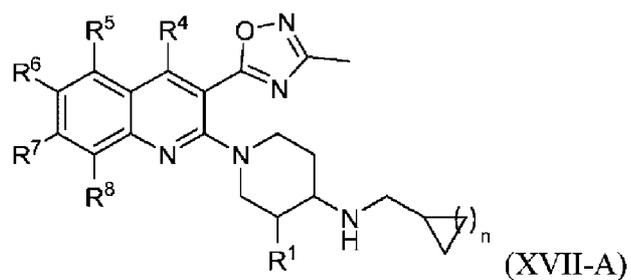
(III-A)



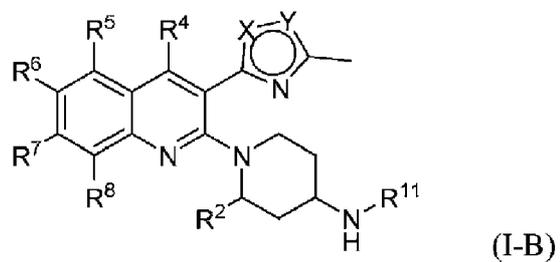
(IV-A)

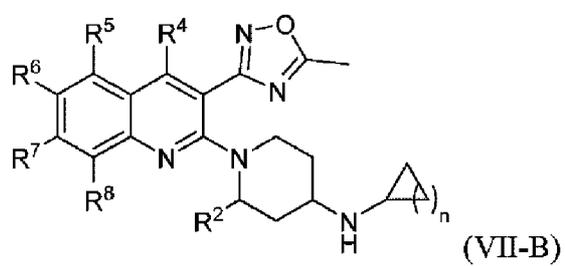
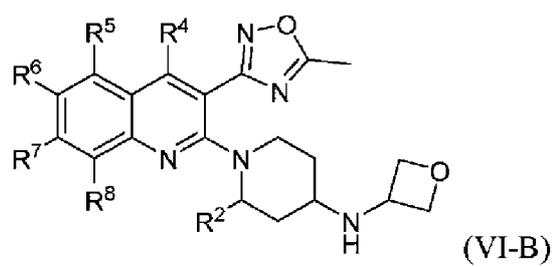
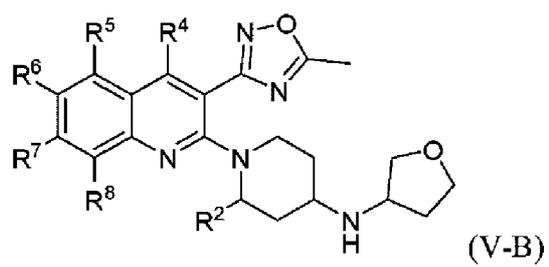
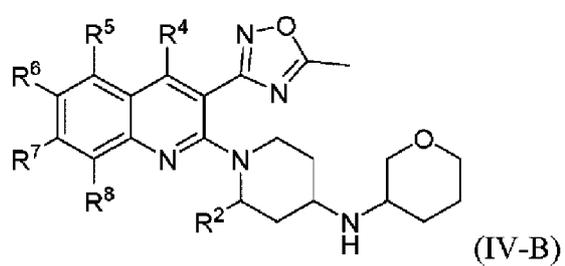
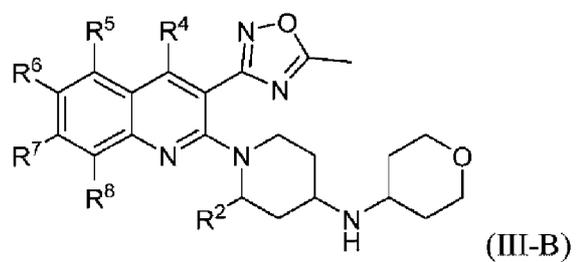
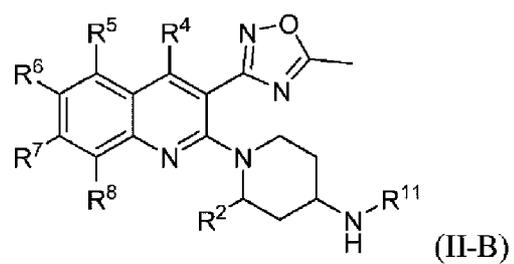


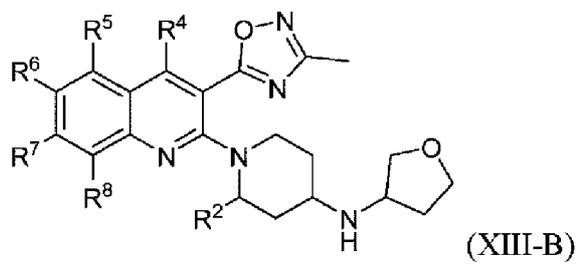
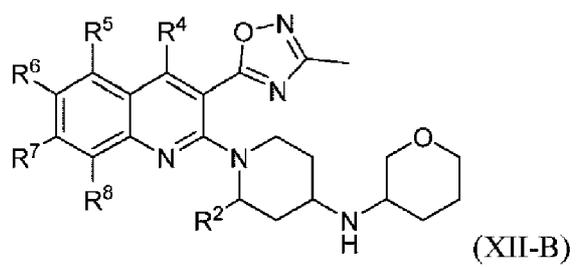
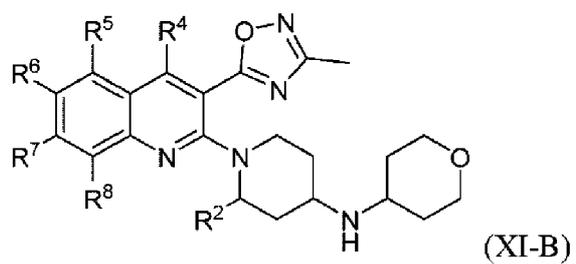
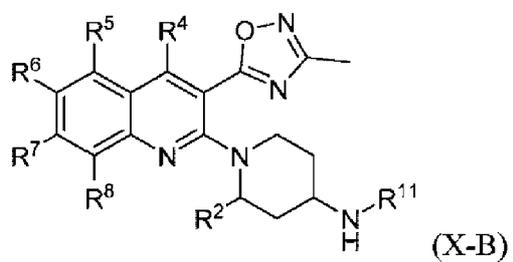
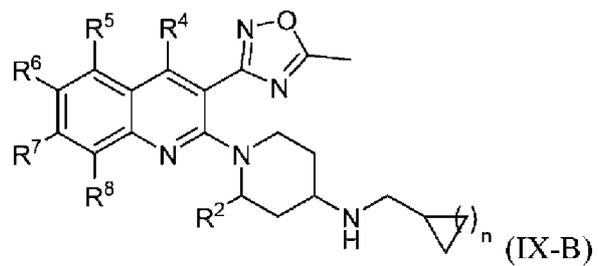
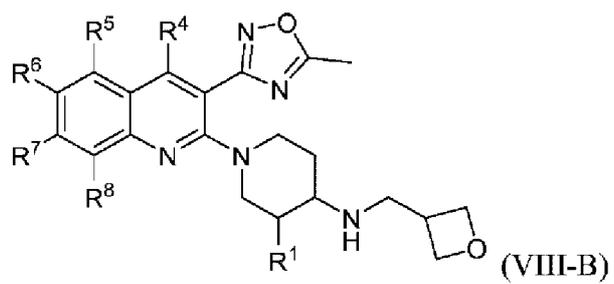


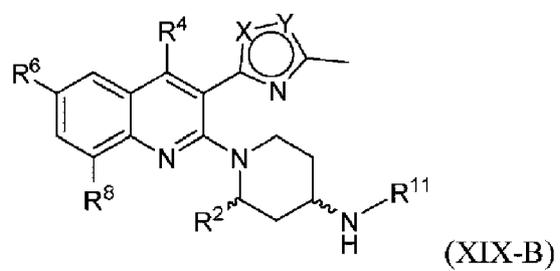
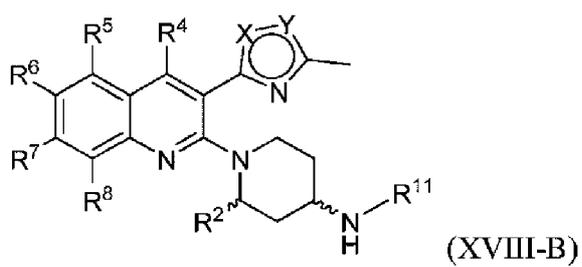
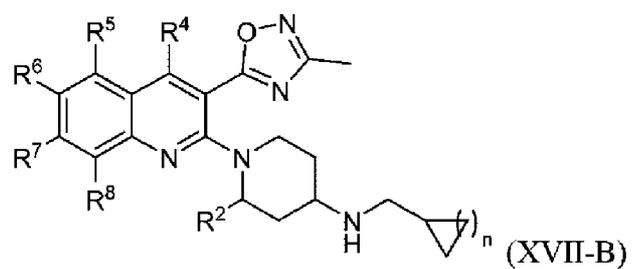
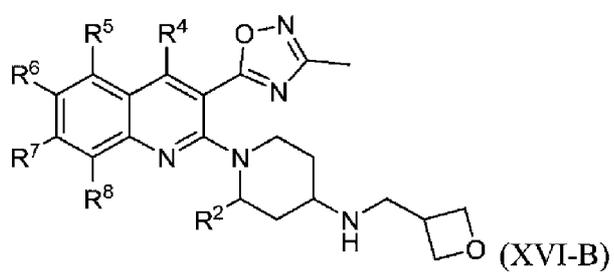
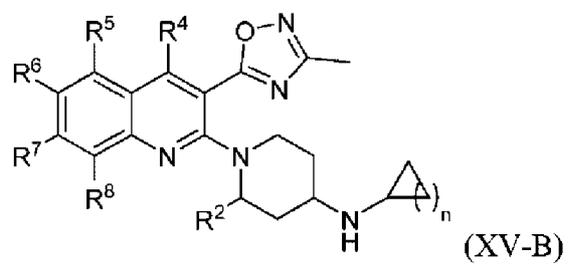
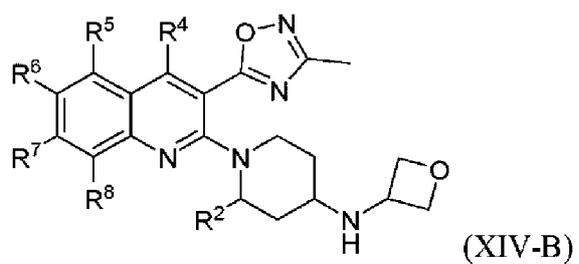


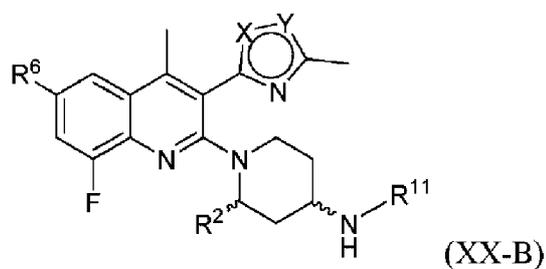
В других вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H, и обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения.



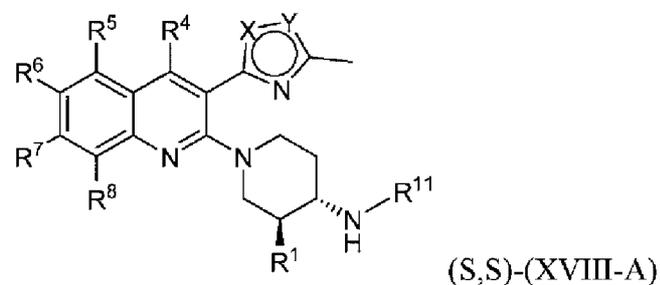
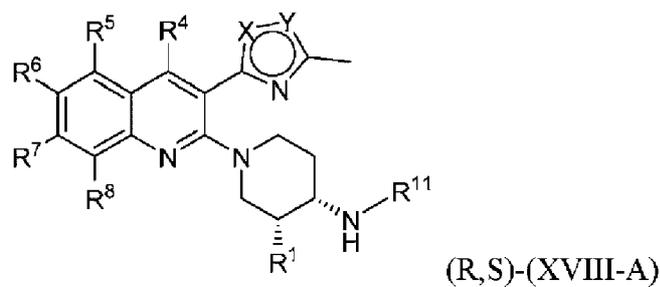
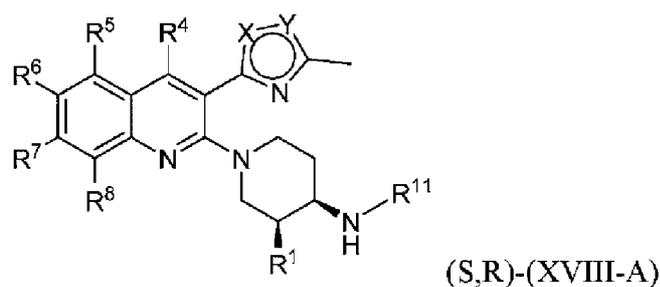
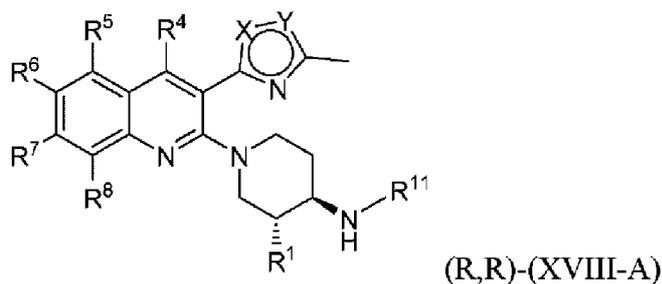




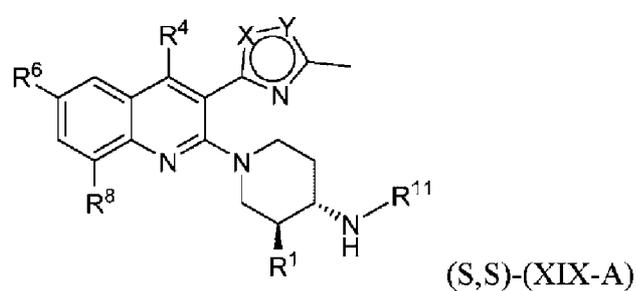
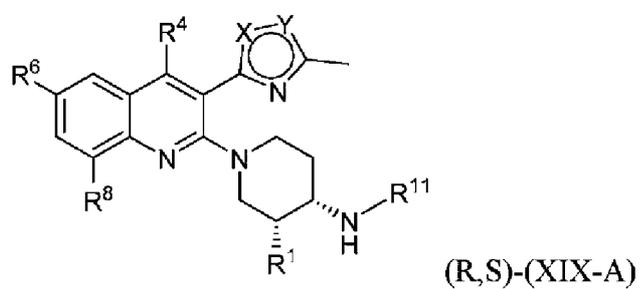
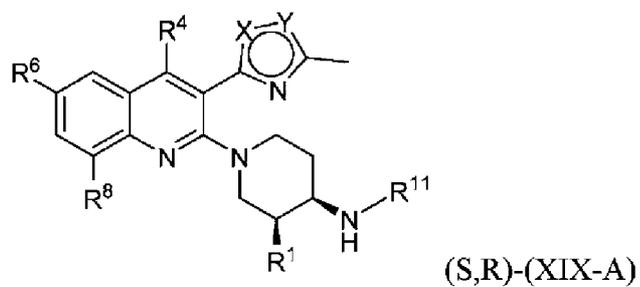
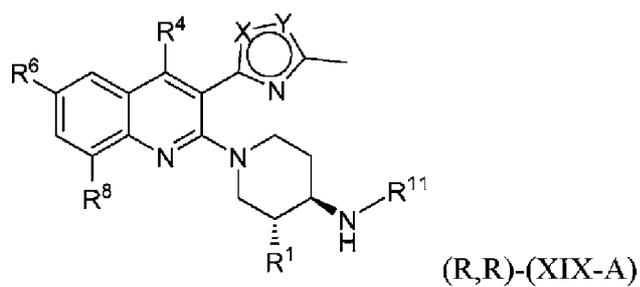




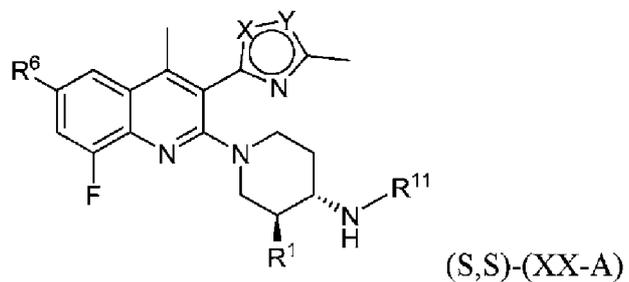
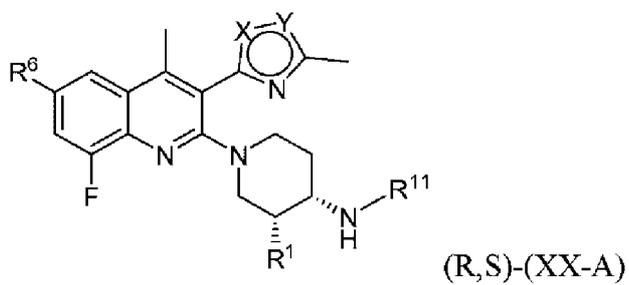
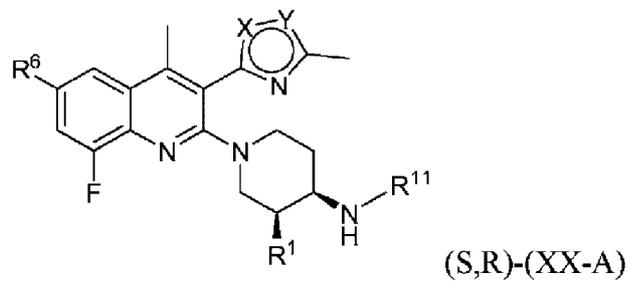
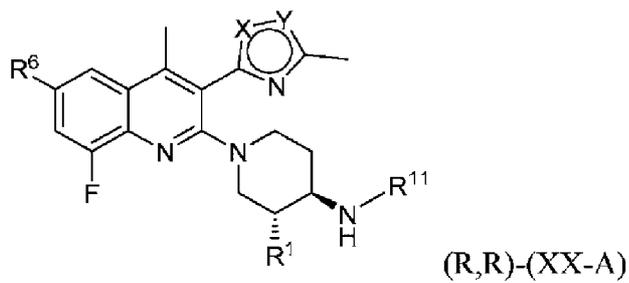
В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются изомеры соединений формулы (XVIII-A), имеющие структуру любой из формул (R, R)-(XVIII-A), (S, R)-(XVIII-A), (R, S)-(XVIII-A), (S, S)-(XVIII-A), или фармацевтически приемлемый гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:



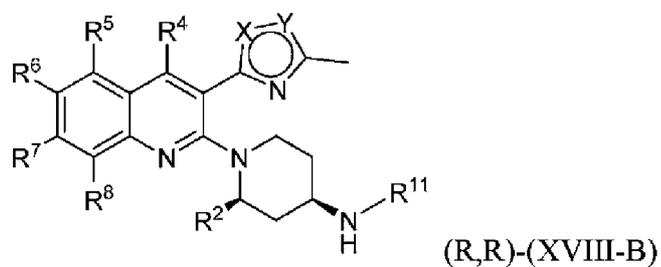
В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются изомеры соединений формулы (XIX-A), имеющие структуру любой из формул (R, R)-(XIX-A), (S, R)-(XIX-A), (R, S)-(XIX-A), (S, S)-(XIX-A), или фармацевтически приемлемый гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:

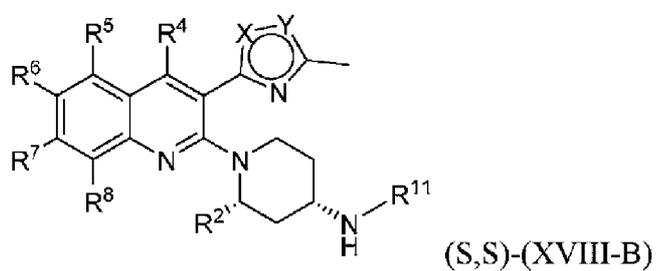
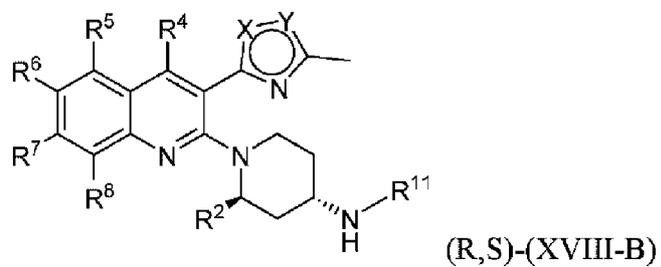
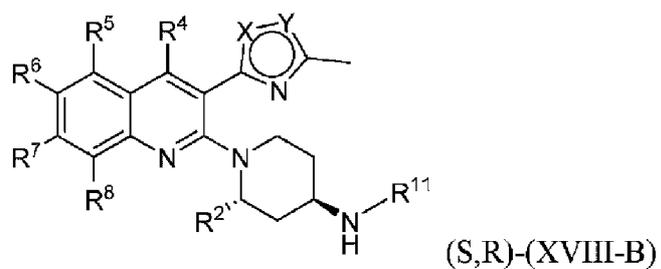


В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются изомеры соединений формулы (XX-A), имеющие структуру любой из формул (R, R)-(XX-A), (S, R)-(XX-A), (R, S)-(XX-A), (S, S)-(XX-A), или фармацевтически приемлемый гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:

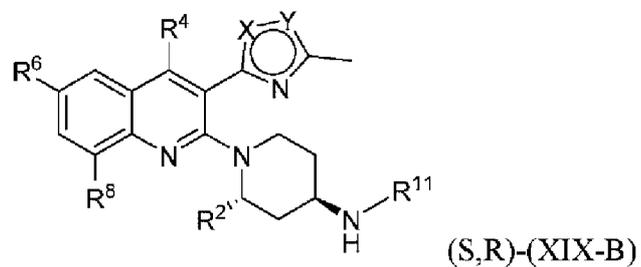
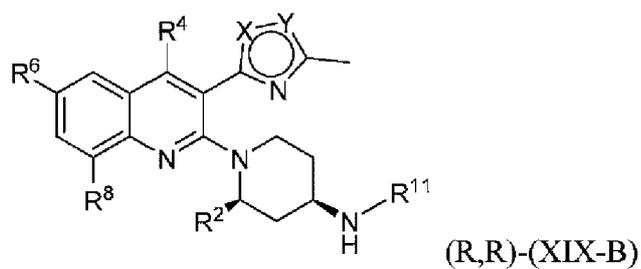


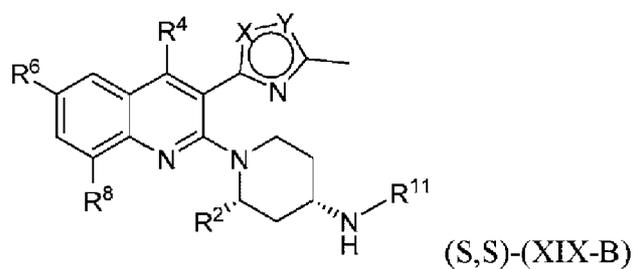
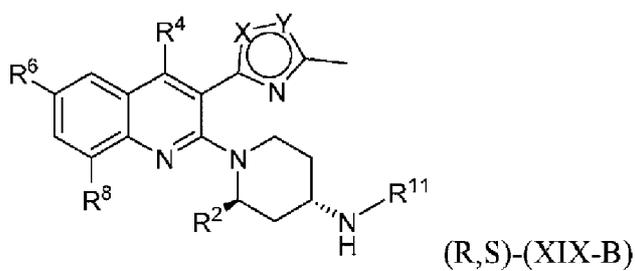
В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются изомеры соединений формулы (XVIII-B), имеющие структуру любой из формул (R, R)-(XVIII-B), (S, R)-(XVIII-B), (R, S)-(XVIII-B), (S, S)-(XVIII-B), или фармацевтически приемлемый гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:



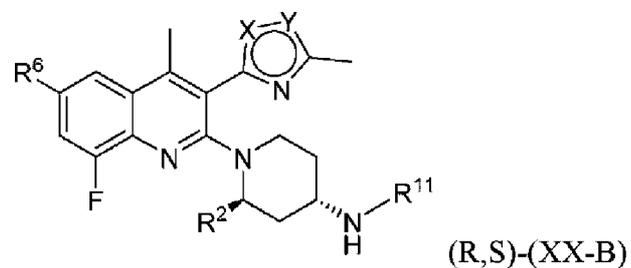
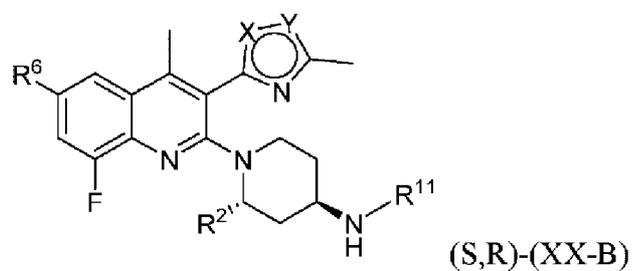
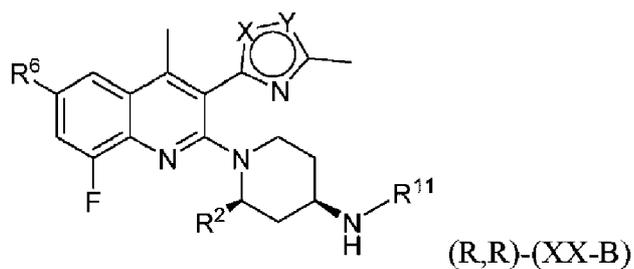


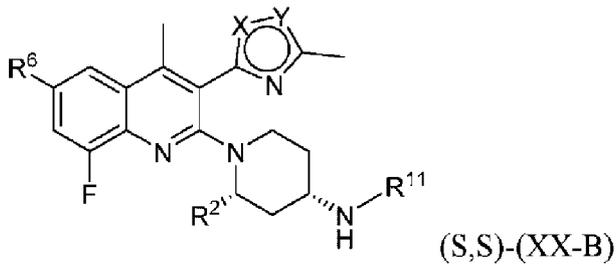
В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются изомеры соединений формулы (XIX-B), имеющие структуру любой из формул (R, R)-(XIX-B), (S, R)-(XIX-B), (R, S)-(XIX-B), (S, S)-(XIX-B), или фармацевтически приемлемый гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:





В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются изомеры соединений формулы (XX-B), имеющие структуру любой из формул (R, R)-(XX-B), (S, R)-(XX-B), (R, S)-(XX-B), (S, S)-(XX-B), или фармацевтически приемлемый гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:





В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой низший алкил, галоген или циано, а  $R^8$  представляет собой H.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой низший алкил, а  $R^8$  представляет собой H, и более конкретно, где  $R^4$  представляет собой метил, а  $R^8$  представляет собой H.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой галоген, а  $R^8$  представляет собой H, и более конкретно, где  $R^4$  представляет собой F или Cl, а  $R^8$  представляет собой H.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой циано, а  $R^8$  представляет собой H.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой низший алкил, галоген или циано.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой низший алкил, и более конкретно, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой метил.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой галоген, и более

конкретно, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой F или Cl.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой циано.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой низший алкил, галоген или циано.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой метил, F, Cl или циано.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой метил, а  $R^8$  представляет собой F, Cl или циано.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^4$  представляет собой F, Cl или циано, а  $R^8$  представляет собой метил.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^5$  и  $R^7$  оба представляют собой H.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^5$  представляет собой H, а  $R^7$  представляет собой F или циано.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^5$  представляет собой галоген или циано, а  $R^7$  представляет собой H, и более конкретно, где  $R^5$  представляет собой F или циано, а  $R^7$  представляет собой H.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B),

или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^6$  представляет собой низший алкил, и более конкретно  $R^6$  представляет собой метил или этил.

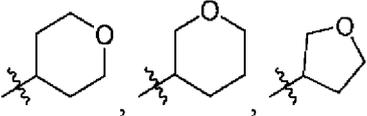
В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^6$  представляет собой низший галогеналкил, и более конкретно  $R^6$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

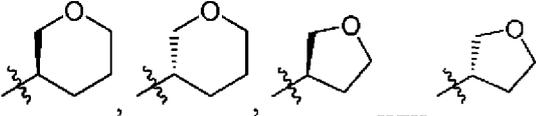
В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^6$  представляет собой циклопропил.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^6$  представляет собой низший алкокси, и более конкретно  $R^6$  представляет собой метокси.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где  $R^2$  представляет собой низший алкил, и более конкретно метил.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль

такого соединения, где  $R^{11}$  представляет собой  и более

конкретно  $R^{11}$  представляет собой  или .

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I-A) – (XX-A), формул (I-B) – (XX-B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где:

$R^4$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^6$  представляет собой низший алкил, и более конкретно метил или этил;

$R^7$  представляет собой H;

$R^8$  представляет собой галоген, и более конкретно F или Cl.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I–A) – (XX–A), формул (I–B) – (XX–B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где:

- R<sup>4</sup> представляет собой низший алкил, и более конкретно метил;
- R<sup>5</sup> представляет собой H;
- R<sup>6</sup> представляет собой низший алкил, и более конкретно метил или этил;
- R<sup>7</sup> представляет собой H;
- R<sup>8</sup> представляет собой галоген, и более конкретно F или Cl.

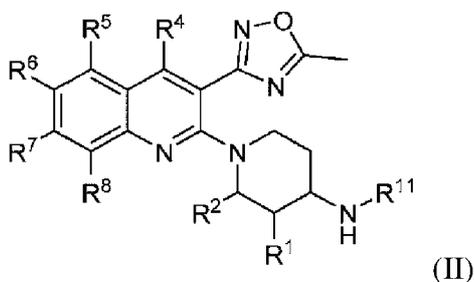
В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I–A) – (XX–A), формул (I–B) – (XX–B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где:

- R<sup>4</sup> представляет собой низший алкил, и более конкретно метил;
- R<sup>5</sup> представляет собой H;
- R<sup>6</sup> представляет собой низший алкил, и более конкретно метил или этил;
- R<sup>7</sup> представляет собой H;
- R<sup>8</sup> представляет собой циано.

В других вариантах осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру любой из формул (I) – (XX), формул (I–A) – (XX–A), формул (I–B) – (XX–B), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения, где:

- R<sup>4</sup> представляет собой циано;
- R<sup>5</sup> представляет собой H;
- R<sup>6</sup> представляет собой низший алкил, и более конкретно метил или этил;
- R<sup>7</sup> представляет собой H;
- R<sup>8</sup> представляет собой H или галоген.

В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру формулы (II), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:



- где:
- R<sup>1</sup> представляет собой H или F;
  - R<sup>2</sup> представляет собой H или низший алкил;
  - R<sup>4</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub>, Cl или CN;

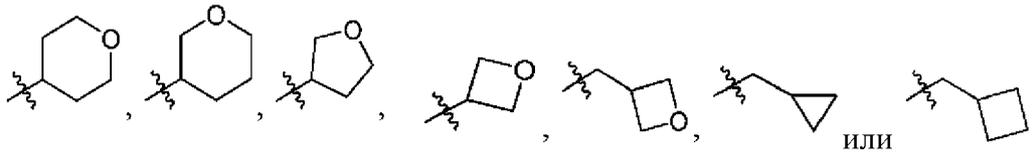
$R^5$  представляет собой H или F;

$R^6$  представляет собой Cl, Br, F, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CHFCH_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C\equiv CCH_3$ , циклопропил, циклобутил,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$  или  $OCH(CH_3)_2$ ;

$R^7$  представляет собой H или F;

$R^8$  представляет собой H, F, Cl или CN;

$R^{11}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой



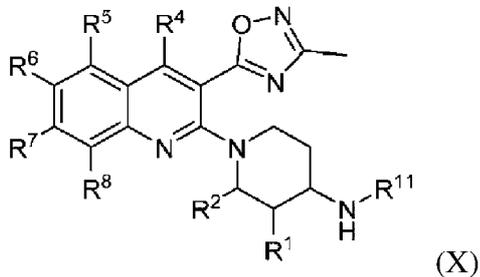
где

по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H;

когда  $R^2$  представляет собой H, по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  не является H, или, когда  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  не является H; и

$R^6$  не является нижним алкилом, когда  $R^8$  представляет собой нижший алкил.

В более конкретном варианте осуществления обеспечиваются соединения, имеющие структуру формулы (X), или фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль такого соединения:



где:

$R^1$  представляет собой H или F;

$R^2$  представляет собой H или нижший алкил;

$R^4$  представляет собой H,  $CH_3$ , Cl или CN;

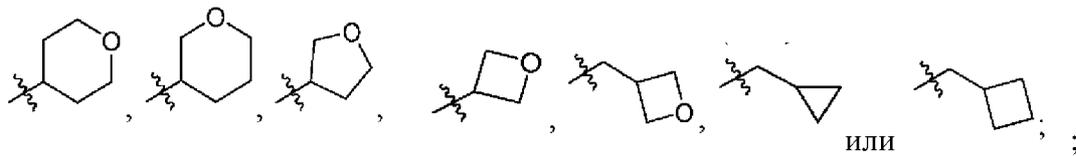
$R^5$  представляет собой H или F;

$R^6$  представляет собой Cl, Br, F, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CHFCH_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C\equiv CCH_3$ , циклопропил, циклобутил,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$  или  $OCH(CH_3)_2$ ;

$R^7$  представляет собой H или F;

$R^8$  представляет собой H, F, Cl или CN;

$R^{11}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой



где

по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H;

когда  $R^2$  представляет собой H, по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  не является H, или, когда  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  не является H; и

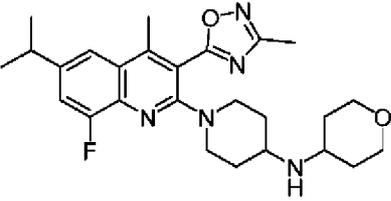
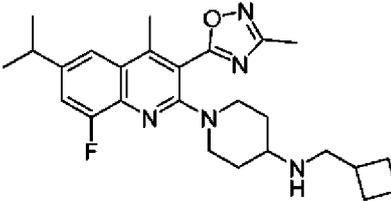
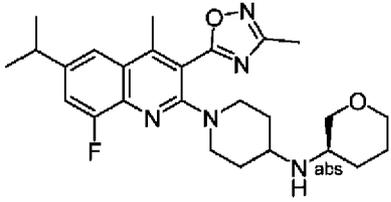
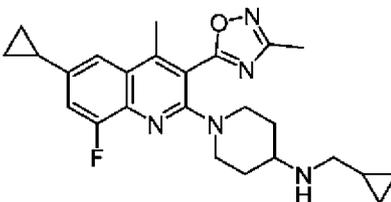
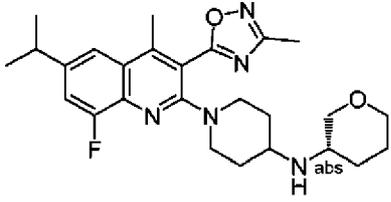
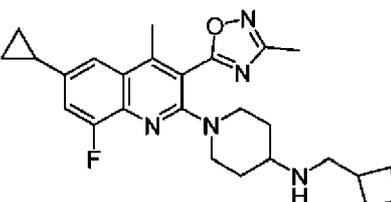
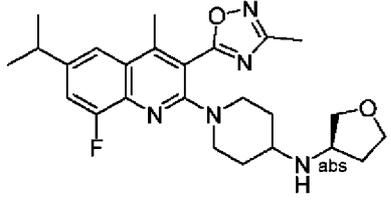
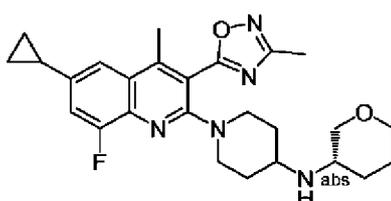
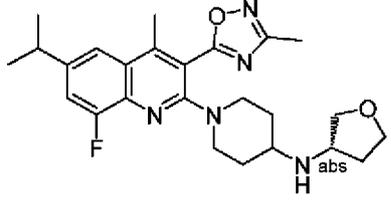
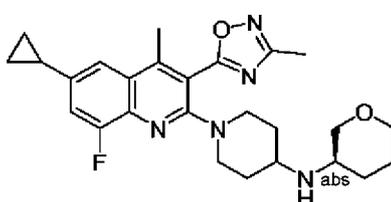
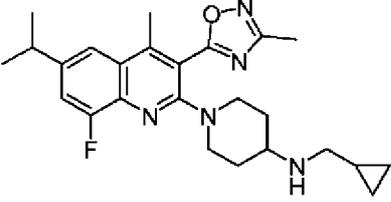
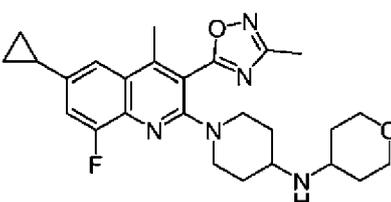
$R^6$  не является нижним алкилом, когда  $R^8$  представляет собой нижший алкил.

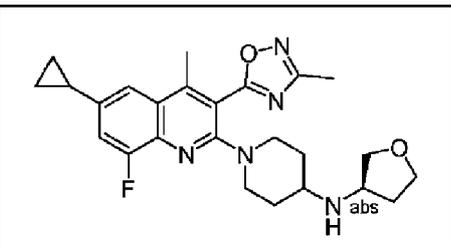
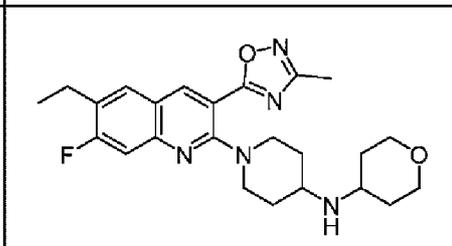
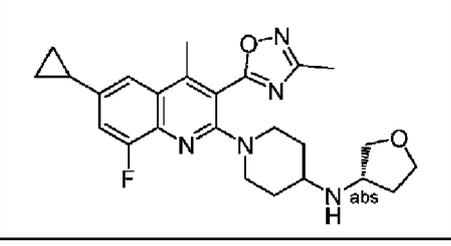
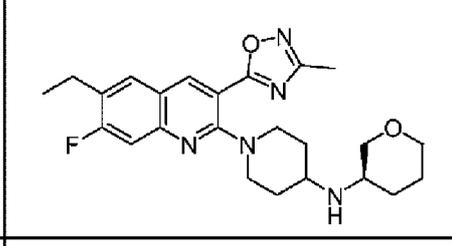
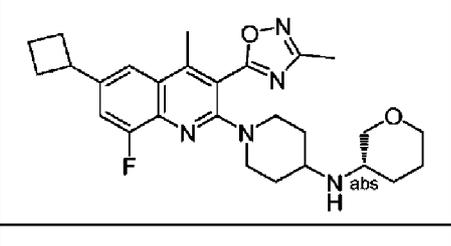
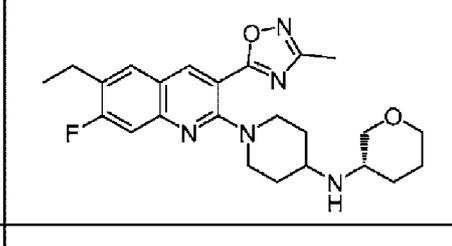
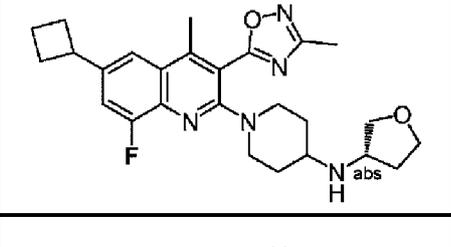
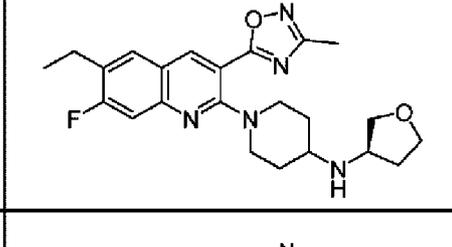
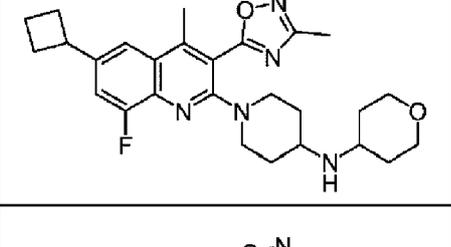
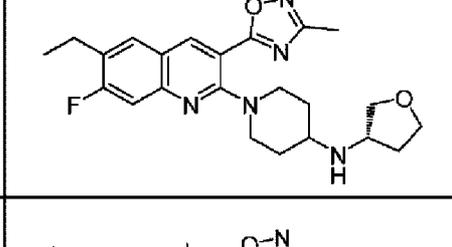
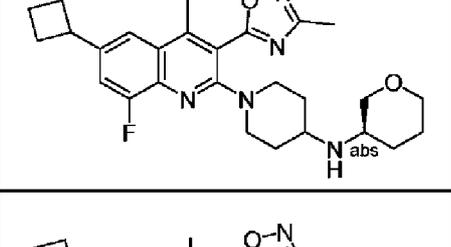
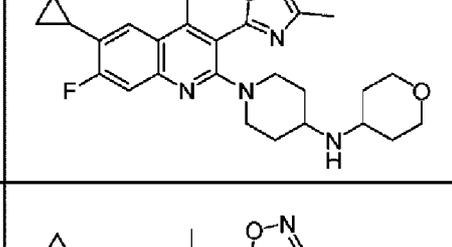
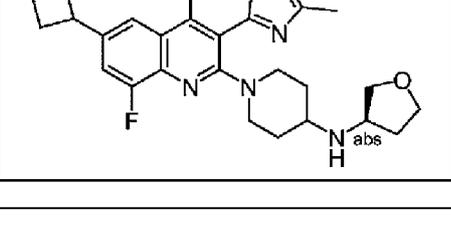
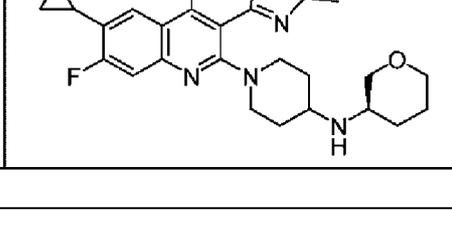
Репрезентативные соединения включают соединения, перечисленные в Таблице 1, а также их фармацевтически приемлемые изомеры, рацематы, гидраты, сольваты, изотопы и соли.

Таблица 1

Репрезентативные соединения

---

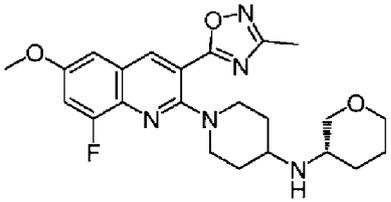
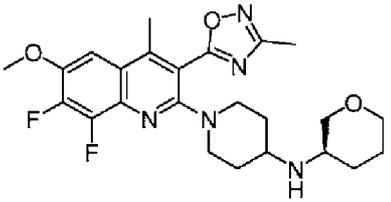
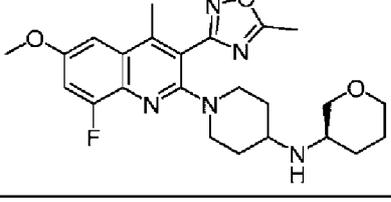
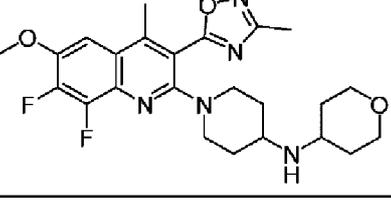
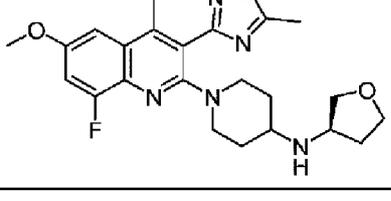
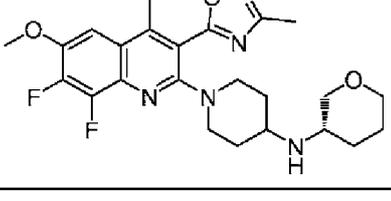
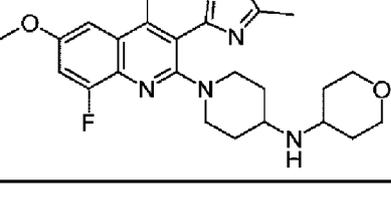
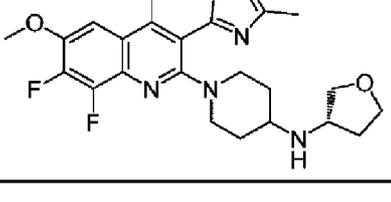
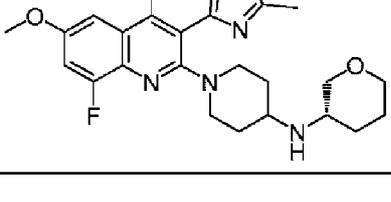
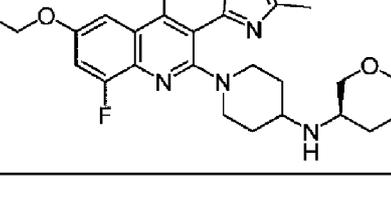
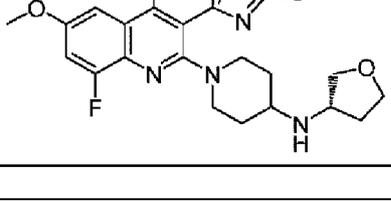
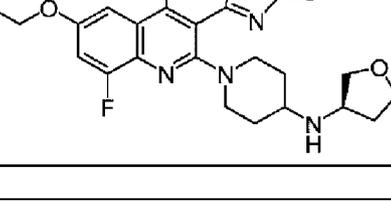
№	Структура	№	Структура
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

13		20	
14		21	
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	

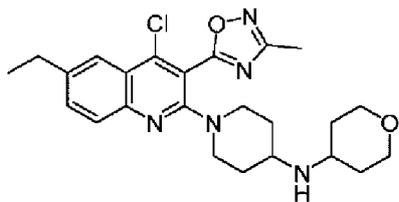
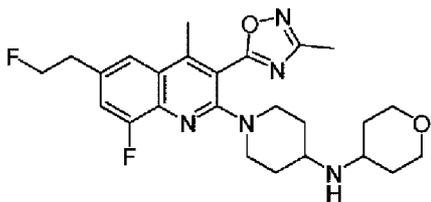
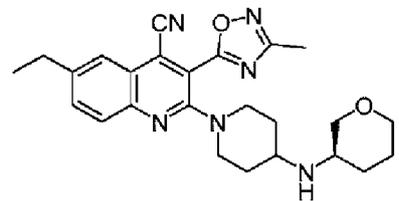
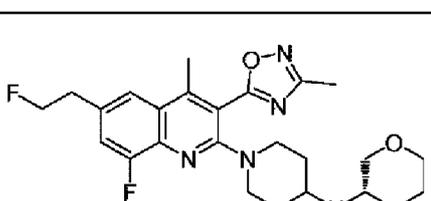
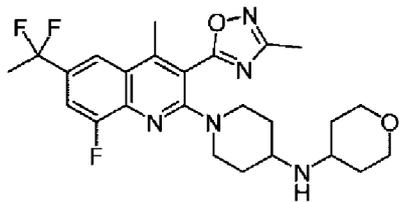
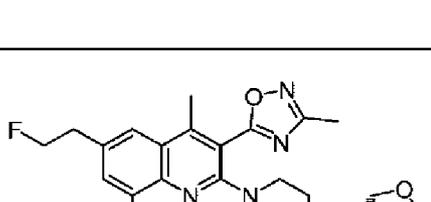
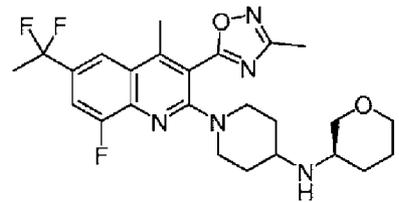
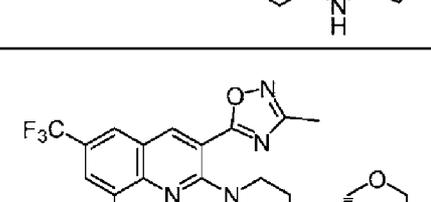
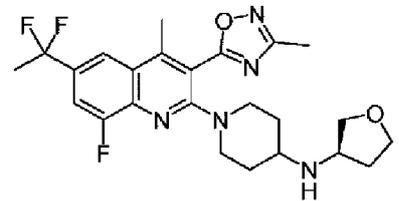
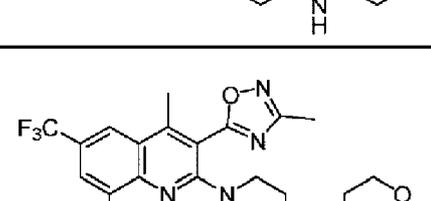
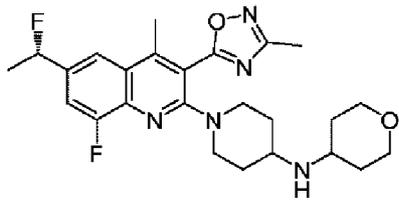
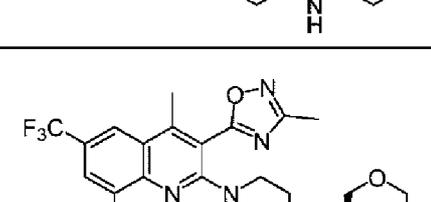
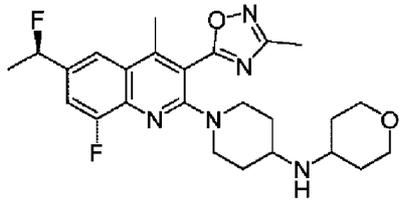
27		34	
28		35	
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53		59	
54		60	
55		61	
56		62	
57		63	
58		64	

65		72	
66		73	
67		74	
68		75	
69		76	
70		77	
71		78	

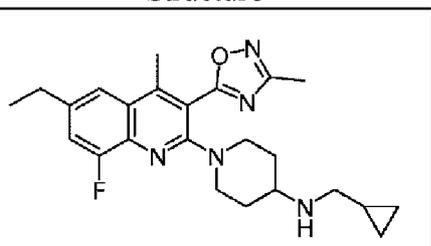
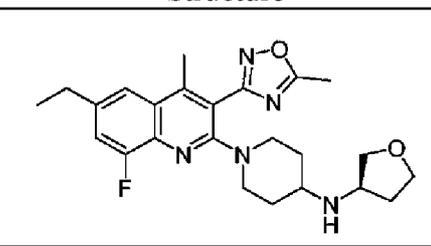
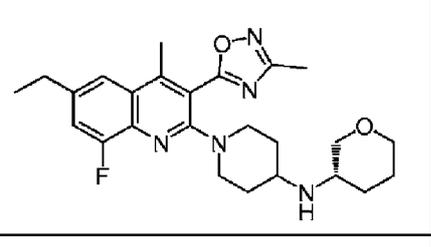
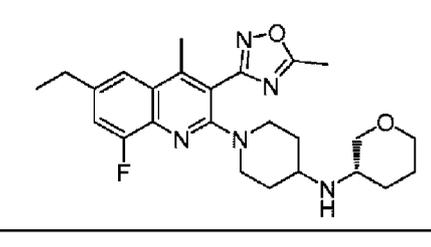
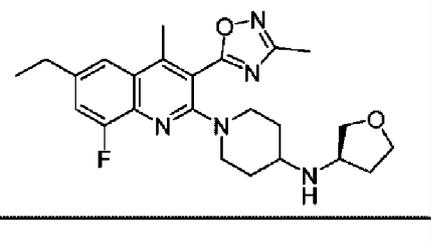
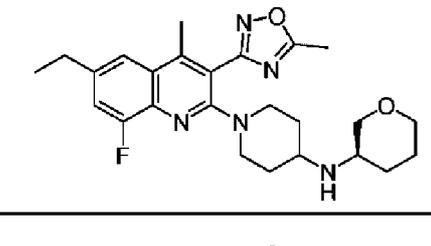
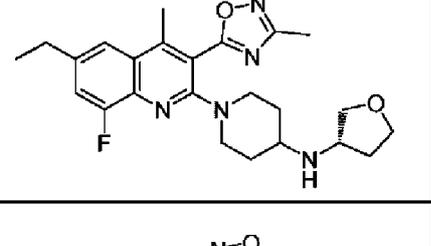
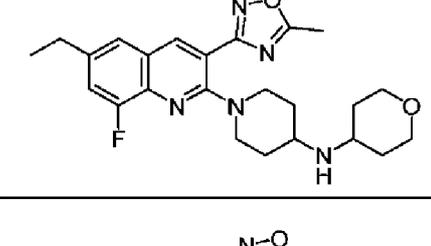
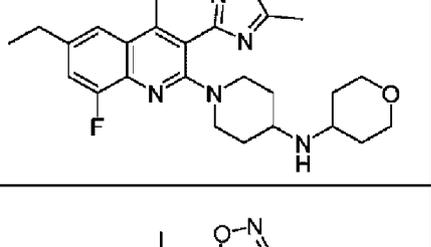
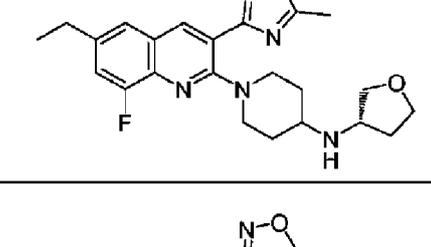
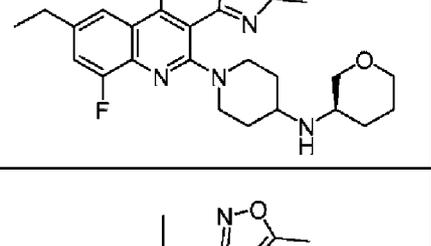
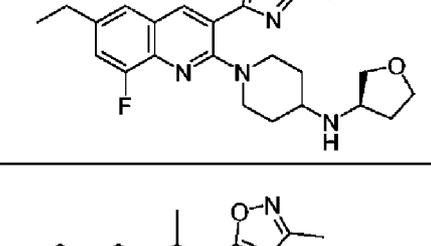
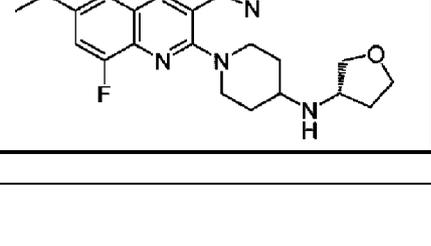
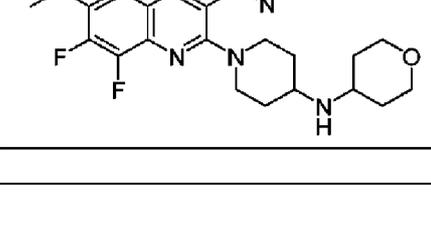
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

92		99	
93		100	
94		101	
95		102	
96		103	
97		104	
98			

105		111	
106		112	
107		113	
108		114	
109		115	
110		116	

117		123	
118		124	
119		125	
120		126	
121		127	
122		128	

129		136	
130		137	
131		138	
132		139	
133		140	
134		141	
135		142	

143		150	
144		151	
145		152	
146		153	
147		154	
148		155	
149		156	

157		164	
158		165	
159		166	
160		167	
161		168	
162		169	
163			

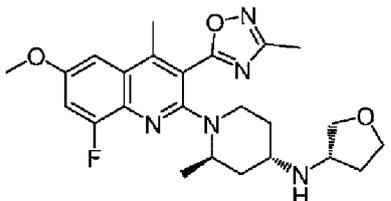
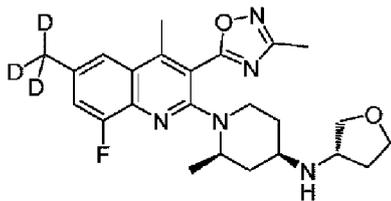
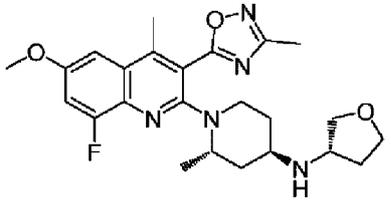
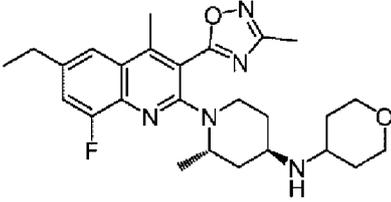
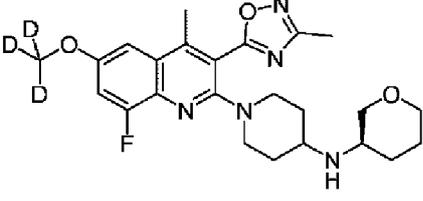
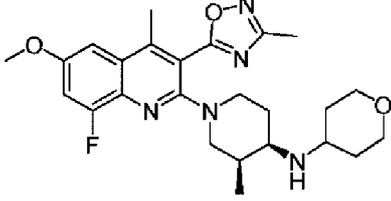
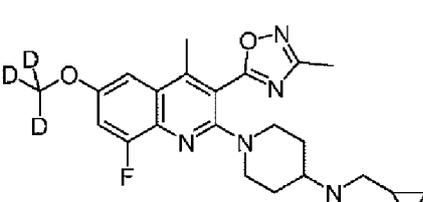
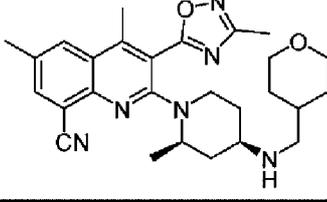
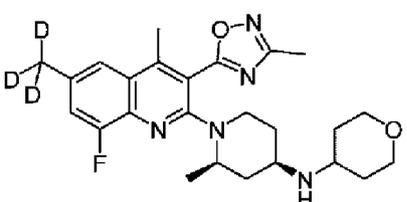
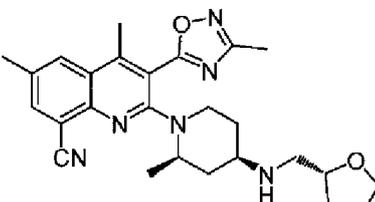
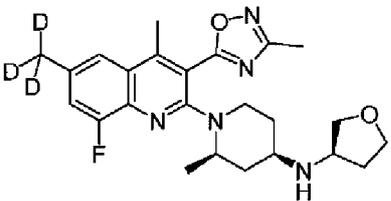
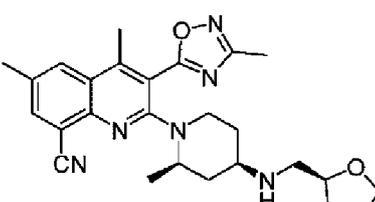
170		177	
171		178	
172		179	
173		180	
174		181	
175		182	
176		183	

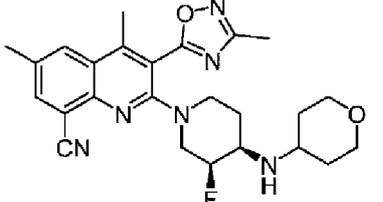
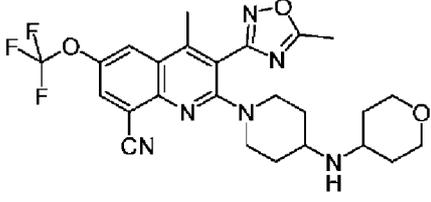
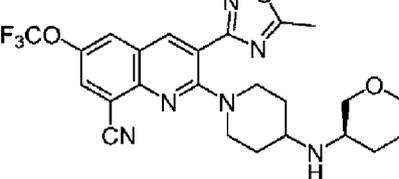
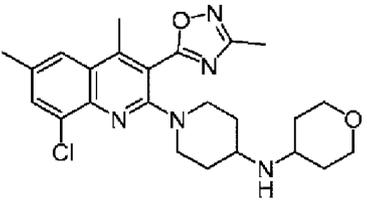
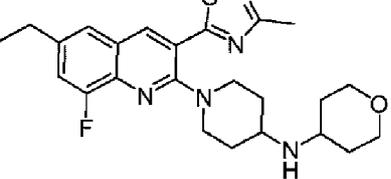
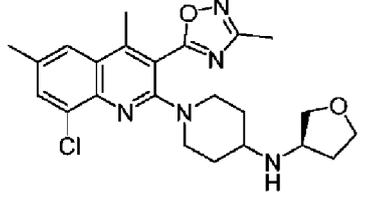
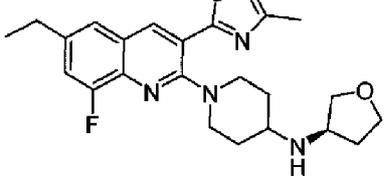
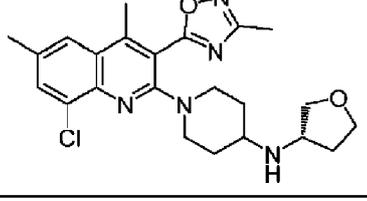
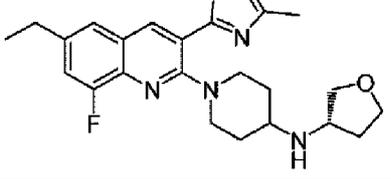
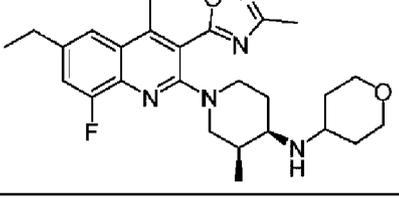
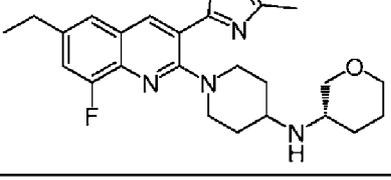
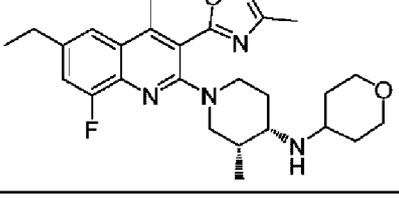
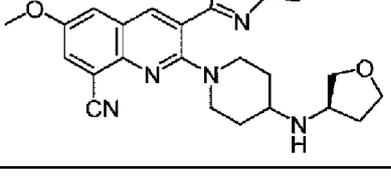
184		191	
185		192	
186		193	
187		194	
188		195	
189		196	
190		197	

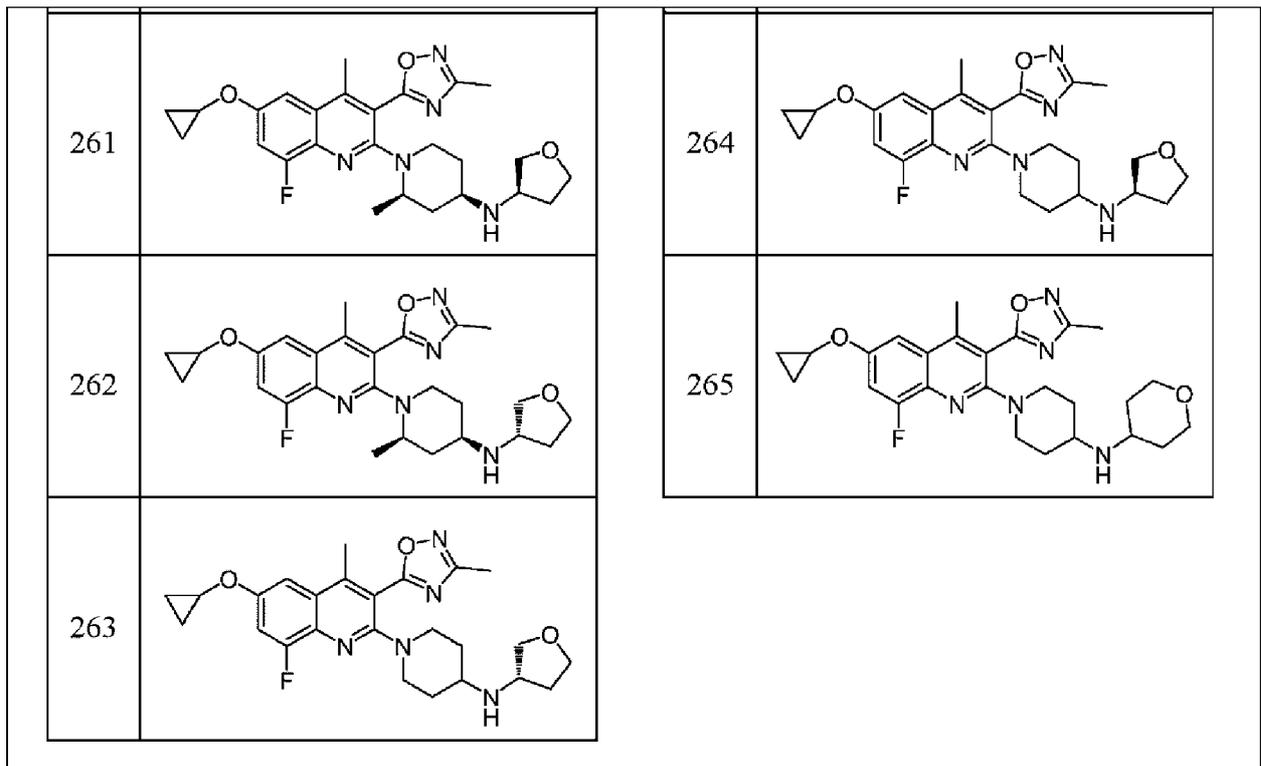
198		205	
199		206	
200		207	
201		208	
202		209	
203		210	
204		211	

212		219a	
213		219 b	
214		220a	
215		220 b	
216		221	
217		222	
218		223	

224		231	
225		232	
226		233	
227		234	
228		235	
229		236a	
230		236b	

237a		242	
237b		243	
238		244	
239		245	
240		246	
241		247	

248		255	
249		256	
250		257	
251		258	
252		259	
253		260	
254			



В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом. Например, активное соединение обычно смешивают с носителем, или разбавляют носителем, или заключают в носитель, который может быть в форме ампулы, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда активное соединение смешивают с носителем или когда носитель служит в качестве разбавителя, он может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое действует как носитель, эксципиент или среда для активного соединения. Активное соединение может быть адсорбировано на гранулированном твердом носителе, например, содержащемся в саше. Некоторые примеры подходящих носителей включают воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, полигидроксиэтоксильированное касторовое масло, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, сульфат кальция, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, циклодекстрин, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту или низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры пентаэритрита и жирных кислот, полиоксиэтилен, гидроксиметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подобным образом, носитель или разбавитель может включать любое вещество, замедляющее высвобождение, известное в данной области, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или в смеси с воском.

Композиции могут быть смешаны с вспомогательными агентами, которые не взаимодействуют неблагоприятным образом с активными соединениями. Такие добавки могут включать смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, соль

для влияния на осмотическое давление, буферы и/или красители, консерванты, подсластители или отдушки. Композиции также могут быть стерилизованы, если необходимо.

Путь введения может быть любым путем, который эффективно транспортирует активное соединение по изобретению к подходящему или желательному месту действия, таким как пероральный, назальный, пульмонарный, буккальный, подкожный, внутрикожный, чрескожный или парентеральный, например, ректальный, депо, подкожный, внутривенный, внутриуретральный, внутримышечный, интраназальный, офтальмологический раствор или мазь, при этом пероральный путь является предпочтительным.

Для парентерального введения носитель обычно включает стерильную воду, хотя также могут быть включены другие ингредиенты, которые способствуют растворимости или служат в качестве консервантов. Кроме того, также могут быть получены инъекционные суспензии, и в этом случае можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п.

Соединения по настоящему изобретению могут быть сформулированы в композицию для местного введения с использованием мягких увлажняющих основ, таких как мази или кремы.

Если используют твердый носитель для перорального введения, препарат может быть таблетированным, находиться в твердой желатиновой капсуле в форме порошка или гранул, или он может быть в форме пастилки или лепешки. Если используется жидкий носитель, препарат может быть в форме сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

Инъекционные лекарственные формы обычно включают водные суспензии или масляные суспензии, которые можно получить с использованием подходящего диспергирующего или смачивающего агента и суспендирующего агента. Инъекционные формы могут быть в фазе раствора или в форме суспензии, которую получают с использованием растворителя или разбавителя. Приемлемые растворители или носители включают стерилизованную воду, раствор Рингера или изотонический водный солевой раствор. Альтернативно, можно использовать стерильные масла в качестве растворителей или суспендирующих агентов. Предпочтительно масло или жирная кислота являются нелетучими и включают природные или синтетические масла, жирные кислоты, моно-, ди- или триглицериды.

Для инъекционного введения композиция также может представлять собой порошок, подходящий для разведения подходящим раствором, как описано выше. Примеры включают, но не ограничиваются этим, лиофилизированные, высушенные на роторном импарителе или высушенные распылением порошки, аморфные порошки, гранулы, осажденные частицы или взвешенные частицы. Композиции для инъекций необязательно могут содержать стабилизаторы, модификаторы pH, поверхностно-

активные вещества, модификаторы биодоступности и комбинации таких веществ. Соединения могут быть сформулированы для парентерального введения путем инъекции, такой как болюсная инъекция или непрерывная инфузия. Единичная лекарственная форма для инъекций может находиться в ампулах или в многодозовых контейнерах.

Композиции по изобретению могут быть разработаны для обеспечения быстрого, замедленного или отсроченного высвобождения активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, хорошо известных в данной области. Таким образом, композиции также могут быть сформулированы для контролируемого высвобождения или для замедленного высвобождения.

Композиции, предусматриваемые настоящим изобретением, могут включать, например, мицеллы или липосомы или какую-либо другую инкапсулированную форму, или их можно вводить в форме с пролонгированным высвобождением для обеспечения эффекта пролонгированного накопления и/или доставки. Поэтому композиции можно спрессовать в гранулы или цилиндрические частицы и имплантировать внутримышечно или подкожно в виде депо-инъекций. В таких имплантатах можно использовать известные инертные материалы, такие как силиконы и биоразлагаемые полимеры, например полилактид-полигликолид. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды).

Для назального введения препарат может содержать соединение по изобретению, растворенное или суспендированное в жидком носителе, предпочтительно водном носителе, для аэрозольного применения. Носитель может содержать добавки, такие как солюбилизующие агенты, например пропиленгликоль, поверхностно-активные вещества, усилители абсорбции, такие как лецитин (фосфатидилхолин) или циклодекстрин, или консерванты, такие как парабены.

Для парентерального применения особенно подходящими являются инъекционные растворы или суспензии, предпочтительно водные растворы с активным соединением, растворенным в полигидроксилированном касторовом масле.

Лекарственные формы можно вводить один раз в день или чаще чем один раз в день, например два или три раза в день. Альтернативно, лекарственные формы можно вводить реже чем ежедневно, например, через день или еженедельно, если это рекомендует врач, назначающий лечение. Режимы дозирования включают, например, титрование дозы до степени, необходимой или полезной для показания, подлежащего лечению, позволяя, таким образом, организму пациента адаптироваться к лечению и/или минимизировать или избежать нежелательных побочных эффектов, связанных с лечением. Другие лекарственные формы включают формы с отсроченным или контролируемым высвобождением. Подходящие режимы дозирования и/или формы включают те, которые описаны, например, в последнем издании Physicians' Desk Reference, включенном в настоящую заявку посредством ссылки.

При использовании для предотвращения начала заболевания или состояния соединения, представленные в настоящей заявке, следует вводить субъекту,

подверженному риску развития состояния, обычно по рекомендации и под наблюдением врача, при уровнях дозировки, описанных выше. Субъекты, подверженные риску развития конкретного заболевания или состояния, обычно включают тех, у кого имеется семейная история такого заболевания или состояния, или тех, которые по результатам генетического тестирования или скрининга были идентифицированы как особенно восприимчивые к развитию такого заболевания или состояния.

Продолжительное введение относится к введению соединения или его фармацевтической композиции в течение продолжительного периода времени, например более 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т.д., или к введению, которое может продолжаться бесконечно долго, например, всю оставшуюся жизнь субъекта. В некоторых вариантах осуществления продолжительное введение предназначено для обеспечения постоянного уровня соединения в крови, например, в терапевтическом окне в течение продолжительного периода времени.

В другом варианте осуществления обеспечиваются способы получения композиции соединения, описанного в настоящей заявке, включающие формулирование соединения по изобретению с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель является подходящим для перорального введения. В некоторых таких вариантах осуществления способы могут дополнительно включать стадию формулирования композиции в форму таблетки или капсулы. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель является подходящим для парентерального введения. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают стадию лиофилизации композиции для получения лиофилизованного препарата.

В другом варианте осуществления обеспечивается способ антагонизирования KOR, включающий контактирование рецептора с эффективным количеством соединения, имеющего структуру формул (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение.

Термин “антагонизм” используется в настоящей заявке для охвата молекул, которые каким-либо образом взаимодействуют с рецептором и при этом функционируют в качестве антагониста либо путем связывания с рецептором в сайте связывания его природного лиганда, либо в местах, отличных от сайта связывания. “Каппа-опиоидный рецептор” или “KOR” является членом семейства опиоидных рецепторов, которое связывает опиоидный пептид динорфин в качестве основного эндогенного лиганда. Фраза “антагонизм в отношении KOR” используется в настоящей заявке для охвата молекул, которые каким-либо образом взаимодействуют с KOR и при этом функционируют в качестве антагониста, либо связываясь с KOR в сайте динорфина, либо в месте, отличном от сайта связывания (т.е. аллостерическое связывание).

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения

нейропсихического или поведенческого состояния, органического, стресс-индуцированного или ятрогенного, которое характеризуется повышением уровня пролактина в сыворотке и отвечает на введение антагониста KOR снижением уровня пролактина в сыворотке. Такой способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру формул (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Еще в одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения патологического состояния у субъекта, при котором антагонизм KOR полезен по медицинским показаниям. Такой способ включает введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В контексте настоящей заявки “субъект” означает как млекопитающих, так и не млекопитающих. Млекопитающие включают, например, людей; отличных от человека приматов, например высших обезьян и обезьян; крупный рогатый скот; лошадей; овец; и коз. Не млекопитающие включают, например, рыб и птиц.

“Осуществление лечения” или “лечение” в контексте настоящей заявки относится к ослаблению симптомов, связанных с расстройством или заболеванием, или к ингибированию дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или к предотвращению или профилактике заболевания или расстройства в определенных условиях.

Выражение “эффективное количество”, когда оно используется для описания применения соединения по изобретению для лечения субъекта с KOR-опосредованным расстройством или патологическим состоянием, относится к количеству соединения по изобретению, которое эффективно для связывания с KOR в качестве его антагониста в тканях индивидуума, где KOR вовлечен в расстройство, где такое связывание происходит в степени, достаточной для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Термин “патологическое состояние” используется для описания любого заболевания, расстройства или состояния и используется взаимозаменяемо, и в контексте настоящей заявки относится к заболеванию, расстройству или состоянию, где KOR играет роль в биохимических механизмах, вовлеченных в патологическое состояние или его симптомы, таким образом, терапевтически полезный эффект может достигаться путем воздействия на такой KOR.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ антагонизирования KOR соединением по изобретению. Способ включает

контактирование рецептора с подходящей концентрацией соединения для обеспечения антагонистического действия на рецептор. Контактирование может происходить *in vitro*, например, при осуществлении анализа для определения KOR–ингибирующей активности соединения по изобретению, которое экспериментально оценивают в связи с представлением для одобрения регулирующим органом.

В некоторых вариантах осуществления способ антагонизирования KOR также можно осуществить *in vivo*, то есть в живом организме млекопитающего, такого как пациент–человек или тестируемое животное (называемые в настоящей заявке “субъектом”). Соединение по изобретению можно вводить в живой организм одним из способов, как описано выше, например перорально, или можно вводить в определенное место в тканях организма. В присутствии соединения по изобретению происходит ингибирование рецептора, и его эффект можно исследовать.

Способы лечения, обеспечиваемые изобретением, включают введение соединения по изобретению, отдельно или в комбинации с другим фармакологически активным средством или вторым лекарственным средством, субъекту или пациенту, имеющему патологическое состояние, для которого показано антагонизирующее действие на KOR, такое как: аддиктивное расстройство, включая расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами или зависимостью от них; расстройства, связанные с ЦНС; тревожные расстройства; депрессивные расстройства; расстройства настроения; шизофрения или шизоаффективные расстройства; связанные со стрессом расстройства; ожирение и расстройство пищевого поведения; мигрень; послеродовая депрессия; нейродегенеративные заболевания и расстройства, включая расстройства настроения и поведения, связанные с нейродегенеративными заболеваниями; послеродовая депрессия; анестезия и/или седация; эпилепсия; эпилептический статус; и судороги.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения аддиктивного расстройства, включая расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами или зависимостью от них, и компульсивное поведение, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Расстройства, связанные с злоупотреблением психоактивными веществами или зависимостью от них, как описано в настоящей заявке, могут включать пристрастие к азартным играм, злоупотребление психоактивными веществами, зависимость от психоактивных веществ, алкогольную зависимость, злоупотребление алкоголем, депрессию, вызванную психоактивными веществами, и расстройства настроения, вызванные такими веществами, как алкоголь, никотин, амфетамин, метамфетамин, кокаин, опиаты, героин, бензодиазепины и т.п.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения расстройства ЦНС, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Расстройства ЦНС включают расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами и/или синдромы отмены, расстройства настроения, тревожные расстройства, расстройства шизофренического спектра, боль, расстройства личности, расстройства аутистического спектра, расстройство пищевого поведения; расстройство сна; нарушения памяти и/или познавательной способности, травму головы и черепно-мозговую травму; сосудистые заболевания и когнитивные расстройства.

Примеры ЦНС состояний включают расстройства, связанные с злоупотреблением психоактивными веществами и/или синдромы отмены (включая зависимость от опиатов, кокаина и/или алкоголя); расстройства настроения (включая депрессию, дистимическое расстройство, биполярное расстройство); тревожные расстройства, включая компульсивные расстройства, такие как обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), социальные фобии, генерализованное тревожное расстройство (GAD), социальное тревожное расстройство; стресс, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD); расстройства шизофренического спектра (включая шизофрению, шизоаффективное расстройство); боль (включая мигрень, невропатическую боль, болевые синдромы, связанные с травмой, острую боль, хроническую боль); расстройства личности (включая антисоциальное расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство личности); расстройства аутистического спектра (ASD) (включая аутизм, моногенные причины аутизма, такие как синаптопатия, например синдром Ретта, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ангельмана); расстройства пищевого поведения; расстройства сна (в том числе бессонницу); расстройства памяти и/или познавательных способностей (включая расстройства внимания (например, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD)), деменцию (включая деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию), травму головы и черепно-мозговую травму (ТВИ); сосудистые заболевания (включая инсульт, ишемию, пороки развития сосудов) и когнитивные расстройства (включая болезнь Альцгеймера и другие формы деменции).

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения тревожного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Тревожное расстройство – это общий термин, охватывающий несколько различных форм аномального и патологического страха и тревоги. Современные психиатрические диагностические критерии распознают широкий спектр тревожных расстройств, включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, связанные со стрессом расстройства, обсессивно–компульсивное расстройство, фобию, социальное тревожное расстройство, тревожное расстройство в связи с разлукой и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD). В одном варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой социальное тревожное расстройство. В другом варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой фобию. В третьем варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой расстройство, связанное со стрессом. В четвертом варианте осуществления тревожное расстройство представляет собой PTSD.

Генерализованное тревожное расстройство представляет собой распространенное хроническое расстройство, характеризующееся длительной тревожностью, которая не сфокусирована на каком–либо одном объекте или ситуации. Человек, страдающий генерализованным тревожным расстройством, испытывает неспецифический постоянный страх и беспокойство и становится чрезмерно озабоченным повседневными делами. Генерализованное тревожное расстройство является наиболее распространенным тревожным расстройством у пожилых людей.

При паническом расстройстве человек страдает от кратковременных приступов сильного ужаса и ощущения тревоги, часто сопровождающихся тремором, дрожью, спутанностью мыслей, головокружением, тошнотой, затрудненным дыханием. Эти панические приступы, определяемые АРА как внезапный страх или дискомфорт, которые внезапно возникают и достигают пика менее чем через десять минут, могут длиться несколько часов и могут быть вызваны стрессом, страхом или даже физическими упражнениями; хотя конкретная причина не всегда очевидна. Помимо повторяющихся неожиданных панических атак, диагностика панического расстройства также требует, чтобы указанные атаки имели хронические последствия: либо беспокойство по поводу возможных последствий атаки, постоянный страх будущих атак, либо существенные изменения в поведении, связанные с атаками. Соответственно, те, кто страдает от панического расстройства, испытывают симптомы даже вне определенных панических эпизодов. Часто нормальные изменения в сердцебиении замечаются страдающими паническим расстройством, заставляя их думать, что что–то не так с их сердцем, или что у них скоро будет другой панический приступ. В некоторых случаях повышенное осознание (сверхнастороженность) функционирования организма происходит во время панических атак, где любое воспринимаемое физиологическое изменение интерпретируется как возможное опасное для жизни заболевание (то есть крайняя ипохондрия).

Обсессивно–компульсивное расстройство представляет собой тип тревожного расстройства, преимущественно характеризующийся повторяющимися навязчивыми идеями (тревожные, постоянные и навязчивые мысли или образы) и импульсивными

желаниями (побуждением к выполнению определенных действий или ритуалов). Образ мыслей при OCD можно сравнить с суевериями, поскольку он предполагает веру в причинно–следственную связь, где на самом деле ее нет. Часто процесс совершенно нелогичен; например, побуждение к ходьбе по определенной схеме может использоваться для облегчения навязчивых мыслей о приближающейся опасности. И во многих случаях побуждение совершенно необъяснимо, просто желание завершить ритуал, вызванный нервозностью. В меньшинстве случаев, страдающие OCD могут испытывать только навязчивые состояния, без явных побуждений; гораздо меньшее число пациентов испытывают только побуждения.

Самая большая категория тревожных расстройств – это фобия, которая включает все случаи, когда страх и беспокойство вызваны определенным стимулом или ситуацией. Страдающие фобией, как правило, ожидают страшных последствий от столкновения с объектом своего страха, который может быть чем угодно: от социальной фобии, специфической фобии, агорафобии, фобии животного, связанной с местонахождением, до телесной жидкости.

Посттравматическое стрессовое расстройство или PTSD представляет собой тревожное расстройство, возникающее в результате получения травмы. Посттравматический стресс может возникнуть в результате экстремальной ситуации, такой как бой, изнасилование, ситуация с заложниками или даже серьезная авария. Это также может быть результатом длительного (хронического) воздействия сильного фактора, вызывающего стресс, например, солдаты, которые переносят отдельные сражения, но не могут справиться с непрерывным боем. Общие симптомы включают вспышки прошлого, избегающее поведение и депрессию.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения депрессивного расстройства, депрессии или депрессивного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта. Примеры таких расстройств включают большую депрессию, лекарственно–резистентную депрессию, дистимию и биполярное расстройство. В другом варианте осуществления обеспечивается способ лечения расстройства настроения или аффективного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Примеры расстройства настроения или аффективного расстройства включают большое депрессивное расстройство (MDD); биполярное расстройство; ангедонию;

дистимию; большую депрессию, психотическую большую депрессию (PMD) или психотическую депрессию; послеродовую депрессию; сезонное аффективное расстройство (SAD); и кататоническая депрессия является редкой и тяжелой формой тяжелой депрессии, включающей нарушения двигательного поведения и другие симптомы.

Термины “ангедония” и “ангедонический симптом” используются взаимозаменяемо и определяются как неспособность испытывать удовольствие от деятельности, которая обычно считается приятной, например, физические упражнения, хобби, музыка, сексуальная активность или социальные взаимодействия. “Ангедония” и “ангедонический симптом” тесно связаны с критерием “депрессивное расстройство с меланхолическими признаками”, который определяется в DSM-5 как меланхолическая депрессия, характеризующаяся потерей удовольствия в большинстве или во всех видах деятельности, неспособностью реагировать на приятные стимулы, качество подавленного настроения, более выраженное, чем при горе или потери, ухудшением симптомов в утренние часы, ранним утренним пробуждением, психомоторной задержкой, чрезмерной потерей веса или чрезмерным чувством вины. Термин “лечение депрессивного расстройства с меланхолическими признаками” включает лечение как депрессивного расстройства, так и меланхолических признаков, связанных с ним. В одном варианте осуществления расстройство настроения представляет собой ангедонию. В одном варианте осуществления расстройство настроения представляет собой большую депрессию. В одном варианте осуществления расстройство настроения представляет собой сезонное аффективное расстройство (SAD).

В других вариантах осуществления обеспечивается способ лечения шизофрении или шизоаффективного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В других вариантах осуществления обеспечивается способ лечения ожирения или расстройства пищевого поведения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта. Ожирение и расстройства пищевого поведения, описанные в настоящей заявке, могут включать булимию, нервную анорексию и т.п.

В других вариантах осуществления обеспечивается способ лечения мигрени, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически

приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта. В другом варианте осуществления обеспечивается профилактическое лечение для предотвращения мигрени. В этой связи, антагонистическое действие в отношении KOR предлагается в качестве профилактического лечения мигрени у субъектов с риском такого заболевания.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения послеродовой депрессии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Сразу после родов уровень прогестерона резко снижается, что приводит к возникновению послеродовой депрессии (PND). Симптомы PND варьируются от легкой депрессии до психоза, требующего госпитализации. PND также связана с сильной тревогой и раздражительностью. PND-ассоциированная депрессия не поддается лечению классическими антидепрессантами, и у женщин, страдающих PND, наблюдается повышенная частота предменструального синдрома (PMS).

В других вариантах осуществления обеспечивается способ лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства, включая расстройства настроения и поведения, связанные с нейродегенеративными заболеваниями; анестезию и/или седацию; эпилепсию; судороги; диабет, диабетические осложнения, диабетическую ретинопатию; сексуальные/репродуктивные расстройства; гипертензию; кровоизлияние в мозг; хроническую сердечную недостаточность; атеросклероз; ревматоидный артрит; гиперлипидемию, гипертриглицемию, гипергликемию, гиперлипопротеинемию; компульсивные поведенческие расстройства (такие как лизание лапы у собаки) и повреждение позвоночника, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формул (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения расстройств настроения и поведенческих расстройств, связанных с нейродегенеративным заболеванием или расстройством, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и

продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Термин "нейродегенеративное заболевание" включает заболевания и расстройства, которые связаны с прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов или гибелью нейронов. Нейродегенеративные заболевания и расстройства включают, но не ограничиваются этим, болезнь Альцгеймера (включая ассоциированные симптомы легкой, средней или тяжелой степени когнитивного нарушения); боковой амиотрофический склероз (ALS); аноксические и ишемические повреждения; атаксию и судороги (в том числе для лечения, профилактики и предотвращения судорог, вызванных шизоаффективным расстройством или лекарственными средствами, применяемыми для лечения шизофрении); доброкачественную забывчивость; отек мозга; мозжечковую атаксию, включая синдром нейроакантоцитоза Маклеода (MLS); закрытую травму головы; кому; контузионные повреждения (например, повреждение спинного мозга и травму головы); деменции, включая мультиинфарктную деменцию и старческую деменцию; нарушения сознания; синдром Дауна; лекарственно-индуцированный или вызванный лечением паркинсонизм (такой как острая акатизия, вызванная нейролептиками, острая дистония, паркинсонизм или поздняя дискинезия, нейролептический злокачественный синдром или лекарственно-индуцированный постуральный тремор); эпилепсию; синдром ломкой X-хромосомы; синдром Жилиа де ла Туретта; травму головы; нарушение и потерю слуха; болезнь Гентингтона; синдром Леннокса; леводопа-индуцированную дискинезию; умственную отсталость; двигательные расстройства, включая акинезию и акинетические (ригидные) синдромы (включая кальцификацию базальных ганглиев, кортикобазальную дегенерацию, множественную системную атрофию, комплекс паркинсонизм-ALS деменция, болезнь Паркинсона, постэнцефалитный паркинсонизм и прогрессирующий супрануклеарный паралич); мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включая хорю (такую как доброкачественная наследственная хоря, лекарственно-индуцированная хоря, гемибаллизм, болезнь Гентингтона, нейроакантоцитоз, хоря Сиденхама и симптоматическая хоря), дискинезию (включая тики, такие как сложные тики, простые тики и симптоматические тики), миоклонус (включая генерализованный миоклонус и очаговый циклоклонус), тремор (например, тремор покоя, постуральный тремор и интенционный тремор) и дистонию (включая аксиальную дистонию, дистонический графоспазм, гемиплегическую дистонию, пароксизмальную дистонию и фокальную дистонию, такую как блефароспазм, оромандибулярная дистония и спастическая дисфония, и кривошею); повреждение нейронов, включая глазное повреждение, ретинопатию или дегенерацию желтого пятна глаза; нейротоксическое повреждение после церебрального инсульта, тромбоэмболического инсульта, геморрагического инсульта, церебральной ишемии, церебрального вазоспазма, гипогликемии, амнезии, гипоксии, аноксии, перинатальной асфиксии и остановки сердца; болезнь Паркинсона; судороги; эпилептический статус; инсульт; шум в ушах; тубулярный склероз и вызванную вирусной инфекцией

нейродегенерацию (например, вызванную синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и энцефалопатиями). Нейродегенеративные заболевания также включают, но не ограничиваются этим, нейротоксическое повреждение после церебрального инсульта, тромбоэмболического инсульта, геморрагического инсульта, церебральной ишемии, спазма головного мозга, гипогликемии, амнезии, гипоксии, аноксии, перинатальной асфиксии и остановки сердца. Способы лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания также включают лечение или предотвращение потери нейрональной функции, характерной для нейродегенеративного расстройства.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ анестезии и/или седации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Анестезия представляет собой фармакологически индуцированное и обратимое состояние амнезии, анальгезии, потери реакции, потери рефлексов скелетных мышц, снижения реакции на стресс или всего этого одновременно. Эти эффекты могут достигаться с использованием одного лекарственного средства, которое, используемое отдельно, обеспечивает правильную комбинацию эффектов, или иногда с использованием комбинации лекарственных средств (например, снотворных, седативных, паралитических, анальгетических средств) для достижения очень специфических комбинаций результатов. Анестезия позволяет пациентам перенести хирургическое вмешательство и другие процедуры без стресса и боли, которые они иначе испытали бы. Седация представляет собой уменьшение раздражительности или возбуждения путем введения фармакологического средства, как правило, для облегчения медицинской процедуры или диагностической процедуры. Седация и анальгезия включают целый ряд состояний сознания от минимальной седации (анксиолизиса) до общей анестезии.

Минимальная седация также известна как анксиолизис. Минимальная седация – это лекарственно–индуцированное состояние, при котором пациент нормально реагирует на вербальные команды. Когнитивная функция и координация могут быть нарушены. Дыхательная и сердечно–сосудистая функции обычно не затрагиваются.

Умеренная седация/анальгезия (сознательная седация) представляет собой лекарственно–индуцированное подавление сознания, во время которой пациент целенаправленно реагирует на вербальные команды либо как таковые, либо сопровождающиеся легкой тактильной стимуляцией. Как правило, не требуется никаких вмешательств для поддержания свободной проходимости дыхательных путей. Самопроизвольное дыхание обычно является достаточным. Сердечно–сосудистая функция обычно сохраняется.

Глубокая седация/анальгезия представляет собой лекарственно–индуцированное

подавление сознания, во время которой пациент не может легко пробуждаться, но целенаправленно реагирует (не рефлекторное отдергивание от болевого раздражителя) после повторной или болезненной стимуляции. Независимая дыхательная функция может быть нарушена, и пациенту может потребоваться помощь для поддержания свободной проходимости дыхательных путей. Самопроизвольное дыхание может быть недостаточным. Сердечно–сосудистая функция обычно сохраняется.

Общая анестезия представляет собой лекарственно–индуцированную потерю сознания, при которой пациент не пробуждается даже в ответ на болезненные раздражители. Способность поддерживать независимую дыхательную функцию часто нарушается, и часто требуется помощь для поддержания свободной проходимости дыхательных путей. Вентиляция с положительным давлением может потребоваться из–за подавленной спонтанной вентиляции или лекарственно–индуцированного подавления нервно–мышечной функции. Сердечно–сосудистая функция может быть нарушена. Седация в отделении интенсивной терапии (ICU) позволяет подавлять восприятие пациентами окружающей обстановки и уменьшить их реакцию на внешнюю стимуляцию. Она может играть определенную роль в уходе за критически больным пациентом и охватывает широкий спектр контроля симптомов, которые будут варьироваться у разных пациентов и у отдельных лиц на протяжении их заболевания. Тяжелая седация в критических состояниях используется для облегчения переносимости эндотрахеальной трубки и дыхательной синхронизации, часто с нервно–мышечными блокирующими средствами.

Продолжительность седации (например, длительная седация, непрерывная седация) индуцируют и поддерживают в ICU в течение длительного периода времени (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца). Долгодействующие седативные средства могут иметь длительное действие. Седативные средства в ICU могут иметь короткий период полувыведения. Процедурная седация и анальгезия, также называемая сознательной седацией, представляет собой метод введения седативных или диссоциативных средств с анальгетиками или без них, чтобы вызвать состояние, которое позволяет субъекту переносить неприятные процедуры при сохранении кардиореспираторной функции.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения эпилепсии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Эпилепсия представляет собой заболевание головного мозга, характеризующееся повторяющимися приступами с течением времени. Типы эпилепсии могут включать, но не ограничиваются этим, генерализованную эпилепсию, например, абсанс–эпилепсию у детей, ювенильную ниоклоническую эпилепсию, эпилепсию с сильными судорогами при

пробуждении, синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто, частичную эпилепсию, например эпилепсию височной доли, эпилепсию лобной доли, доброкачественную фокальную эпилепсию детского возраста.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения эпилептического статуса, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Эпилептический статус (SE) может включать, например, эпилептический судорожный статус, например, ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, суперрефрактерный эпилептический статус; неконвульсивный эпилептический статус, например генерализованный эпилептический статус, комплексный частичный эпилептический статус; генерализованные периодические эпилептиформные разряды; и периодические латерализованные эпилептиформные разряды. Конвульсивный эпилептический статус характеризуется присутствием судорожных эпилептических припадков и может включать ранний эпилептический статус, установленный эпилептический статус, рефрактерный эпилептический статус, суперрефрактерный эпилептический статус. Ранний эпилептический статус лечится терапией первой линии. Установленный эпилептический статус характеризуется эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение терапией первой линии, и назначается терапия второй линии. Рефрактерный эпилептический статус характеризуется эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение терапией первой линии и второй линии, и обычно применяется общий анестетик. Суперрефрактерный эпилептический статус характеризуется эпилептическими припадками, которые сохраняются, несмотря на лечение с использованием терапии первой линии, терапии второй линии и общего анестетика в течение 24 часов или более.

Неконвульсивный эпилептический статус может включать, например, фокальный неконвульсивный эпилептический статус, например, комплексный частичный неконвульсивный эпилептический статус, простой частичный неконвульсивный эпилептический статус, неявный неконвульсивный эпилептический статус; генерализованный эпилептический неконвульсивный статус, например, абсансный неконвульсивный эпилептический статус с поздним началом, атипичный абсансный неконвульсивный эпилептический статус или типичный абсансный неконвульсивный эпилептический статус.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения судорог, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру формулы (I) – (XVII), или его фармацевтически

приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

Судороги – это физические отклонения или изменения в поведении, которые происходят после эпизода аномальной электрической активности в мозге. Термин “судороги” часто используется взаимозаменяемо с “конвульсиями”. Конвульсии – это когда тело человека дрожит быстро и неконтролируемо. Во время конвульсий мышцы человека многократно сокращаются и расслабляются. В зависимости от типа поведения и мозговой активности судороги делятся на две широкие категории: генерализованные и парциальные (также называемые локальными или фокальными). Классификация типа судорог помогает врачам определить, есть ли у пациента эпилепсия.

Генерализованные судороги вызываются электрическими импульсами по всему головному мозгу, тогда как парциальные судороги вызываются (по меньшей мере изначально) электрическими импульсами в относительно небольшой части мозга. Часть головного мозга, вызывающая судороги, иногда называют фокусом.

Существует шесть типов генерализованных судорог. Самым распространенным и драматичным, а следовательно, и самым известным, является генерализованная судорога, также называемая большим судорожным припадком. При этом типе припадка пациент теряет сознание и обычно падает. За потерей сознания следует общая неподвижность тела (называемая “тоническими” судорогами) в течение 30–60 секунд, затем резкое дергание (“клоническая” фаза) в течение 30–60 секунд, после чего пациент переходит в глубокий сон (“послеприпадочная” или послесудорожная фаза). Во время больших судорожных припадков могут происходить травмы и несчастные случаи, такие как укус языка и недержание мочи.

Абсансные судороги вызывают короткую потерю сознания (всего несколько секунд) с небольшим количеством симптомов или вообще без них. Пациент, чаще всего ребенок, обычно прерывает деятельность и тупо смотрит. Эти припадки начинаются и заканчиваются внезапно и могут происходить несколько раз в день. Пациенты обычно не знают, что у них припадки, за исключением того, что они могут осознавать “потерю времени”. Миоклонические судороги состоят из спорадических судорожных подергиваний, обычно с обеих сторон тела. Пациенты иногда описывают подергивания как короткие электрические шоки. Если они сильные, эти судороги могут привести к падению или к тому, что субъект невольно роняет предметы. Клонические судороги – это повторяющиеся ритмичные подергивания, которые одновременно затрагивают обе стороны тела. Тонические судороги характеризуются неподвижностью мышц. Атонические судороги состоят из внезапной и общей потери мышечного тонуса, особенно в руках и ногах, что часто приводит к падению.

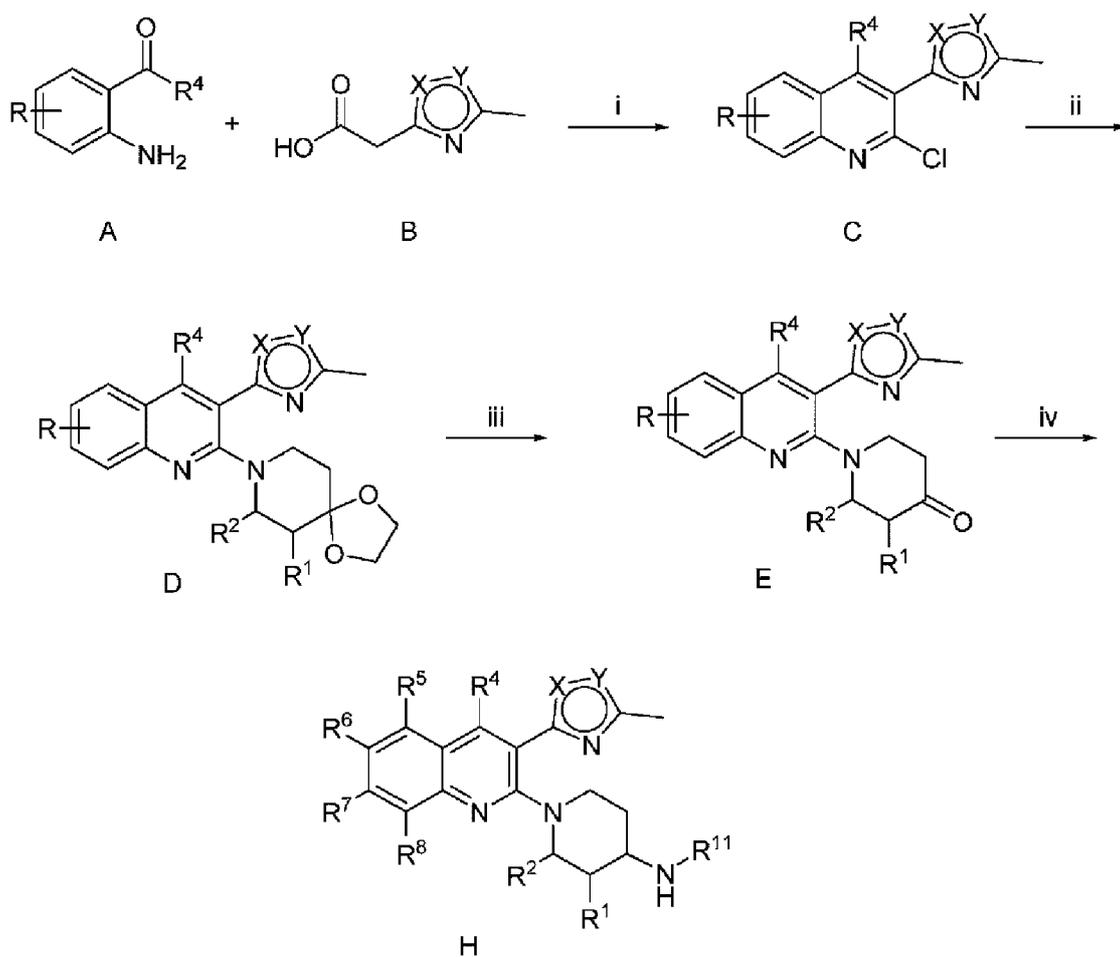
Судороги, описанные в настоящей заявке, могут включать эпилептические судороги; острые повторяющиеся судороги; кластерные судороги; непрерывные судороги;

непрекращающиеся судороги; длительные судороги; периодические судороги; судорожный эпилептический статус, например рефрактерный судорожный эпилептический статус, неконвульсный эпилептический статус; рефракторные судороги; миоклонические судороги; тонические судороги; тонико–клонические судороги; простые парциальные судороги; сложные парциальные судороги; вторично генерализованные судороги; атипичные абсансные судороги; абсансные судороги; атонические судороги; доброкачественные роландические судороги; фебрильные судороги; эмоциональные судороги; фокальные судороги; геластические судороги; генерализованные начальные судороги; младенческие судороги; джексоновские судороги; массивные билатеральные миоклонические судороги; мультифокальные судороги; судороги у новорожденных; ночные судороги; судороги затылочной доли; посттравматические судороги; слабые судороги; сильвановы судороги; зрительные рефлекторные судороги; или абстинентные судороги.

Соединения, имеющие структуру формулы (I), а также подструктуры для формул (II) – (XVII), можно синтезировать с использованием стандартных методов синтеза, известных специалистам в данной области. Например, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с использованием общих методов синтеза, представленных на Схемах 1 и 2.

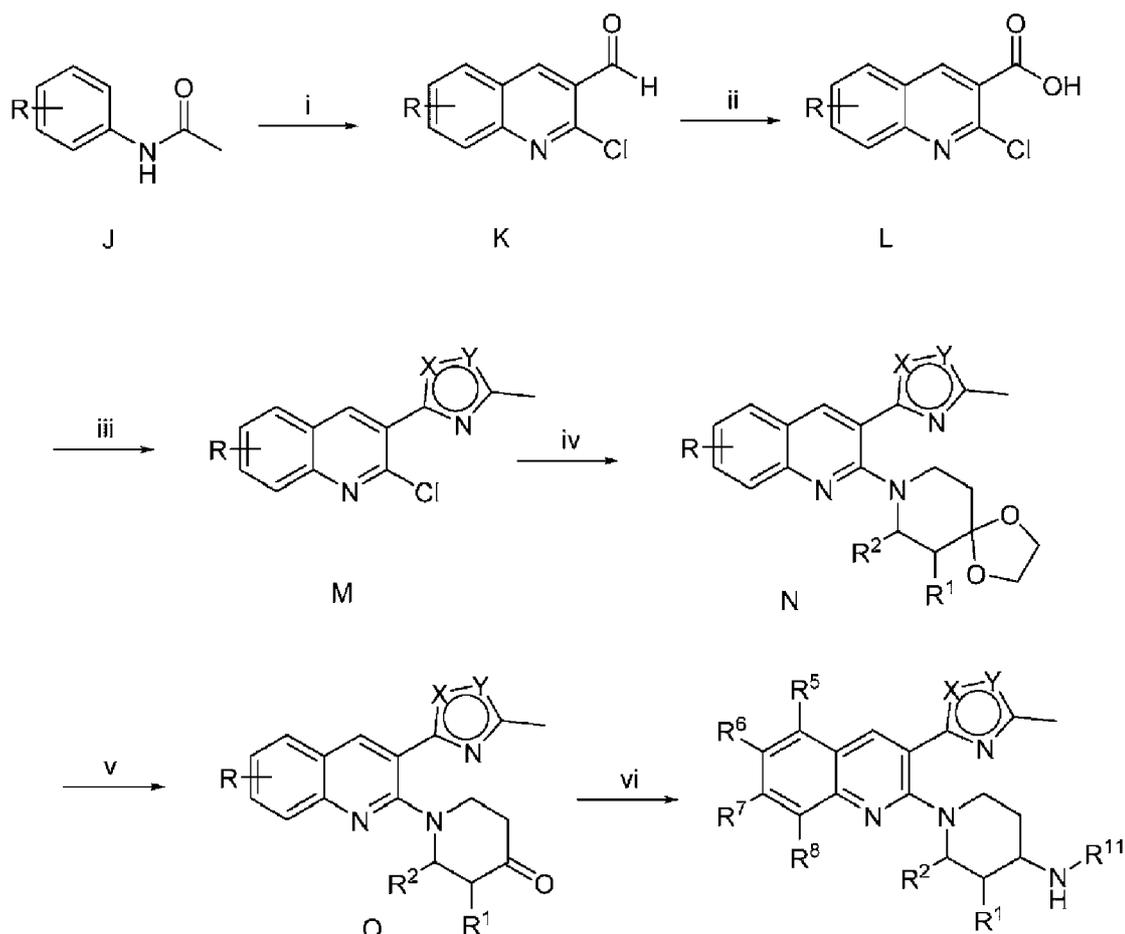
Поэтому реакции, процессы и способы синтеза, описанные в настоящей заявке, не ограничиваются конкретными условиями, описанными в следующем экспериментальном разделе, а скорее предназначены в качестве руководства для специалиста в данной области. Например, реакции можно осуществлять в любом подходящем растворителе или других реагентах для осуществления необходимого преобразования(преобразований). Обычно подходящими растворителями являются протонные или апротонные растворители, которые по существу не взаимодействуют с реагентами, промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых осуществляют реакции (то есть, температуры, которые могут варьироваться от температур замерзания до кипения). Ту или иную реакцию можно осуществить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной реакции можно использовать подходящие растворители для конкретной обработки после реакции.

Схема 1



Реагенты и условия: i) A(1,0 экв.), B (1,2 экв.), POCl<sub>3</sub>, 110°C, 1ч; ii) 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,2 экв.), DIPEA (1,2 экв.), EtOH, 120°C, 18ч, 33% (за две стадии); iii) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 45°C, 2ч, количественный выход; iv) амин (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,0 экв.), AcOH (3,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан (DCE), комнатная температура (комн.темп.), 18ч, 93% выход.

Схема 2



Реагенты и условия: i) DMF (2,5 экв.),  $\text{POCl}_3$  (7,0 экв.), 0–75°C, 48 ч, 36–39%; ii)  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (5,0 экв.),  $\text{NaClO}_2$  (3,0 экв.),  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (4,0 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 94–98%; iii) а) 15 (1,0 экв.),  $\text{SOCl}_2$  (3,0 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF (каталитическ.), 50°C, 2ч, б) Ацетамидоксим (1,2 экв.), DIPEA (1,2 экв.), диоксан, 100°C, 4ч, 48–54%; iv) 1,4–диокса–8–азаспиро[4,5]декан (1,2 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 125°C, в течение ночи, 70–73%; v) 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 45°C, 2ч, 73–78%; vi) Амин (2,0 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,0 экв.),  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2–дихлорэтан, комн. темп., в течение ночи.

### ПРИМЕРЫ

Изобретение далее иллюстрируется следующими примерами. Приведенные ниже примеры не являются ограничивающими и просто представляют различные аспекты изобретения. Сплошные и пунктирные клинья в раскрытых в настоящей заявке структурах иллюстрируют относительную стереохимию, причем абсолютная стереохимия показана только тогда, когда это специально установлено или обозначено.

### Общие методы

Аналитическую высокоэффективную жидкостную хроматографию–масс–спектрометрию (ВЭЖХ–МС) осуществляли с использованием системы ВЭЖХ Shimadzu LC–2030С, в сочетании с масс–детектором Shimadzu LC–2020 (электрораспылительная ионизация, ESI). Колонка ОФ–ВЭЖХ представляла собой Shimadzu C18 (3 мкм, 50×4,6 мм). ВЭЖХ Метод 1: 50□100% ацетонитрила в воде (0,1% муравьиной кислоты) в качестве подвижной фазы, скорость потока 1,0 мл/мин, и время хроматографирования 5

мин. ВЭЖХ Метод 2: 10–100% ацетонитрила в воде (0,1% муравьиной кислоты) в качестве подвижной фазы, скорость потока 1,0 мл/мин, и время хроматографирования 10 мин.

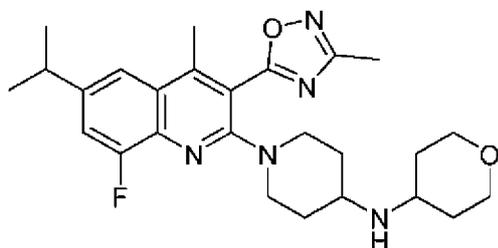
Очистку методом препаративной ВЭЖХ осуществляли с использованием системы Interchim PF4250, и сбор фракций инициировали УФ–поглощением при 254 нм. Колонка ВЭЖХ с обращенной фазой представляла собой Phenomenex 00D–4454–U0–AX (Gemini 5мкм NX–C18, 100×30 мм). Препаративная ВЭЖХ Метод 1: 5–85% ацетонитрила в воде в качестве подвижной фазы, скорость потока 35 мл/мин и время хроматографирования 20 мин. Препаративная ВЭЖХ Метод 2: 5–85% ацетонитрила в воде (0,05% трифторуксусной кислоты) в качестве подвижной фазы, скорость потока 35 мл/мин и время хроматографирования 20 мин.

Колоночную хроматографию с нормальной фазой осуществляли с использованием системы Biotage Isolera One или системы Interchim PF4250. Колонки с силикагелем приобретали либо у Teledyne (RediSep Rf), либо у Biotage (SNAP Ultra). Подвижная фаза представляла собой либо этилацетат в гексане, либо метанол в дихлорметане с различными соотношениями, и сбор фракций запускался УФ–поглощением при 254 нм.

Микроволновую реакцию осуществляли на Biotage Initiator (макс. 400 Вт с устройством контроля внутренней температуры).

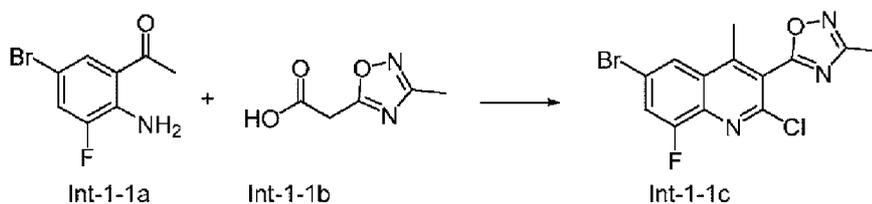
Все исходные вещества и реагенты коммерчески доступны и использовались как таковые.

#### ПРИМЕР 1



Соединение 1

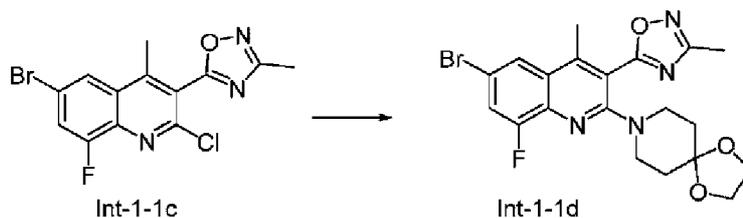
#### Стадия 1: Синтез соединения **Int-1-1c**



Смесь анилина **Int-1-1a** (1,52 г, 6,5 ммоль), кислотного производного оксадиазола **Int-1-1b** (1,12 г, 7,9 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (10 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Осажденный неочищенный хлорхиолин **Int-1-1c** фильтровали, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и

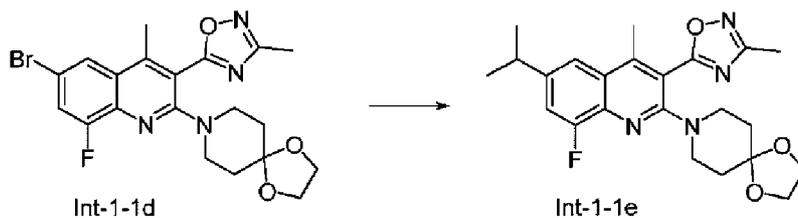
сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт **Int-1-1c** использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез соединения **Int-1-1d**



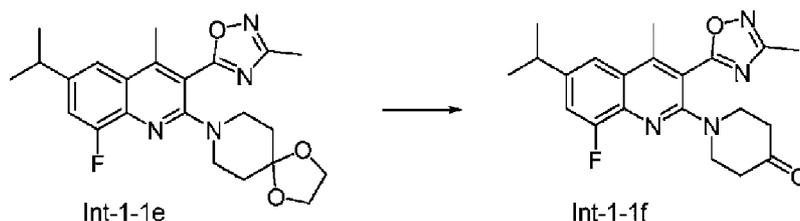
К суспензии неочищенного хлорхинолина **Int-1-1c** (2,33 г, 6,5 ммоль) и DIPEA (1,4 мл, 7,9 ммоль) в EtOH (33 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,0 мл, 7,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением хинолина **Int-1-1d** в виде темно-коричневого твердого вещества (1,0 г, 33% выход за две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=463, 465.

Стадия 3: Синтез соединения **Int-1-1e**



К суспензии соединения **Int-1-1d** (0,85 г, 1,83 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (41 мг, 0,09 ммоль) и P(tBu)<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> (32 мг, 0,11 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 1M ZnBr<sub>2</sub> в THF (0,55 мл) при комнатной температуре. К смеси добавляли 2M iPrMgCl в THF (3,3 мл, 6,6 ммоль) в течение 30 минут при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь выливали на лед и распределяли между EtOAc (50 мл) и 1% водн. HCl (50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (1–10% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), затем препаративной ТСХ с получением 6-изопропилхинолина **Int-1-1e** в виде желтого масла (0,37 г, 47% выход). ЖХМС: (M+1) m/z=427.

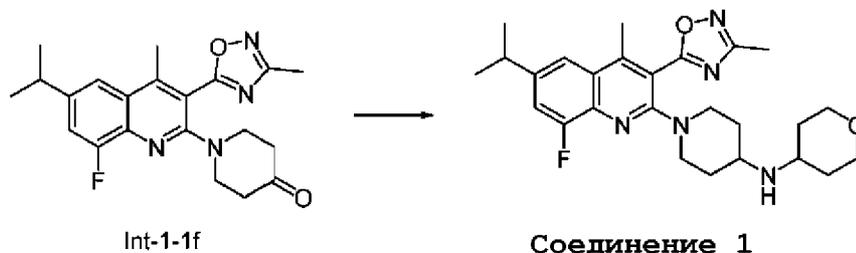
Стадия 4: Синтез соединения **Int-1-1f**



К раствору **Int-1-1e** (0,23 г, 0,55 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

(5 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Кетон **Int-1-1f** (желтое масло) использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. (210 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=383.

#### Стадия 5: Синтез соединения **1**

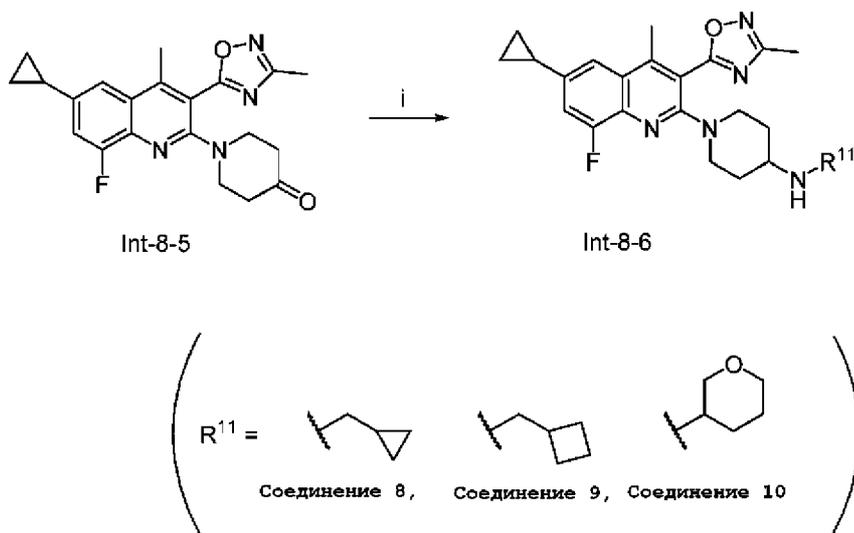


Смесь **Int-1-1f** (10,5 мг, 0,027 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-амина (0,054 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (17,4 мг, 0,081 ммоль) и AcOH (5 мкл, 0,081 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=96:4) с получением соединения **1** (93% выход). ЖХМС: (M+1) m/z=468.

#### Примеры 2–7

Процедуру Примера 1 использовали для получения соединений **2–7** за исключением того, что тетрагидро-2H-пиран-4-амин на стадии 5 заменяли (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амином с получением соединения **2**, ЖХМС: (M+1) m/z=468; (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амином с получением соединения **3**, ЖХМС: (M+1) m/z=468; (R)-тетрагидрофуран-3-амином с получением соединения **4**, ЖХМС: (M+1) m/z=454; (S)-тетрагидрофуран-3-амином с получением соединения **5**, ЖХМС: (M+1) m/z=454; циклопропилметанамином с получением соединения **6**, ЖХМС: (M+1) m/z=438; и циклобутилметанамином с получением соединения **7**, ЖХМС: (M+1) m/z=452), соответственно.

#### Примеры 8–10



#### Синтез соединения 8

**Int-8-5** получали из **Int-11-42** и 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана в две стадии с использованием условий, аналогичных условиям общих способов, используемых для синтеза **Int-1-1d** и **Int-1-1f**.

Смесь **Int-8-5** (11 мг, 0,029 ммоль) и циклопропилметанамина (4,1 мг, 0,058 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (12 мг, 0,058 ммоль) и AcOH (3,3 мкл, 0,058 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **8** в виде желтого твердого вещества (8,8 мг, 0,020 ммоль). ЖХМС: (M+1) m/z=436, 437.

#### Синтез соединения 9

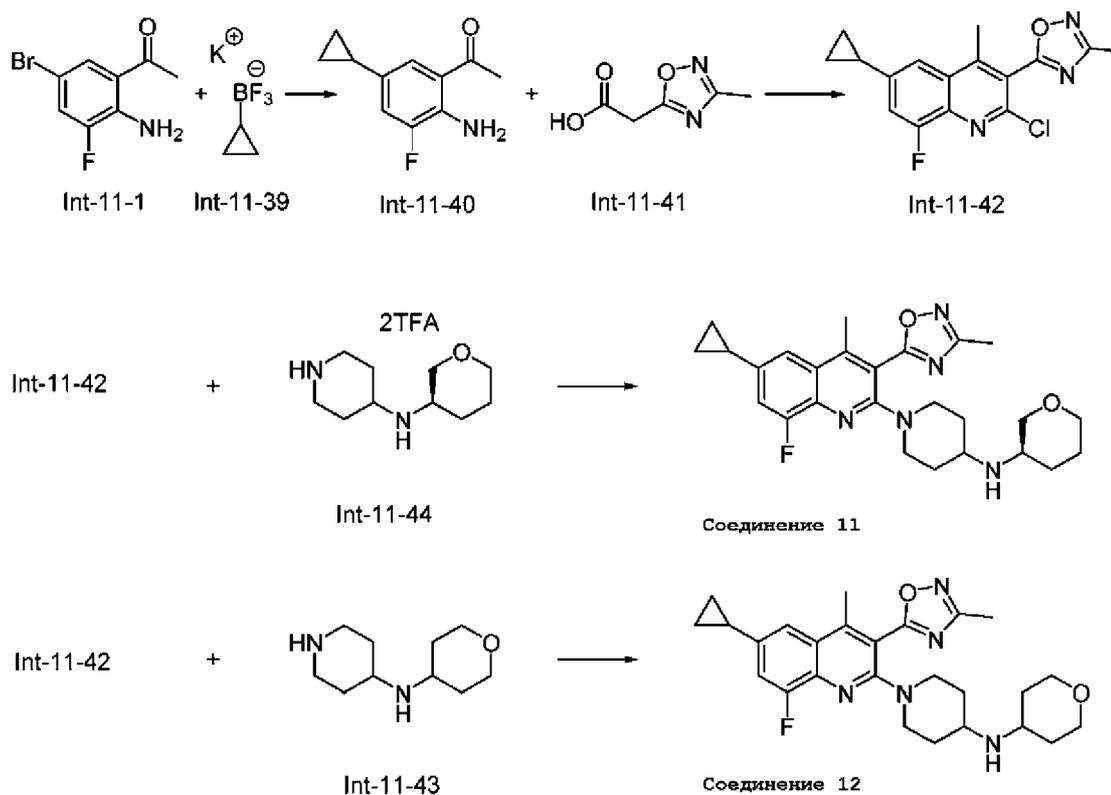
Смесь **Int-8-5** (11 мг, 0,029 ммоль), гидрохлорида циклобутилметанамина (7,0 мг, 0,058 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,058 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (12 мг, 0,058 ммоль) и AcOH (3,3 мкл, 0,058 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **9** в виде желтого твердого вещества (9,0 мг, 0,020 ммоль). ЖХМС: (M+1) m/z=450, 451.

#### Синтез соединения 10

Смесь **Int-8-5** (11 мг, 0,029 ммоль), (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорида (7,9 мг, 0,058 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,058 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (12 мг, 0,058 ммоль) и AcOH (3,3 мкл, 0,058 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **10** в виде желтого твердого вещества (9,7

мг, 0,021 ммоль). ЖХМС: (M+1) m/z=466, 467.

### Примеры 11–12



### Синтез 40

Смесь бромида **Int-11-1** (1,0 экв.), циклопропилтрифторбората калия (3,0 экв.),  $K_3PO_4$  (3,3 экв.) и  $Pd(PPh_3)_4$  (0,02 экв.) в толуоле: $H_2O$  (3:1) нагревали при  $100^\circ C$  в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $CH_2Cl_2$  (9:1). Продукт получали в виде бледно-желтого твердого вещества с 39–41% выходом. ЖХМС: (M+1) m/z=194.

### Синтез 42

Смесь **Int-11-40** (1,0 экв.) и **Int-11-41** (1,0 экв.) в  $POCl_3$  нагревали при  $80^\circ C$  в течение 1 часа. Избыток  $POCl_3$  удаляли при пониженном давлении. Остаток гасили льдом и смесь перемешивали в течение 15 мин. Бледно-коричневый продукт собирали фильтрованием и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 53–55%). ЖХМС: (M+1) m/z=318.

### Синтез соединения 11

Смесь **Int-11-42** (1,0 экв.), **Int-11-44** (2,0 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) в этаноле нагревали при  $130^\circ C$  в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ ( $CH_2Cl_2$ :MeOH=95:5) с получением соединения **11** с выходом 62–64% в виде бледно-желтого масла. ЖХМС: (M+1) m/z=466.

### Синтез соединения 12

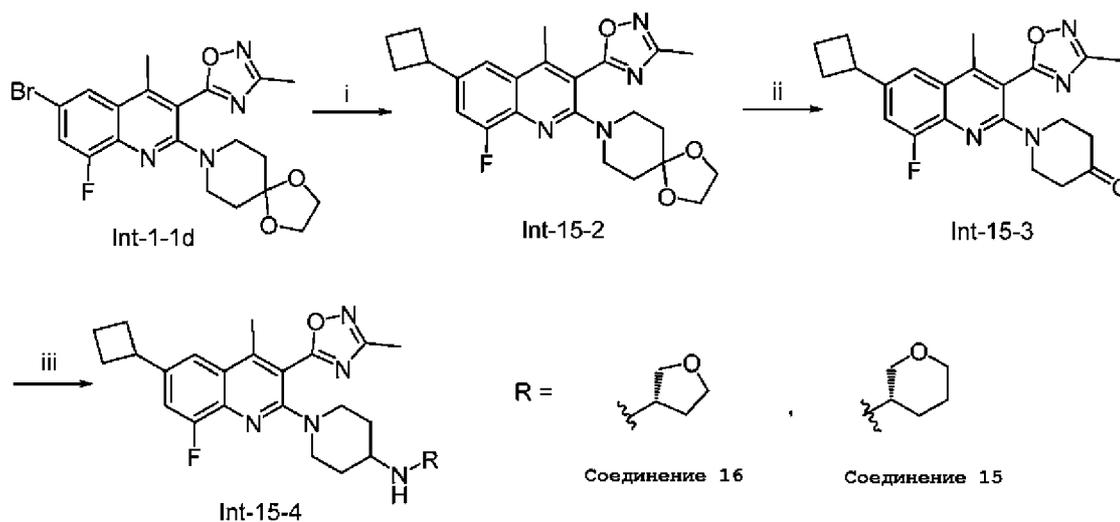
Смесь **Int-11-42** (1,0 экв.), **Int-11-43** (2,0 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в этаноле нагревали при  $130^\circ C$  в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и

продукт очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **12** с выходом 67–69% в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=466$ .

#### Примеры 13–14

Соединение **13** и соединение **14** получали в соответствии с процедурой получения соединения **11** и соединения **12**, используя подходящие промежуточные соединения. Соединение **13** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 69% (последняя стадия). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=452$ . Соединение **14** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 73% (последняя стадия). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=452$ .

#### Примеры 15–16



#### Синтез **Int-15-2**

К смеси **Int-1-1d** (227 мг, 0,49 ммоль), циклобутилтрифторбората калия (159 мг, 0,98 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (479 мг, 1,47 ммоль), CataCXium (18 мг, 0,049 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (11 мг, 0,049 ммоль) добавляли толуол (1,8 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,16 мл). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и продували азотом, затем нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали (шприцевые фильтры Whatman, размер пор 0,2 мкм), загружали в сухом виде на силикагель и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-15-2** в виде желтого твердого вещества (86 мг, выход 39%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=439$ .

#### Синтез 3

К раствору **Int-15-2** (68 мг, 0,15 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,1 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 4ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Кетон **Int-15-3** использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (56 мг, количественный выход). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=395$ .

#### Синтез соединения 15

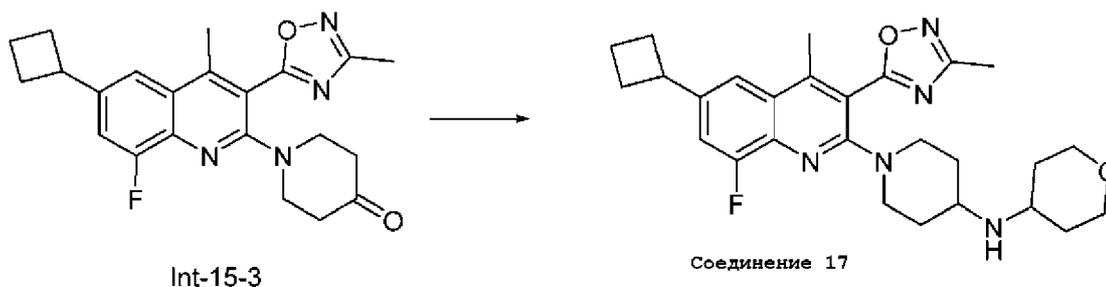
Смесь **Int-15-3** (10 мг, 0,025 ммоль), (S)-тетрагидро-2H-пирин-3-амин

гидрохлорида (7 мг, 0,051 ммоль) и DIPEA (9 мкл, 0,051 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (11 мг, 0,051 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (3 мкл, 0,051 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **15** в виде желтого твердого вещества (10,2 мг, выход 84%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=480, 481$ .

#### Синтез соединения 16

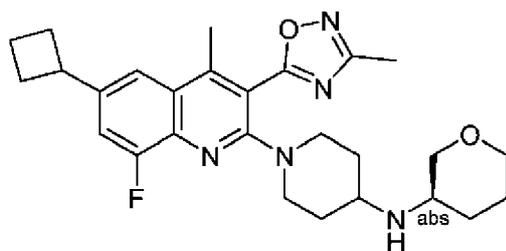
Смесь **Int-15-3** (10 мг, 0,025 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амин (4,4 мг, 0,051 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (11 мг, 0,051 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (3 мкл, 0,051 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **16** в виде желтого твердого вещества (10 мг, выход 84%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=466, 467$ .

#### ПРИМЕР 17



К раствору 1-(6-циклобутил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-она (**Int-15-3**, 12 мг, 0,03 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-амин (6,2 мг, 0,061 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,2 мл) добавляли уксусную кислоту (3,7 мг, 0,061 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (13 мг, 0,061 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакцию гасили метанолом и водным раствором карбоната натрия до  $\text{pH} \approx 10$ . Смесь затем экстрагировали этилацетатом два раза. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и в завершение упаривали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **17** (8,0 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (M+1)  $m/z=480$ ; Время удерживания: 2,79 минут (Метод 1).

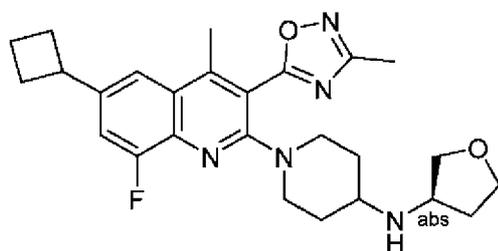
#### ПРИМЕР 18



Соединение 18

Соединение **18** получали так же, как 1-(6-циклобутил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (Соединение 17), заменяя тетрагидро-2H-пиран-4-амин на (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорид (2,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламин (2,0 экв.). ЖХМС: (M+1) m/z=480; Время удерживания: 3,10 минут (Метод 1).

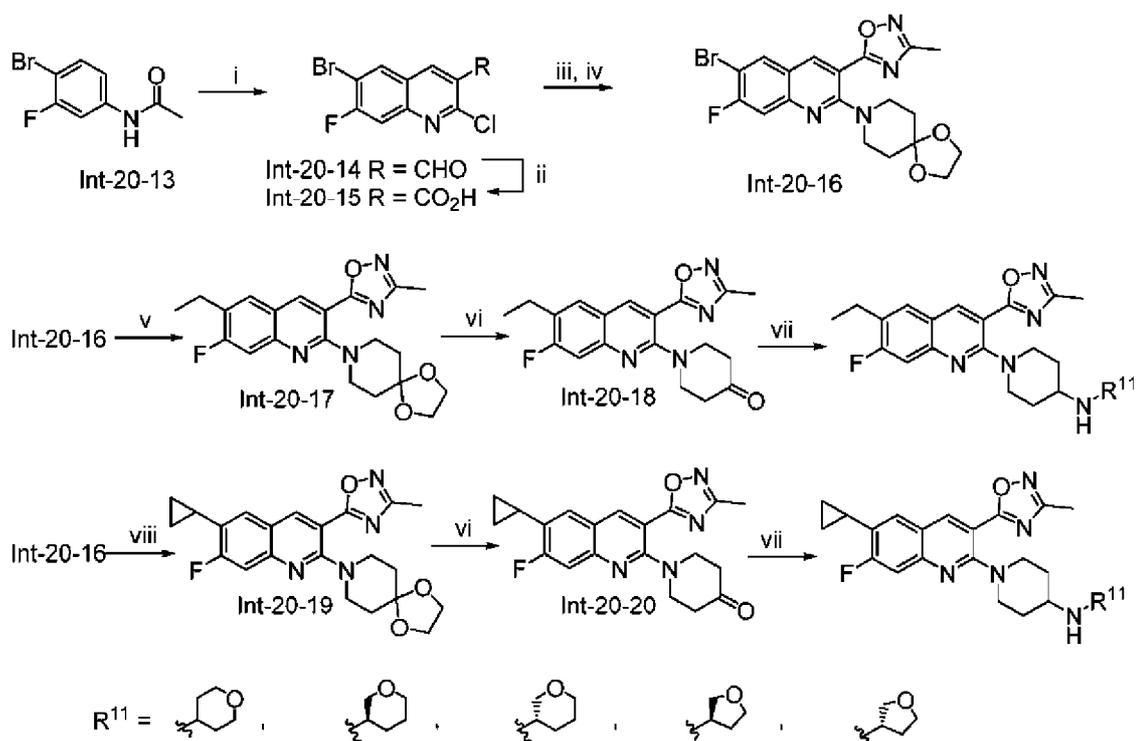
## ПРИМЕР 19



Соединение 19

Соединение **19** получали так же, как 1-(6-циклобутил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (Соединение 17), заменяя тетрагидро-2H-пиран-4-амин на (R)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорид (2,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламин (2,0 экв.). ЖХМС: (M+1) m/z=466; Время удерживания: 2,67 минут (Метод 1).

Примеры 20–29



Et: Соединение 20 Соединение 21 Соединение 22 Соединение 23 Соединение 24  
 cPr: Соединение 25 Соединение 26 Соединение 27 Соединение 28 Соединение 29

Реагенты и условия: i) DMF (2,5 экв.),  $\text{POCl}_3$  (7,0 экв.), 0–75°C, 48 ч, 36–39%; ii)  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (5,0 экв.),  $\text{NaClO}_2$  (3,0 экв.),  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (4,0 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 94–98%; iii) а) 15 (1,0 экв.),  $\text{SOCl}_2$  (3,0 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 50°C, 2ч, б) Ацетамидоксим (1,2 экв.), DIPEA (1,2 экв.), диоксан, 100°C, 4ч, 48–54%; iv) 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,2 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 125°C, в течение ночи, 70–73% ; v) 16 (1,0 экв.),  $\text{Et}_3\text{B}$  (2,0 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/20 экв.), THF, 70°C, 1,5 ч, 27–29%; vi) 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 45°C, 2ч, 73–78%; vii) Амин (2,0 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,0 экв.), AcOH (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи; viii) cPrMgBr (3,2 экв.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,2 экв.),  $\text{P}(\text{tBu})_3 \cdot \text{BF}_4$  (0,1 экв.), 1M  $\text{ZnBr}_2$  в THF (0,3 экв.), THF, комн.темп., 25–28%.

#### Синтез Int-20-14

DMF (2,5 экв.) медленно добавляли к  $\text{POCl}_3$  (7,0 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 30 минут с последующим добавлением амида Int-20-13 одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем в течение 48 ч при 75°C. Смесь гасили ледяной водой и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество Int-20-14 собирали и использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=287, 289.

#### Синтез Int-20-15

К суспендированной смеси альдегида Int-20-14 (1,0 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  медленно добавляли водный раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (5,0 экв.) с последующим добавлением  $\text{NaClO}_2$  (3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре с последующим подкислением (pH 1–2) при помощи 2M HCl. Продукт экстрагировали при

помощи EtOAc четыре раза, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение **Int-20-15** использовали без дополнительной очистки ЖХМС: (M-1) m/z=301, 303.

#### Синтез **Int-20-16**

К смеси кислоты **Int-20-15** (1,0 экв.) и SOCl<sub>2</sub> (3,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли каплю DMF и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в безводном диоксане и медленно добавляли к раствору ацетамидоксима (1,2 экв.) и DIPEA (1,2 экв.) в диоксане при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и в течение 4 ч при 100°C. Смесь разбавляли водой и твердое вещество собирали и использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=441, 443.

Раствор продукта с предыдущей стадии (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (1,2 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в EtOH нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **Int-20-16** в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: (M+1) m/z=449, 451.

#### Синтез **Int-20-17**

К суспензии **Int-20-16** (1,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/20 экв.) в THF добавляли 1M раствор Et<sub>3</sub>B (2,0 экв.) в THF и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением **Int-20-17** в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: (M+1) m/z=399.

#### Синтез **Int-20-18**

Раствор кетала **Int-20-17** (1,0 экв.) в THF и 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaOH и экстрагировали при помощи EtOAc. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением кетона **Int-20-18** в виде бледно-желтоватого твердого вещества (90–95% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=355.

#### Синтез соединений 20–24

Смесь кетона **Int-20-18** (1,0 экв.), амина (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.) и AcOH (2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи ВЭЖХ с получением желаемых продуктов. Соединение **20** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 92–94%. ЖХМС: (M+1) m/z=440. Соединение **21** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 78–80%. ЖХМС: (M+1) m/z=440. Соединение **22** получали в виде бледно-желтого

твердого вещества с выходом 79–80%. ЖХМС: (M+1) m/z=440. Соединение **23** получали в виде бледно–коричневого твердого вещества с выходом 82–83%. ЖХМС: (M+1) m/z=426. Соединение **24** получали в виде бледно–желтого твердого вещества с выходом 86–87%. ЖХМС: (M+1) m/z=426.

#### Синтез **Int–20–19**

К суспензии соединения **Int–20–16** (1,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2 экв.) и P(tBu)<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> (0,1 экв.) в безводном THF добавляли 1M ZnBr<sub>2</sub> в THF (0,3 экв.) при комнатной температуре. К смеси добавляли 1M cPrMgBr в THF (3,2 экв.) в течение 30 минут при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили раствором лед/NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки, поскольку никакой разницы в R<sub>f</sub> не наблюдали между оставшимся бромидом **Int–20–16** (□30%) и продуктом **Int–20–19**. ЖХМС: (M+1) m/z=411.

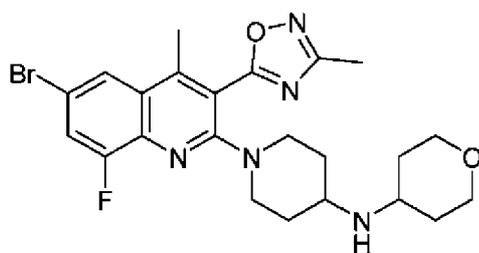
#### Синтез **Int–20–20**

Раствор указанной выше смеси в THF/10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaOH и экстрагировали при помощи EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc и получали кетон **Int–20–20** в виде бледно–желтого твердого вещества (выход 20–25%). ЖХМС: (M+1) m/z=367.

#### Синтез соединений 25–29

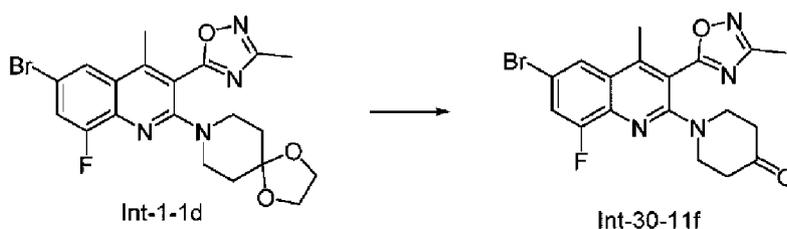
Смесь кетона **Int–20–20** (1,0 экв.), подходящего амина (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.) и AcOH (2,0 экв.) в 1,2–дихлорэтаноле перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений. Соединение **25** получали в виде бледно–желтого твердого вещества с выходом 87–88%. ЖХМС: (M+1) m/z=452. Соединение **26** получали в виде бледно–желтого твердого вещества с выходом 68–69%. ЖХМС: (M+1) m/z=452. Соединение **27** получали в виде бледно–желтого твердого вещества с выходом 72–73%. ЖХМС: (M+1) m/z=452. Соединение **28** получали в виде бледно–желтого твердого вещества с выходом 69–70%. ЖХМС: (M+1) m/z=438. Соединение **29** получали в виде бледно–желтого твердого вещества с выходом 75–76%. ЖХМС: (M+1) m/z=438.

#### ПРИМЕР 30



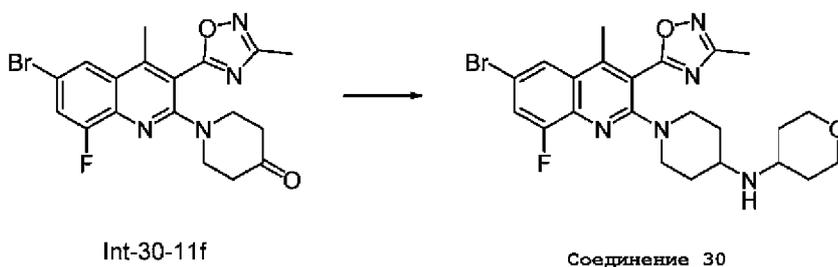
Соединение 30

Стадия 1:



К раствору 8-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (**Int-1-1d**, 258 мг, 0,56 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли раствор серной кислоты (10% водн., 3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали раствором карбоната натрия до pH 10 и экстрагировали этилацетатом два раза. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-она (**Int-30-11f**) в виде коричневого твердого вещества (248 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ESI): m/z 419 (M+H); Время удерживания: 2,93 минут (Метод 1).

Стадия 2:

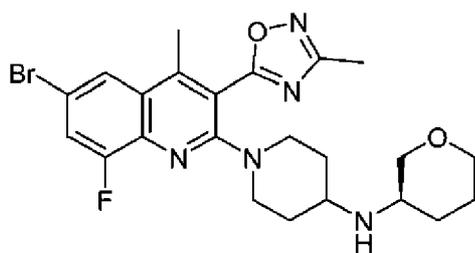


Int-30-11f

Соединение 30

Соединение **30** получали так же, как 1-(6-циклобутил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (Соединение 17), заменяя 1-(6-циклобутил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-он на 1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-он (**Int-30-11f**). ЖХМС (ESI): m/z 504 (M+H); Время удерживания: 2,34 минут (Метод 1).

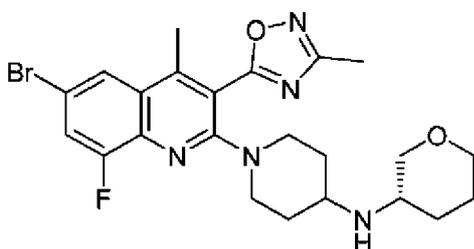
ПРИМЕР 31



Соединение 31

Соединение **31** получали с использованием процедуры, как на стадии 2 в Примере 30, где тетрагидро-2H-пиран-4-амин был заменен (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлоридом (2,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламином (2,0 экв.). ЖХМС (ESI): m/z 504 (M+H); Время удерживания: 2,48 минут (Метод 1).

## ПРИМЕР 32

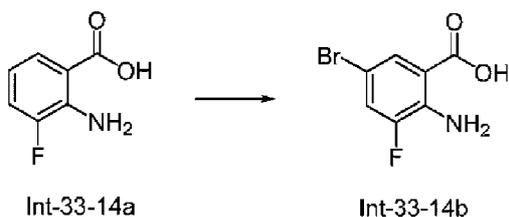


Соединение 32

Процедура для получения соединения **32** была такой же, как на стадии 2 в Примере 30, где тетрагидро-2H-пиран-4-амин был заменен (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлоридом (2,0 экв.) и N, N-диизопропилэтиламином (2,0 экв.). ЖХМС (ESI): m/z 504 (M+H); Время удерживания: 2,45 минут (Метод 1).

## Примеры 33–35

Синтез 2-амино-5-бром-3-фторбензойной кислоты **Int-33-14b**



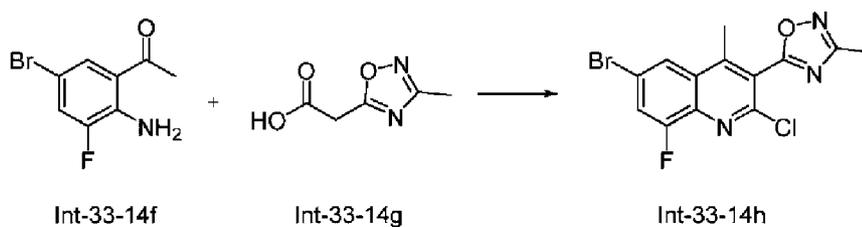
Int-33-14a

Int-33-14b

К суспензии 2-амино-3-фторбензойной кислоты **Int-33-14a** (15,36 г, 99 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (247,5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (17,62 г, 99 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт собирали вакуумной фильтрацией с получением 2-амино-5-бром-3-фторбензойной кислоты **Int-33-14b** в виде не совсем белого твердого вещества (20,81 г, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=232, 234.

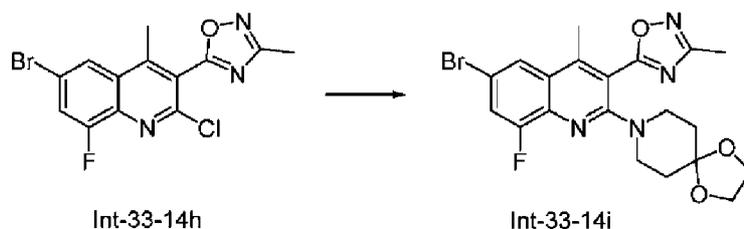
Синтез 1-(2-амино-5-метокси-3-фторфенил)этанона **14f**





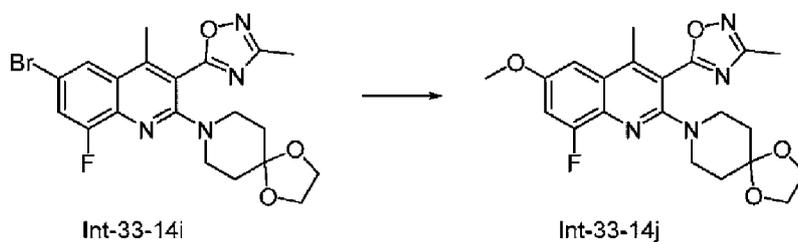
Раствор 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)уксусной кислоты **Int-33-14g** (72 мг, 0,50 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (1,5 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5 минут, затем добавляли кетон **Int-33-14f** (92 мг, 0,50 ммоль). Смесь нагревали до  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и продукт экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением 2-хлорхинолина **Int-33-14h** в виде желтого твердого вещества (69 мг, выход 45%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=357$ .

#### Синтез кетала **Int-33-14i**



К суспензии **Int-33-14h** (56 мг, 0,182 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (0,4 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (29 мг, 0,200 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (38 мкл, 0,218 ммоль). Смесь подвергали микроволновому облучению при  $110^\circ\text{C}$  в течение 45 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением кетала **Int-33-14i** в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 80%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=464$ .

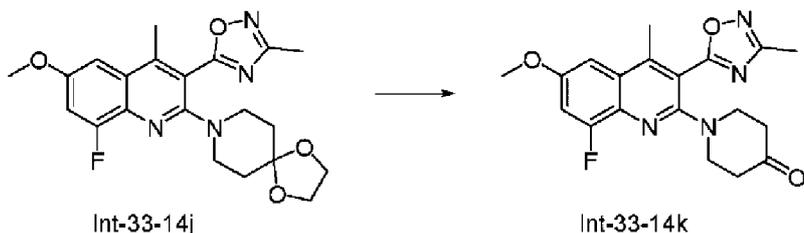
Синтез 8-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана **Int-33-14j**



В микроволновой закатываемый флакон добавляли **Int-33-14i** (1,08 г, 2,89 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,119 г, 0,130 ммоль),  $t\text{BuXPhos}$  (0,116 г, 0,275 ммоль) и  $\text{KB}(\text{OMe})_4$  (1,51 г, 8,68 ммоль) и атмосферу заменяли азотом три раза, затем добавляли  $\text{DMF}$  (3 мл). Смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией

(гексан/EtOAc) с получением **Int-33-14j** в виде желтого твердого вещества (0,348 г, выход 37%). ЖХМС: (M+1) m/z=415.

#### Синтез кетона **Int-33-14k**



К раствору кетала **Int-33-14j** (60 мг, 0,145 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,71 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением кетона **Int-33-14k** в виде желтого масла (224 мг, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=371.

#### Синтез соединения **33**

Смесь кетона **Int-33-14k** (10 мг, 0,027 ммоль), 3-(R)-аминотетрагидропирана HCl (5,6 мг, 0,040 ммоль), DIPEA (4 мкл, 0,030 ммоль) и AcOH (2 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,5 мг, 0,0540 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **33** в виде желтого твердого вещества (4,3 мг, выход 35%). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

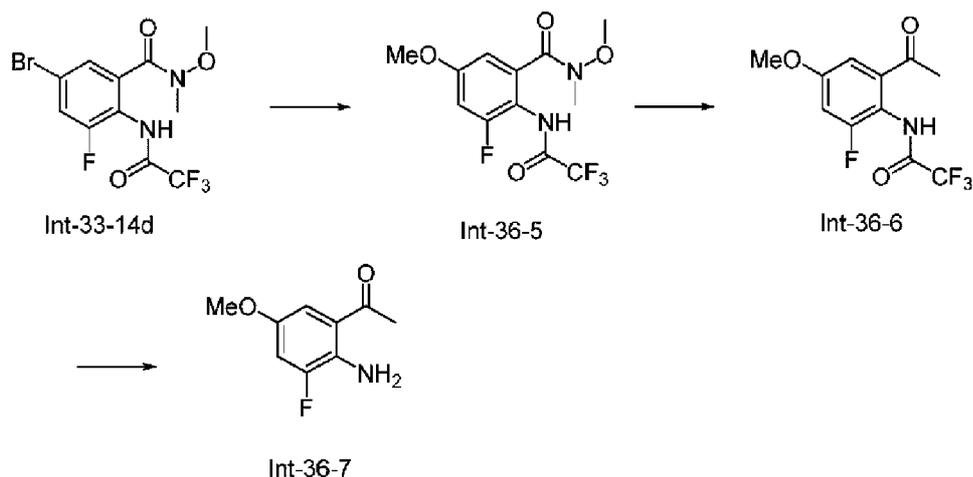
#### Синтез соединения **34**

Смесь кетона **Int-33-14k** (20 мг, 0,054 ммоль), 3-(R)-аминотетрагидрофурана (7,1 мг, 0,081 ммоль) и AcOH (5 мкл, 0,11 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (22,9 мг, 0,108 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **34** в виде желтого твердого вещества (10 мг, выход 42%). ЖХМС: (M+1) m/z=442.

#### Синтез соединения **35**

Смесь кетона **Int-33-14k** (10 мг, 0,027 ммоль), 3-оксетанамина (3,0 мг, 0,040 ммоль) и AcOH (2,0 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,5 мг, 0,0540 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **35** в виде желтого твердого вещества (2,5 мг, выход 22%). ЖХМС: (M+1) m/z=428.

Примеры 36–39

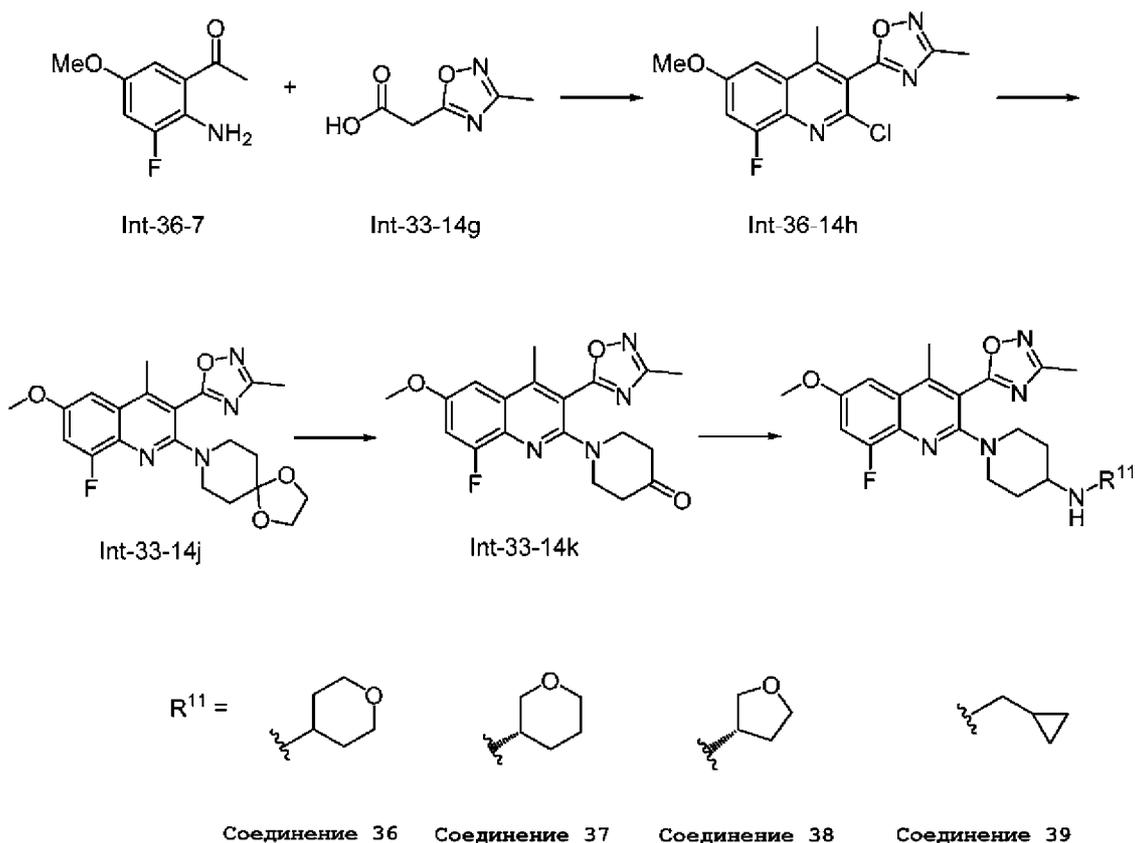


### Синтез **Int-36-7**

В закатываемый флакон для микроволновой обработки добавляли **Int-33-14d** (1,08 г, 2,89 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,119 г, 0,130 ммоль),  $\text{tBuXPhos}$  (0,116 г, 0,275 ммоль) и  $\text{KB}(\text{OMe})_4$  (1,51 г, 8,68 ммоль) и атмосферу заменяли азотом три раза, затем добавляли DMF (3 мл). Смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением **Int-36-5** в виде желтого твердого вещества (0,348 г, выход 27,9%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=325$ .

К раствору **Int-36-5** (0,180 г, 0,554 ммоль) в THF (1 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли раствор 3М  $\text{MeMgCl}$  в THF (0,66 мл, 2,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2ч. Реакционную смесь выливали на лед, подкисляли ( $\text{pH}=2$ ) раствором 2М  $\text{HCl}$  и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением **Int-36-6** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=280$ .

К раствору **Int-36-6** (0,138 г, 0,370 ммоль) в MeOH (0,75 мл) добавляли 2 М водн. раствор NaOH (0,75 мл), реакционную смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали в EtOAc и концентрировали в вакууме с получением **Int-36-7** в виде желтого твердого вещества (0,110 г, выход 92%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=182$ .



### Синтез **Int-36-14h**

Раствор 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)уксусной кислоты **Int-33-14g** (72 мг, 0,50 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (1,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 минут, затем добавляли кетон **Int-36-7** (92 мг, 0,50 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 1 часа. Избыток POCl<sub>3</sub> удаляли в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением 2-хлорхинолина **Int-36-14h** в виде желтого твердого вещества (69 мг, выход 45%). ЖХМС: (M+1) m/z=307, 309.

### Синтез **Int-33-14j**

К суспензии **Int-36-14h** (56 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (0,4 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (29 мг, 0,20 ммоль) и DIPEA (38 мкл, 0,22 ммоль). Смесь подвергали микроволновому облучению при 110°C в течение 45 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **Int-33-14j** в виде желтого масла (60 мг, выход 80%). ЖХМС: (M+1) m/z=415.

### Синтез **Int-33-14k**

К раствору кетала **Int-33-14j** (60 мг, 0,15 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,71 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с

получением кетона **Int-33-14k** в виде желтоватого масла (224 мг, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=371.

#### Синтез соединения 36

Смесь кетона **Int-33-14k** (10 мг, 0,027 ммоль), 4-аминотetraгидропирана (4,1 мг, 0,040 ммоль) и AcOH (2,0 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,5 мг, 0,0540 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **36** в виде желтого твердого вещества (2,5 мг, выход 20%). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

#### Синтез соединения 37

Смесь кетона **Int-33-14k** (10 мг, 0,027 ммоль), 3-(S)-аминотetraгидропирана HCl (4,1 мг, 0,030 ммоль), DIPEA (4 мкл, 0,030 ммоль) и AcOH (2 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,5 мг, 0,0540 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **37** в виде желтого твердого вещества (2,3 мг, выход 18,7%). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

#### Синтез соединения 38

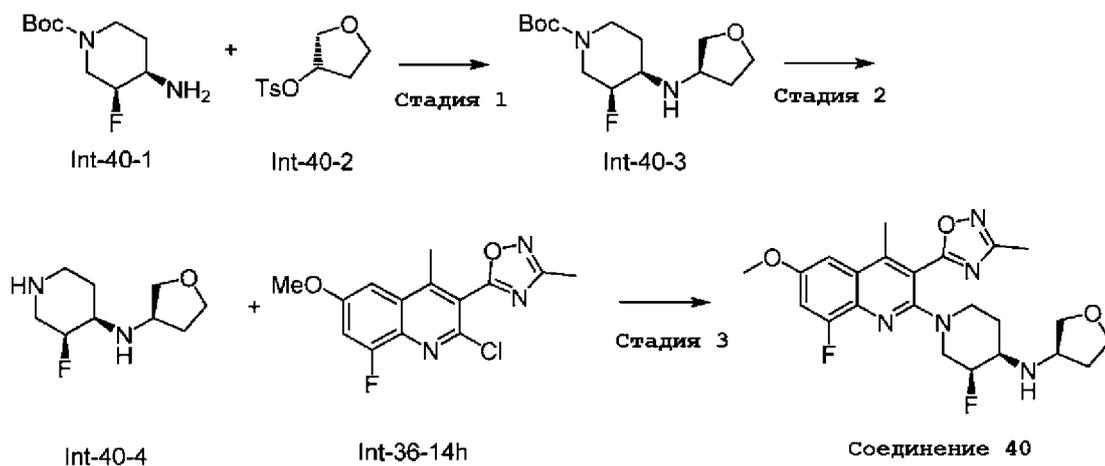
Смесь кетона **Int-33-14k** (10 мг, 0,027 ммоль), 3-(S)-аминотetraгидрофурана (3,5 мг, 0,040 ммоль) и AcOH (2 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,5 мг, 0,0540 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **38** в виде желтого твердого вещества (2,5 мг, выход 20%). ЖХМС: (M+1) m/z=442.

#### Синтез соединения 39

Смесь кетона **Int-33-14k** (10 мг, 0,027 ммоль), циклопропилметанамина (2,9 мг, 0,040 ммоль) и AcOH (2 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,5 мг, 0,0540 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **39** в виде желтого твердого вещества (2,5 мг, выход 20%). ЖХМС: (M+1) m/z=426.

#### Примеры 40–82

#### Синтез соединения 40



Стадия 1: Смесь трет-бутил (3S,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,38 ммоль), (S)-тетрагидрофуран-3-ил метансульфоната (344 мг, 2,07 ммоль) и  $K_2CO_3$  (286 мг, 2,07 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при 72–85°C в течение 18 ч. После выпаривания растворителя остаток очищали хроматографией (силикагель, 0–10% MeOH/DCM) с получением трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (129 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ESI): m/z 289 (M+H); Время удерживания: 1,47 минут (Метод 1).

Стадия 2: Раствор указанного продукта (65 мг, 0,22 ммоль) в TFA (0,35 мл, 4,5 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор разбавляли  $CH_2Cl_2$  и MeOH, промывали при помощи  $NaHCO_3$  (насыщ. водн.), сушили над  $MgSO_4$  и в завершение концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ESI): m/z 189 (M+H).

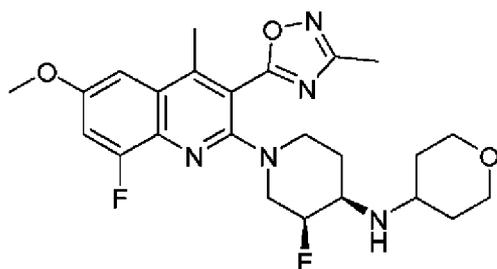
Стадия 3: Эта стадия аналогична последней стадии в синтезе соединения 134, растворители выбирали из диоксана, этанола, ацетонитрила и/или DMF, а температура варьировалась в пределах от 120°C до 155°C. Соединение 40 (20 мг, 23% выход) получали в виде желтого твердого вещества после очистки методом ОФ-ВЭЖХ. ЖХМС (ESI): m/z 460 (M+H); Время удерживания: 2,00 минут (Метод 1).

Соединения 41–43 получали, как раскрыто выше для соединения 40, с использованием подходящего фтор-замещенного пиперидина(пиперидинов) с желаемой стереохимией и подходящих аминов. Соединение 41 (10,9 мг, 24% выход) получали в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ТСХ. ЖХМС (ESI): m/z 460 (M+H); Время удерживания: 4,18 минут (Метод 2). Соединение 42 (2,9 мг, выход 6,4%) получали в виде белого твердого вещества после очистки препаративной ТСХ. ЖХМС (ESI): m/z 460 (M+H); Время удерживания: 1,74 минут (Метод 1). Соединение 43 (25 мг, выход 34%) получали в виде желтого твердого вещества после очистки методом ОФ-ВЭЖХ. ЖХМС (ESI): m/z 460 (M+H); Время удерживания: 1,88 минут (Метод 1).

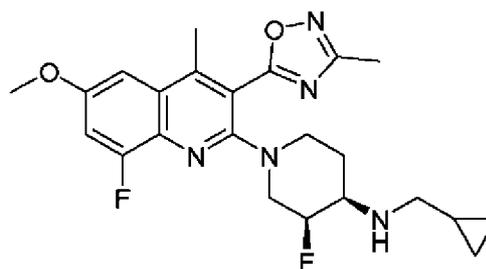
Соединения 44–59 получали, как раскрыто ниже для соединений 134–137, с использованием подходящих аминов с желаемой стереохимией и промежуточного соединения Int-36-14h, описанного выше для получения соединений 36–39.

## Примеры 55 И 58

## Синтез соединения 55



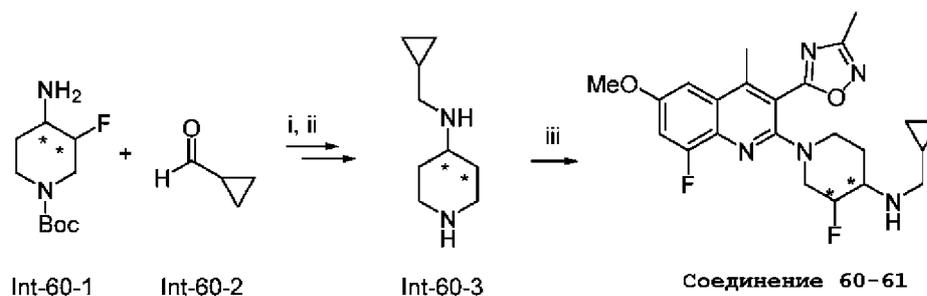
Соединение 55



Соединение 58

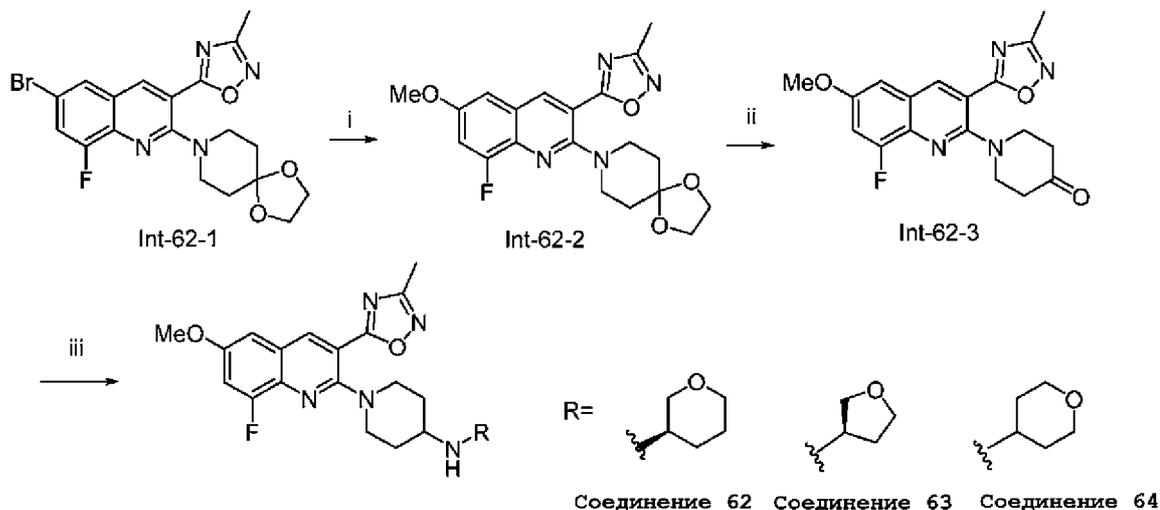
Соединение **55** (1,3 мг, 7% выход) получали в виде желтого твердого вещества после очистки методом ОФ–ВЭЖХ. ЖХМС (ESI):  $m/z$  474 (M+H); Время удерживания: 2,00 минут (Метод 1). Соединение **58** (41 мг, выход 50%) получали в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом ОФ–ВЭЖХ. ЖХМС (ESI):  $m/z$  444 (M+H); Время удерживания: 2,03 минут (Метод 1).

## Синтез соединений 60–61



Соединения **60–61** получали в соответствии с процедурой, описанной для соединений 40–59, используя амин **Int-60-3** с подходящей стереохимией и промежуточное соединение **Int-118-7**, получение которого описано в Примере 118.

## Синтез соединений 62–66

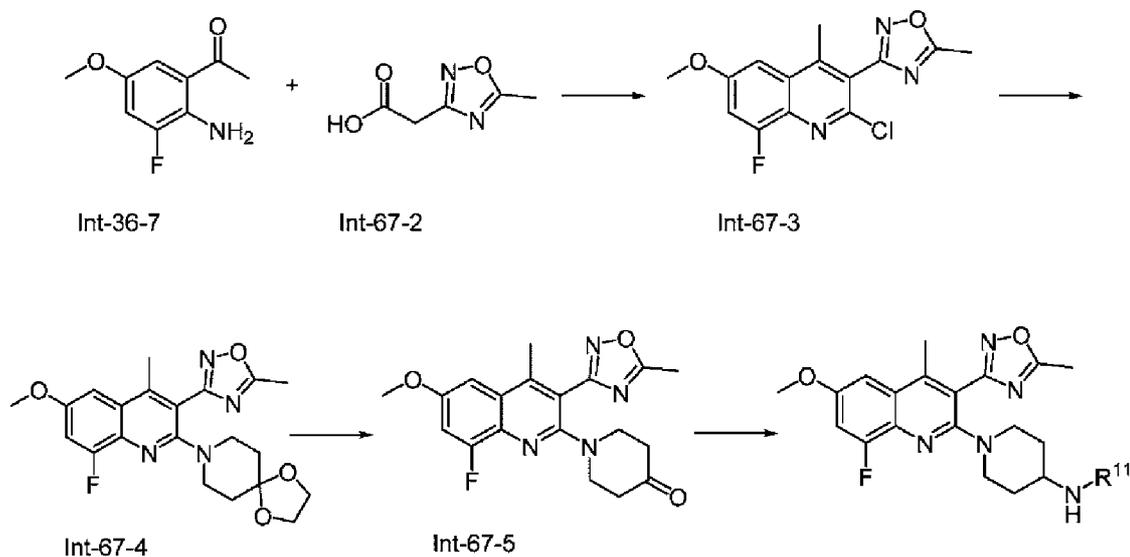


Соединения **62–66** получали, как раскрыто ниже для соединения 141, исходя из

промежуточного соединения **Int-62-1** и в соответствии со способом синтеза, используемым для соединения 35.

#### Синтез соединений 67–71

Соединения **67–71** получали способом, раскрытым выше для соединений 36–39.



#### Синтез соединений 72–76

Соединения **72–76** получали способом, раскрытым выше для соединений 36–39, исходя из промежуточного соединения **Int-156-28**, описанного для получения соединений 156–158 ниже.

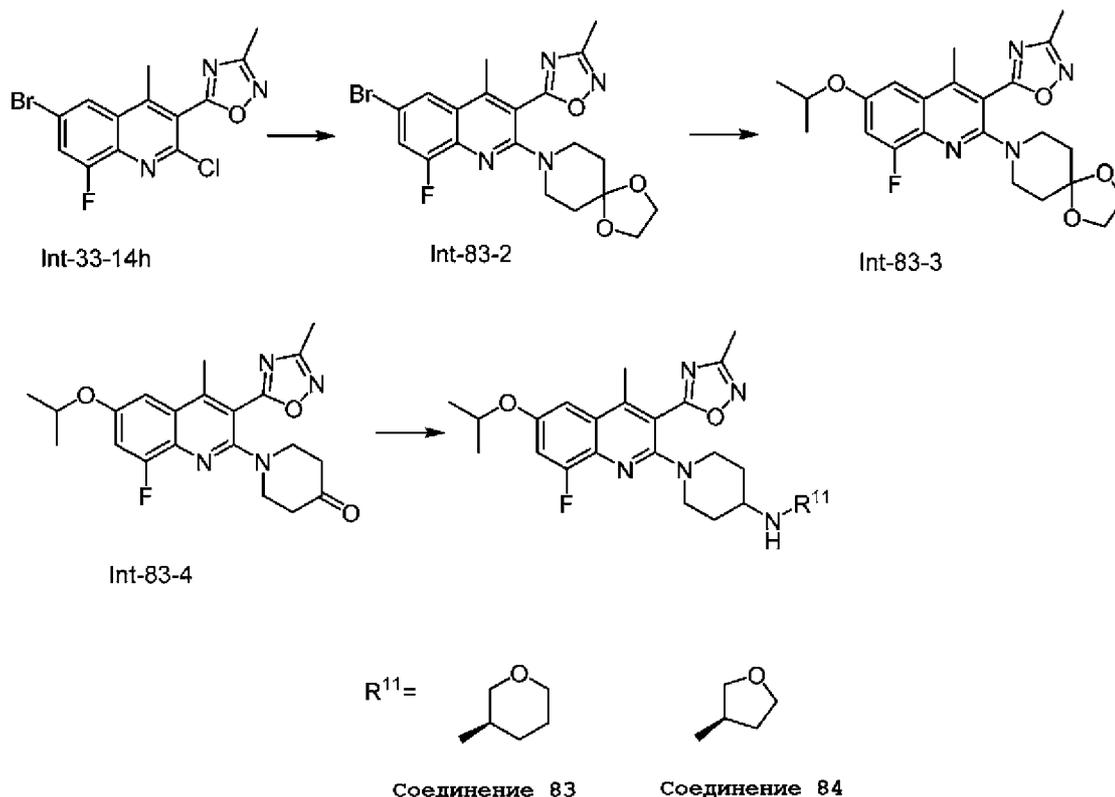
#### Синтез соединений 77–82

Соединения **77–82** получали способом, раскрытым выше для соединения 35.

Соединение **78** получали в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом ОФ–ВЭЖХ. ЖХМС (ESI):  $m/z$  456 (M+H); Время удерживания: 4,00 минут (Метод 2).

Соединение **80** получали в виде не совсем белого твердого вещества после очистки методом ОФ–ВЭЖХ. ЖХМС (ESI):  $m/z$  470 (M+H); Время удерживания: 3,88 минут (Метод 2).

#### Примеры 83–84



### Синтез **Int-83-2**

К суспензии **Int-33-14h** (1009 мг, 2,830 ммоль) в EtOH (0,4 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (449,8 мг, 3,141 ммоль) и DIPEA (0,59 мл, 3,4 ммоль). Смесь подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 45 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **Int-83-2** в виде желтого масла (1198 мг, выход 91,4%). ЖХМС: (M+1) m/z=463, 465.

### Синтез **Int-83-3**

В закатываемый флакон для микроволновой обработки загружали димер аллилпалладийхлорида (2,0 мг, 0,0054 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (527,4 мг, 1,619 ммоль), RockPhos (7,6 мг, 0,015 ммоль) и **Int-83-2** (500 мг, 1,07 ммоль). Атмосферу заменяли азотом 3 раза, затем добавляли изопропиловый спирт (163 мкл, 2,15 ммоль) и толуол (2 мл). Смесь нагревали до 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт фильтровали через целит и разбавляли при помощи EtOAc. Добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали три раза при помощи EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (20–100% ACN:H<sub>2</sub>O) с получением **Int-83-3** в виде желтого твердого вещества (52 мг, выход 15%). ЖХМС(M+1) m/z= 443.

### Синтез **Int-83-4**

К раствору кетала **Int-83-3** (60 мг, 0,14 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,71 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до

комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением кетона **Int-83-4** в виде желтоватого масла (224 мг, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС:  $(\text{M}+1) \text{ m/z}=399$ .

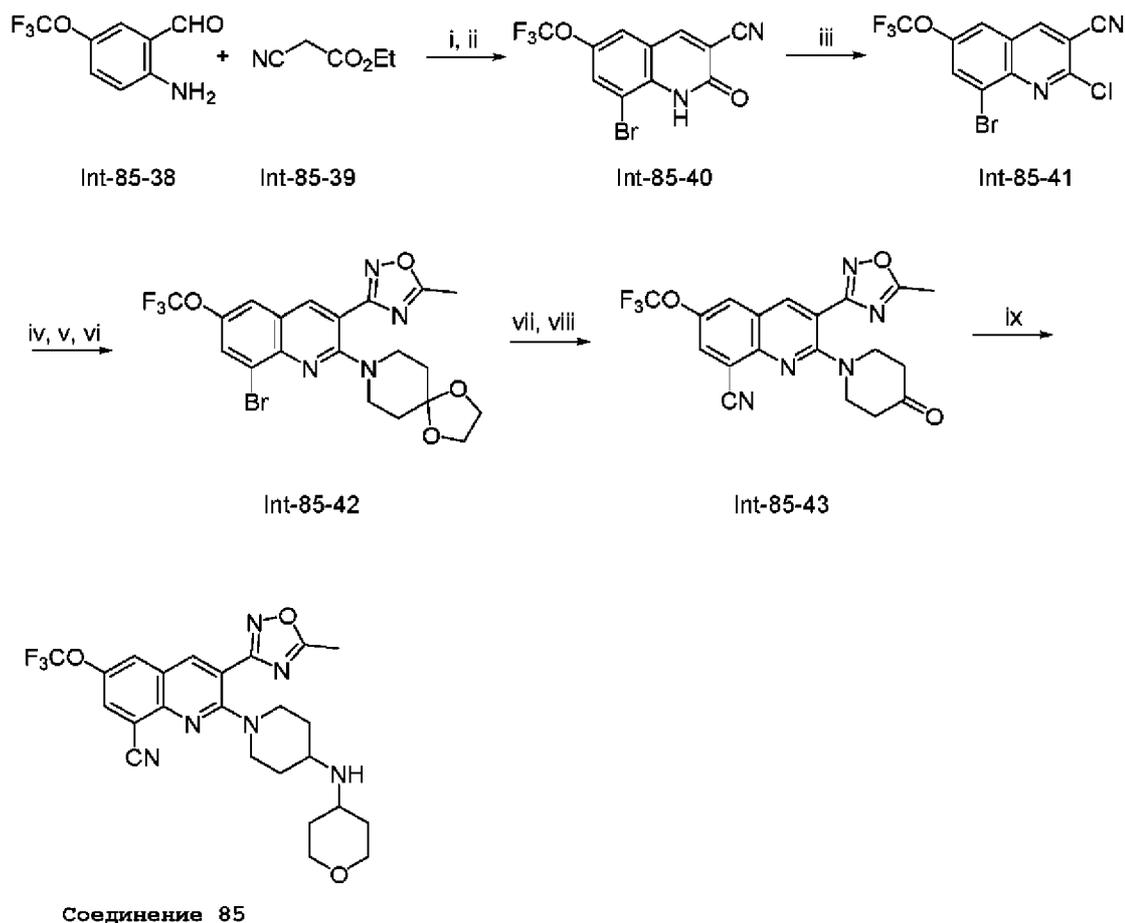
#### Синтез соединения 83

Смесь кетона **Int-83-4** (10 мг, 0,025 ммоль), 3-(R)-аминотетрагидропирана  $\text{HCl}$  (5,2 мг, 0,038 ммоль),  $\text{DIPEA}$  (4,0 мкл, 0,03 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (2 мкл, 0,050 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (10,6 мг, 0,0502 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **83** в виде желтого твердого вещества (1,83 мг, выход 15,1%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) \text{ m/z}=484$ .

#### Синтез соединения 84

Смесь кетона **Int-83-4** (10 мг, 0,025 ммоль), 3-(R)-аминотетрагидрофурана (3,3 мг, 0,037 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (2 мкл, 0,050 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (10,6 мг, 0,050 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **84** в виде желтого твердого вещества (2,8 мг, выход 20%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) \text{ m/z}=470$ .

#### ПРИМЕР 85



### Синтез **Int-85-40**

К раствору **Int-85-38** (1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли NBS (1,05 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18ч. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ЖХМС: (M+1)  $m/z=283$ , 285. Смесь промежуточного альдегидного соединения (1,0 экв.), **Int-85-39** (2,0 экв.) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (5,0 экв.) в диоксане нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 18ч. Смесь концентрировали и неочищенное вещество разбавляли водой (3×) и экстрагировали смесью гексан:EtOAc (9:1) (2×). Органический раствор концентрировали при пониженном давлении и продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=332$ , 334.

### Синтез **Int-85-41**

Смесь **Int-85-40** (1,0 экв.) и  $\text{POCl}_3$  нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 18ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, гасили льдом/водой и подщелачивали при помощи  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт экстрагировали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×), органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Продукт (**Int-85-41**) использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=350$ , 352.

### Синтез **Int-85-42**

Смесь **Int-85-41** (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (2,0 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в *i*PrOH нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной

хроматографией (EtOAc/гексан) с получением соответствующего кетала. ЖХМС: (M+1) m/z=458, 460.

Смесь кетала (1,0 экв.), NH<sub>2</sub>OH.HCl (5,0 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,0 экв.) в iPrOH нагревали при 120°C в течение 18ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=491, 493.

Смесь амидоксима (1,0 экв.), Ac<sub>2</sub>O (1,1 экв.) и DIPEA (1,1 экв.) в диоксане нагревали при 100°C в течение 18ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана:EtOAc с получением **Int-85-42**. ЖХМС: (M+1) m/z=515, 517.

#### Синтез **Int-85-43**

Смесь **Int-85-42** (1,0 экв.), KI (1,0 экв.), цианида цинка (3,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2 экв.), dppe (0,3 экв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 экв.) и TMEDA (1,0 экв.) в DMF нагревали при 130°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором (3X). Органическую фазу концентрировали и продукт очищали препаративной ТСХ. ЖХМС: (M+1) m/z=462.

Смесь указанного выше продукта в THF/10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением кетона **Int-85-43**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=418.

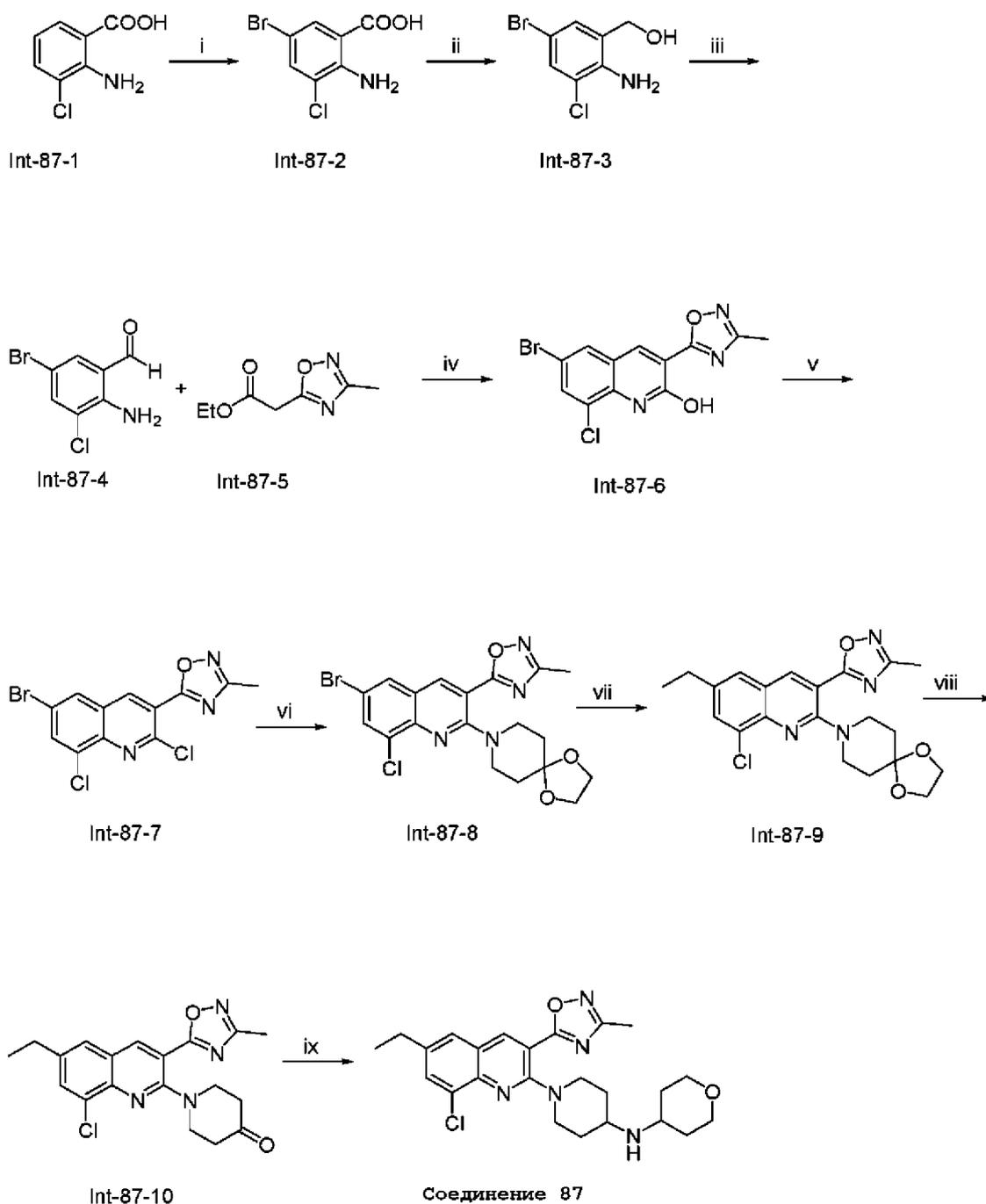
#### Синтез соединения 85

Смесь кетона **Int-85-43** (1,0 экв.), 4-аминотetraгидропирана (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.) и AcOH (2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи ВЭЖХ с получением соединения **85** в виде желтого твердого вещества с выходом 84–86%. ЖХМС: (M+1) m/z=503.

#### ПРИМЕР 86

Соединение **86** получали в соответствии с процедурой, раскрытой ниже для соединения **88**, исходя из кетона **Int-88-24** и подходящего амина, в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 49–51%. ЖХМС: (M+1) m/z=470.

#### ПРИМЕР 87



### Синтез Int-87-2

К суспензии 2-амино-3-хлорбензойной кислоты **Int-87-1** (4,57 г, 26,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляли N-бромсукцинимид (4,74 г, 26,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5ч. Продукт фильтровали, промывали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и сушили при пониженном давлении с получением **Int-87-2** в виде не совсем белого твердого вещества (5,67 г, выход 85%). ЖХМС: (M-1)  $m/z=248, 250$ .

### Синтез Int-87-3

К раствору **Int-87-2** (5,41 г, 21,6 ммоль) в THF (50 мл) добавляли по каплям 1M раствор  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  комплекса в THF (108 мл, 108 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18ч. Реакцию гасили медленным добавлением MeOH при  $0^\circ\text{C}$ . После удаления летучих веществ при пониженном давлении

остаток распределяли между EtOAc и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Продукт **Int-87-3** в виде розового твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (количественный выход).

#### Синтез **Int-87-4**

Смесь **Int-87-3** (5,10 г, 21,6 ммоль) и активированного  $\text{MnO}_2$  (11,2 г, 129,4 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали. Остаток очищали на короткой колонке с силикагелем с получением **Int-87-4** в виде желтого твердого вещества (5,06 г, количественный выход).

#### Синтез **Int-87-6**

Смесь альдегида **Int-87-4** (1,52 г, 6,48 ммоль), сложного эфира оксадиазола **Int-87-5** (1,10 г, 6,48 ммоль) и p-TSA (0,15 г, 10% масс.) нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (9:1, об/об, 20 мл) и гексан:EtOAc (8:2, об/об, 20 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали. Желаемый продукт осаждался из раствора в процессе выпаривания растворителей при пониженном давлении. Твердое вещество фильтровали, промывали при помощи  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении. Продукт **6** в виде коричневого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (338 мг, выход 15%). ЖХМС: (M+1) m/z=340, 342.

#### Синтез **Int-87-7**

Смесь **Int-87-6** (0,50 г, 1,47 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (5 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении с получением **Int-87-7** в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (447 мг, выход 85%).

#### Синтез **Int-87-8**

Смесь **Int-87-7** (272 мг, 0,76 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (0,20 мл, 1,52 ммоль) и DIPEA (0,26 мл, 1,52 ммоль) в EtOH (7,6 мл) нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-87-8** в виде желтого масла (287 мг, выход 82%). ЖХМС: (M+1) m/z=465, 467.

#### Синтез **Int-87-9**

К смеси **Int-87-8** (287 мг, 0,62 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (170 мг, 1,24 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (71 мг, 0,062 ммоль) в THF (12 мл) добавляли раствор 1M  $\text{Et}_3\text{B}$  в THF (1,3 мл, 1,24 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит. Фильтровали концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с

получением **Int-87-9** в виде желтого масла (70 мг, выход 27%). ЖХМС: (M+1) m/z=415.

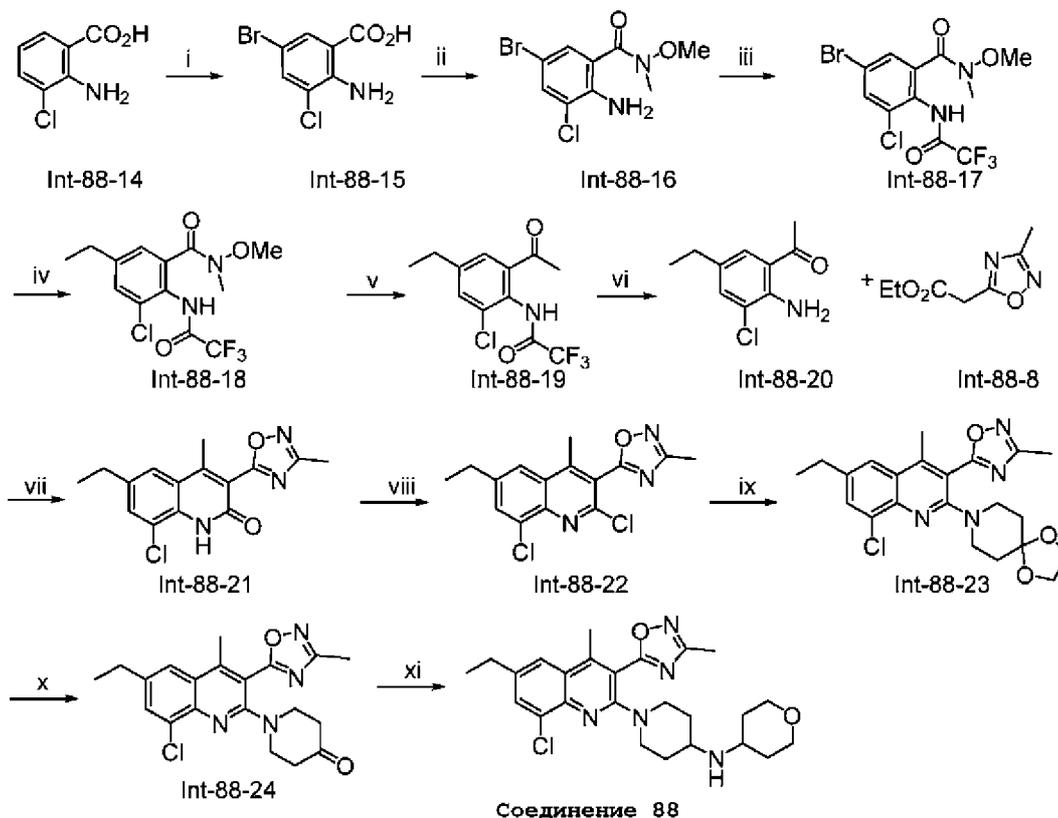
### Синтез **Int-87-10**

К раствору **Int-87-9** (70 мг, 0,17 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 мл, об/об). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-87-10**, желтое твердое вещество, использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. (62 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=371.

### Синтез соединения 87

Смесь кетона **Int-87-10** (10,9 мг, 0,029 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (6,0 мг, 0,058 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,058 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (18,4 мг, 0,087 ммоль) и AcOH (5 мкл, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18ч. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc:iPrOH=9:1) с получением соединения **87** в виде желтого масла (12,0 мг, выход 91%). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

### ПРИМЕР 88



Реагенты и условия: i) DMF (2,5 экв.), POCl<sub>3</sub> (7,0 экв.), 0–75°C, 48 ч, 36–39%; ii) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5,0 экв.), NaClO<sub>2</sub> (3,0 экв.), Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (4,0 экв.), CH<sub>3</sub>CN, 94–98%; iii) а) Int-20–15 (1,0 экв.), SOCl<sub>2</sub> (3,0 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50°C, 2ч, б) Ацетамидоксим (1,2 экв.), DIPEA (1,2 экв.),

диоксан, 100°C, 4ч, 48–54%; iv) 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,2 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 125°C, в течение ночи, 70–73%; v) Int-20-16 (1,0 экв.), Et<sub>3</sub>B (2,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/20 экв.), THF, 70°C, 1,5 ч, 27–29%; vi) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 45°C, 2ч, 73–78%; vii) Амин (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.), AcOH (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи; viii) cPrMgBr (3,2 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2 экв.), P(tBu)<sub>3</sub>•HBF<sub>4</sub> (0,1 экв.), 1M ZnBr<sub>2</sub> в THF (0,3 экв.), THF, комн.темп., 25–28%.

#### Синтез Int-88-15

Суспензию кислоты **Int-88-14** (1,0 экв.) и NBS (1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт собирали фильтрованием с получением кислоты **Int-88-15** в виде не совсем белого твердого вещества (выход 84–86%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=247, 249.

#### Синтез Int-88-16

Смесь **Int-88-15** (1,0 экв.), N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (1,8 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EDCI (1,2 экв.) и HOBT (1,2 экв.) в DMF перемешивали при комнатной температуре в течение 4ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором и концентрировали в вакууме с получением **Int-88-16** в виде коричневого масла (выход 84–86%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=292, 294.

#### Синтез Int-88-17

К раствору **Int-88-16** (1,0 экв.) и TEA (1,2 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором (2×). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением **Int-88-17** в виде бледно-желтого твердого вещества (выход 90–92%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=386, 388.

#### Синтез Int-88-18

К суспензии **Int-88-17** (1,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,02 экв.) в THF добавляли 1M раствор Et<sub>3</sub>B в THF (3,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением **Int-88-18** в виде желтого твердого вещества (выход 45–47%). ЖХМС: (M+1) m/z=339.

#### Синтез Int-88-19

К раствору **Int-88-18** (1,0 экв.) в THF при 0°C добавляли 1,4 M раствор MeMgBr в THF:толуоле (5,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакцию гасили льдом, подкисляли до pH 2 раствором 2M HCl и

экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением **Int-88-19** в виде желтого твердого вещества (выход 85–87%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=294.

#### Синтез **Int-88-20**

К раствору **Int-88-19** (1,0 экв.) в MeOH добавляли 2 М водн. раствор NaOH (1,7 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и твердое вещество собирали фильтрованием с получением **Int-88-20** в виде желтого твердого вещества (выход 80–82%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=198.

#### Синтез **Int-88-21**

Смесь кетона **Int-88-20** (1,0 экв.), **Int-88-8** (2,0 экв.) и p-TsOH (кат.) перемешивали при 150°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывали последовательно смесью EtOAc:гексан (8:2, об/об) (2×) и водой с получением хинолона **Int-88-21** в виде желтого твердого вещества (выход 19–21%). ЖХМС: (M+1) m/z=304.

#### Синтез **Int-88-22**

Суспензию **Int-88-21** в POCl<sub>3</sub> перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Избыток POCl<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением 2-хлорхинолина **Int-88-22** в виде бледно-желтого твердого вещества (выход 97–98%). ЖХМС: (M+1) m/z=322, 324.

#### Синтез **Int-88-23**

Суспензию **Int-88-22** (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (2,0 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в EtOH нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **Int-88-23** в виде бледно-желтого твердого вещества (выход 73–75%). ЖХМС: (M+1) m/z=429.

#### Синтез **Int-88-24**

К раствору кетала **Int-88-23** в THF добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (3×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением кетона **Int-88-24** в виде желтого твердого вещества (выход 83–85%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=385.

#### Синтез соединения 88

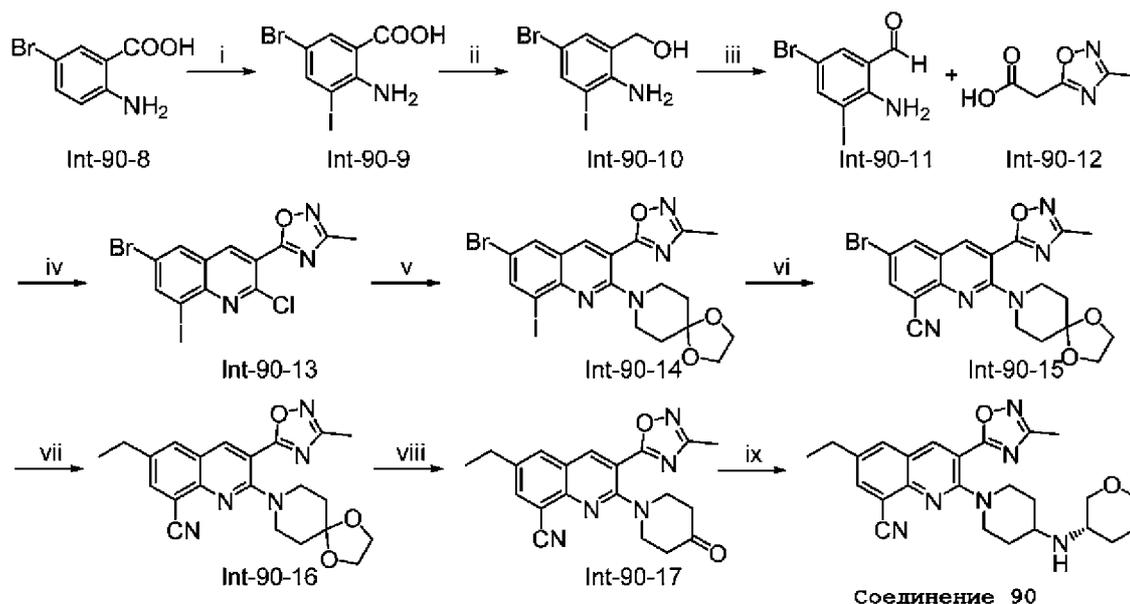
Смесь кетона **Int-88-24** (1,0 экв.), 4-аминотetraгидропирана (1,5 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.) и AcOH (2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтано перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **88** в виде желтого твердого вещества (выход 89–90%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=470$ .

#### ПРИМЕР 89

Соединение **89** получали в соответствии с процедурой, раскрытой ниже для соединения **91**, в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 96% (последняя стадия). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=447$ .

#### ПРИМЕР 90



#### Синтез Int-90-11

К суспензии 2-амино-5-бромбензойной кислоты **Int-90-8** (10,80 г, 50,0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) добавляли N-иодсукцинимид (11,25 г, 50,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4ч. Продукт фильтровали, промывали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и сушили при пониженном давлении с получением иодбензойной кислоты **Int-90-9** в виде светло-коричневого твердого вещества. К раствору **Int-90-9** (13,51 г, 39,5 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям раствор  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  комплекса (1M в THF, 200 мл, 200 ммоль) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили медленным добавлением MeOH при 0°C. После удаления растворителя выпариванием досуха неочищенный спирт **Int-90-10** растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и добавляли активированный  $\text{MnO}_2$  (20,60 г, 237 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали на короткой колонке с силикагелем с получением альдегида **Int-90-11** в виде желтого твердого вещества (10,3 г, выход 63% за три стадии). ЖХМС:  $(\text{M}-1) m/z=324, 326$ .

#### Синтез Int-90-14

Смесь альдегида **Int-90-11** (4,50 г, 13,8 ммоль), кислотного производного оксадиазола **Int-90-12** (2,36 г, 16,6 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (14 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при

пониженном давлении. К этому остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Неочищенный хлорид **Int-90-13** фильтровали, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении. К суспензии **Int-90-13** в  $\text{EtOH}$  (70 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (3,5 мл, 27,6 ммоль) и DIPEA (4,8 мл, 27,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением хинолина **Int-90-14** в виде желтого масла (2,61 г, выход 34% за две стадии). ЖХМС: (M+1)  $m/z=557, 559$ .

#### Синтез **Int-90-15**

Смесь **Int-90-14** (2,35 г, 4,22 ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,50 г, 4,22 ммоль),  $\text{Zn}$  порошка (30 мг, 0,42 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,50 г, 0,42 ммоль) в  $\text{THF}/\text{DMF}$  (60 мл, 1:1 (об/об)) нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением цианохинолина **Int-90-15** в виде желтого масла (0,86 г, выход 45%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=456, 458$ .

#### Синтез **Int-90-16**

К смеси **Int-90-15** (0,86 г, 1,88 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,52 г, 3,76 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,22 г, 0,19 ммоль) в  $\text{DMF}$  (20 мл) добавляли 1M раствор  $\text{Et}_3\text{B}$  в  $\text{THF}$  (3,8 мл, 3,80 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между насыщенным солевым раствором (30 мл) и  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Водный слой экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (30 мл) и объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением этилхинолина **16** в виде желтого масла (0,23 г, выход 30%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=406$ .

#### Синтез **Int-90-17**

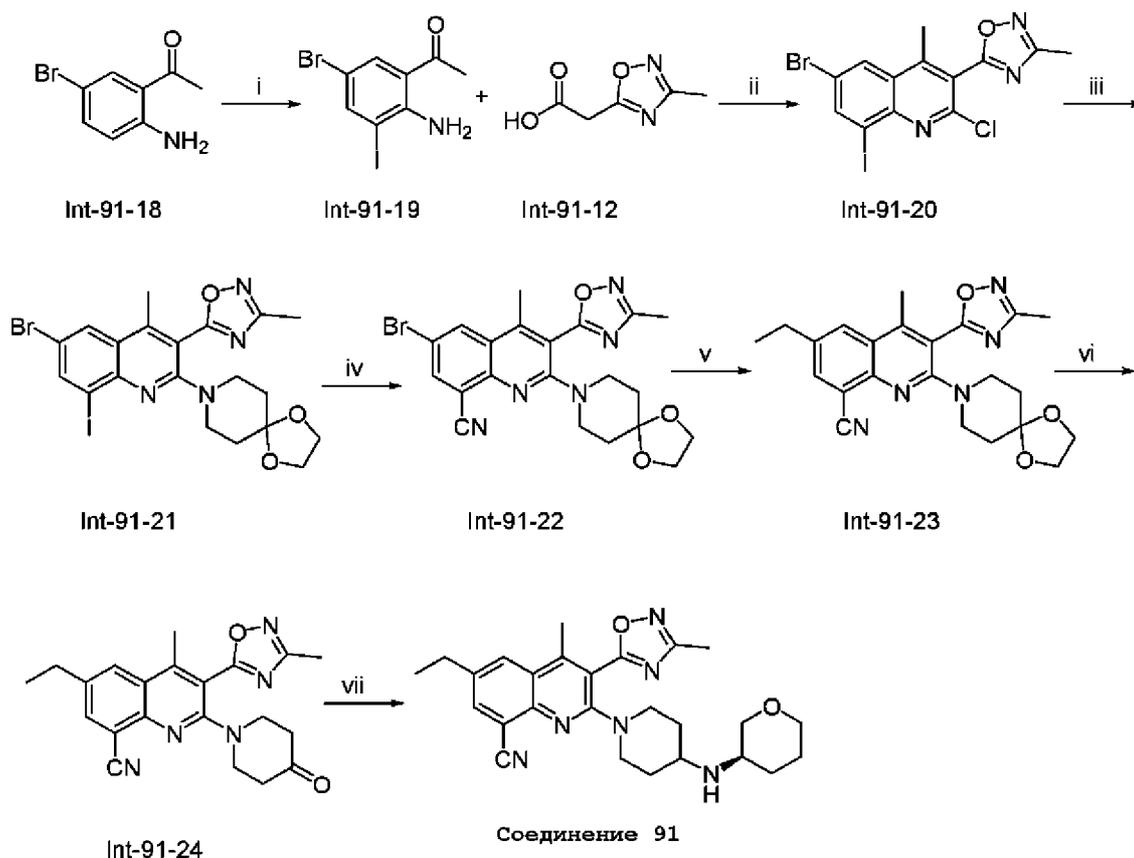
К раствору **Int-90-16** (0,14 г, 0,35 ммоль) в  $\text{THF}$  (1 мл) добавляли 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 мл, об/об). Смесь перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Кетон **Int-90-17** в виде желтого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. (116 мг, выход 92%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=362$ .

#### Синтез соединения **90**

Смесь кетона **Int-90-17** (14,4 мг, 0,04 ммоль), (S)-3-аминотetraгидропирана гидрохлорида (11,0 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (14 мкл, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (25,4 мг, 0,12 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (7 мкл, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **90** в виде желтого

масла (15,6 мг, выход 88%). ЖХМС: (M+1) m/z=447.

### ПРИМЕР 91



Реагенты и условия: i) Int-91-18 (1,0 экв.),  $\text{PyICl}$  (1,0 экв.), MeOH, кипячение с обратным холодильником, 18ч, 69%; ii) Int-91-19 (1,0 экв.), Int-91-12 (1,2 экв.),  $\text{POCl}_3$ , 110°C, 1ч; iii) 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 120°C, 18ч, 30% (две стадии); iv)  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (1,0 экв.), Zn (0,1 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,1 экв.), THF/DMF, 80°C, 18ч, 86%; v)  $\text{Et}_3\text{B}$  (2,0 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,1 экв.), DMF, 70°C, 57%; vi) 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 45°C, 2ч, 89%; vii) амин (2,0 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3,0 экв.), AcOH (3,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., 18ч, 93%.

#### Синтез Int-91-19

Смесь 2-амино-5-бромацетофенона **Int-91-18** (4,6 г, 21,5 ммоль) и иодхлорида пиридиния (5,2 г, 21,5 ммоль) в MeOH (54 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением иодацетофенона **Int-91-19** в виде желтого твердого вещества (5,04 г, выход 69%). ЖХМС: (M+1) m/z=340, 342.

#### Синтез Int-91-21

Смесь кетона **Int-91-19** (5,02 г, 14,8 ммоль), кислотного производного оксадиазола **Int-91-12** (2,52 г, 17,7 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (15 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. К этому остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в

течение 10 мин. Неочищенный хлорид **Int-91-20** фильтровали, промывали при помощи H<sub>2</sub>O и сушили при пониженном давлении. К суспензии **Int-91-20** в EtOH (74 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (3,8 мл, 29,6 ммоль) и DIPEA (5,2 мл, 29,6 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением хинолина **Int-91-21** в виде желтого масла (2,54 г, выход 30% за две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=571, 573.

#### Синтез **Int-91-22**

Смесь **Int-91-21** (1,28 г, 2,24 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (0,26 г, 2,24 ммоль), Zn порошка (15 мг, 0,22 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,26 г, 0,22 ммоль) в THF/DMF (22 мл, 1:1 (об/об)) нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением цианохинолина **Int-91-22** в виде светло-зеленого твердого вещества (0,90 г, выход 86%). ЖХМС: (M+1) m/z=470, 472.

#### Синтез **Int-91-23**

К смеси **Int-91-22** (0,90 г, 1,91 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 г, 3,82 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,22 г, 0,19 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 1M раствор Et<sub>3</sub>B в THF (3,8 мл, 3,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между насыщенным соевым раствором (30 мл) и EtOAc (30 мл). Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (30 мл) и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением этилхинолина **Int-91-23** в виде желтого масла (0,45 г, выход 57%). ЖХМС: (M+1) m/z=420.

#### Синтез **Int-91-24**

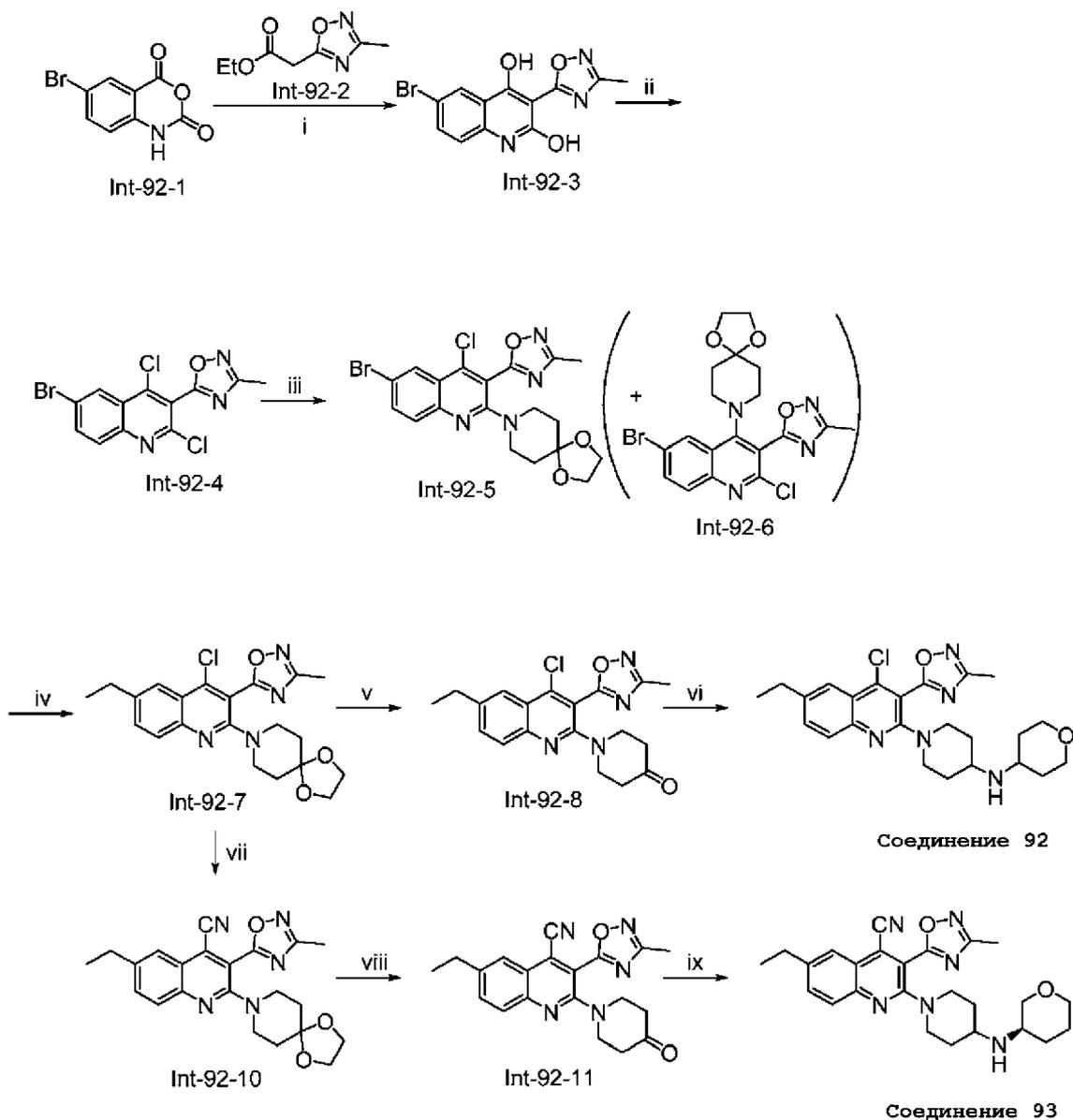
К раствору **Int-91-23** (0,45 г, 1,08 ммоль) в THF (4 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12 мл, об/об). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Кетон **Int-91-24** в виде оранжевого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. (0,36 г, выход 89%). ЖХМС: (M+1) m/z=376.

#### Синтез соединения 91

Смесь кетона **Int-91-24** (15,1 мг, 0,04 ммоль), (R)-3-аминотетрагидропирани гидрохлорида (11,0 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (14 мкл, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,4 мг, 0,12 ммоль) и AcOH (7 мкл, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (EtOAc:iPrOH=9:1) с получением соединения **91** в виде желтого

твёрдого вещества (17,2 мг, выход 93%). ЖХМС: (M+1) m/z=461.

Примеры 92–93



Реагенты и условия: i) Int-92-1 (1,0 экв.), Int-142-9(1,5 экв.), NaH (1,0 экв.), DMF, 120°C, 4ч; ii) POCl<sub>3</sub>, 110°C, 1,5ч, 19% за две стадии; iii) Int-92-4 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 экв.), 1,4-диоксан, 80°C, 3ч, 11% для Int-92-5 (и 48% для Int-92-6); iv) 5 (1,0 экв.), Et<sub>3</sub>B (1,2 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 экв.), THF/DMF, 70°C, в течение ночи, 67%; v) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 45°C, 2ч, 80%; vi) Int-92-8 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,0 экв.), AcOH (3,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи, 62%; vii) 7 (1,0 экв.), KCN (2,0 экв.), DMSO, 110°C, в течение ночи, 30%; viii) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 45°C, 1,5 ч, количественный выход; ix) Int-92-11 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,0 экв.), AcOH (3,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., 18ч, 61%.

Синтез **Int-92-3**

К суспензии NaH (60% в масле, 0,83 г, 20,7 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли сложный эфир оксадиазола **Int-92-2** (5,30 г, 31,0 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут затем добавляли ангидрид 5-бром-N-карбоксиянтраиловой кислоты **Int-92-1** (5,00 г, 20,7 ммоль). Смесь затем нагревали при 120°C в течение 4ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили добавлением H<sub>2</sub>O и подкисляли концентрированной HCl (pH=4□5, лакмусовая бумага). Смесь экстрагировали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (×3) и объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-92-3**, темно-коричневое масло, использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

#### Синтез **Int-92-4**

Смесь **Int-92-3** (6,67 г, 20,7 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток POCl<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли H<sub>2</sub>O при 0°C. Смесь распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой отделяли и экстрагировали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (×2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-92-4** в виде желтого твердого вещества (1,41 г, выход 19% за две стадии).

#### Синтез **Int-92-5**

Смесь **Int-92-4** (4,29 г, 11,95 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (3,0 мл, 23,90 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,38 г, 1,12 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) нагревали при 80°C в течение 3ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит. Фильтровали концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-92-5** в виде бледно-желтого твердого вещества (0,59 г, 11% выход) и 4-аминированного **Int-92-6** в виде бледно-желтого кристалла (2,67 г, выход 48%). Структуру **Int-92-6** подтверждали рентгеновской кристаллографией. ЖХМС: (M+1) m/z=465, 467.

#### Синтез **Int-92-7**

К смеси **Int-92-5** (590 мг, 1,27 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 мг, 2,54 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (146 мг, 0,127 ммоль) в THF/DMF (1:1, об/об, 12 мл) добавляли 1M раствор Et<sub>3</sub>B в THF (1,52 мл, 1,52 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит. Фильтровали концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-92-7** в виде желтого масла (352 мг, выход 67%). ЖХМС: (M+1) m/z=415.

#### Синтез **Int-92-8**

К раствору **Int-92-7** (125 мг, 0,30 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл, об/об). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты сушили

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-92-8** в виде желтого масла (88,7 мг, выход 80%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=371$ .

#### Синтез соединения 92

Смесь кетона **Int-92-8** (10,0 мг, 0,027 ммоль), 4-аминотetraгидропирана (5,5 мг, 0,054 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (17,0 мг, 0,081 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (5 мкл, 0,081 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=93:7$ ) с получением соединения **92** в виде желтого масла (7,6 мг, выход 62%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=456$ .

#### Синтез **Int-92-10**

Смесь **Int-92-7** (334 мг, 0,805 ммоль) и KCN (105 мг, 1,61 ммоль) в DMSO (10 мл) нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между  $\text{EtOAc}$  и насыщенным соевым раствором. Водный слой отделяли и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $\times 3$ ). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ ), затем препаративной ТСХ (гексан: $\text{EtOAc}=6:1$ ) с получением **Int-92-10** в виде желтого твердого вещества (97 мг, выход 30%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=406$ .

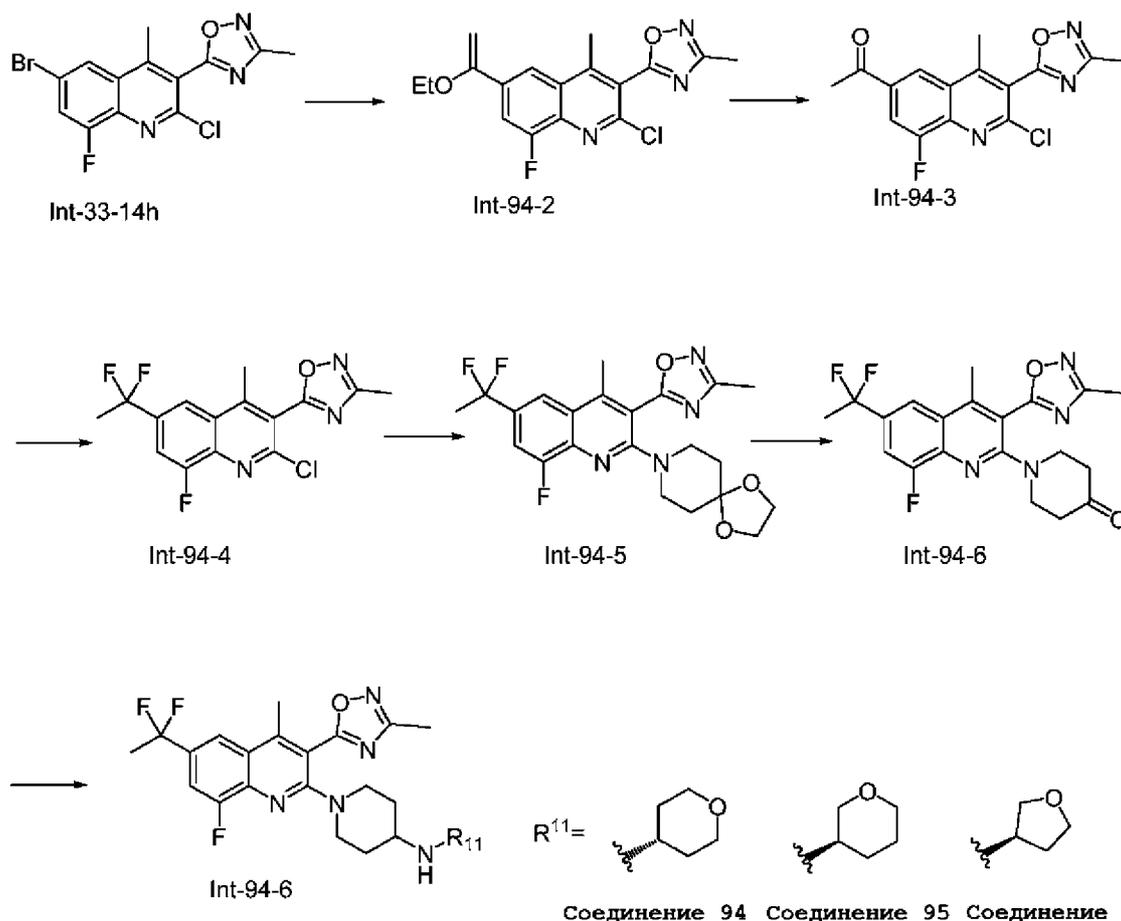
#### Синтез **Int-92-11**

К раствору **Int-92-10** (23 мг, 0,057 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 мл, об/об). Смесь перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $\times 2$ ). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Продукт **Int-92-11** в виде желтого масла использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (20,5 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1)  $m/z=362$ .

#### Синтез соединения 93

Смесь кетона **Int-92-11** (10,2 мг, 0,028 ммоль), (R)-3-аминотetraгидропирана (7,7 мг, 0,056 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,056 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (17,8 мг, 0,084 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (5 мкл, 0,084 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **93** в виде оранжевого масла (7,7 мг, выход 61%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=447$ .

#### Примеры 94-96



### Синтез **Int-94-2**

Раствор **Int-33-14h** (1,753 г, 4,92 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)олова (2,33 мл, 6,89 ммоль) в толуоле (15 мл) дегазировали азотом. Добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид (172,7 мг, 0,245 ммоль, 5 моль %) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc=90:1) с получением **Int-94-2** в виде белого твердого вещества (537 мг, выход 31%). ЖХМС: (M+1) m/z=348, 350.

### Синтез **Int-94-3**

К смеси **Int-94-2** (537 мг, 1,54 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли раствор 2 M хлористоводородной кислоты (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении. Продукт собирали вакуумной фильтрацией, промывали последовательно водой и гексаном с получением **Int-94-3** в виде не совсем белого твердого вещества (480 мг, выход 97%). ЖХМС: (M+1) m/z=320, 322.

### Синтез **Int-94-4**

К смеси **Int-94-3** (100 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,25 мл, 1,88 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное

количество трифторида диэтиламиносеры (0,21 мл, 1,58 ммоль) при 0°C и реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре еще в течение 48 ч. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (гексан:EtOAc=80:20) с получением **Int-94-4** в виде белого твердого вещества (62,4 мг, выход 59%). ЖХМС: (M+1) m/z=342, 344.

#### Синтез **Int-94-5**

К суспензии **Int-94-4** (40 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (0,030 мл, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,041 мл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 130°C в течение 40 мин. Смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (гексан:EtOAc=80:20) с получением **Int-94-5** в виде желтого твердого вещества (43 мг, выход 89%). ЖХМС: (M+1) m/z=449.

#### Синтез **Int-94-6**

К раствору **Int-94-5** (43 мг, 0,096 ммоль) в THF (0,4 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,8 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 45°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Кетон **Int-94-6** (38 мг, 98%; желтое масло) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=405.

#### Синтез соединения 94

Смесь **Int-94-6** (11 мг, 0,027 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (5,5 мг, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,4 мг, 0,054 ммоль) и AcOH (3 мкл, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **94** в виде не совсем белого твердого вещества (6,0 мг, выход 45%). ЖХМС: (M+1) m/z=490.

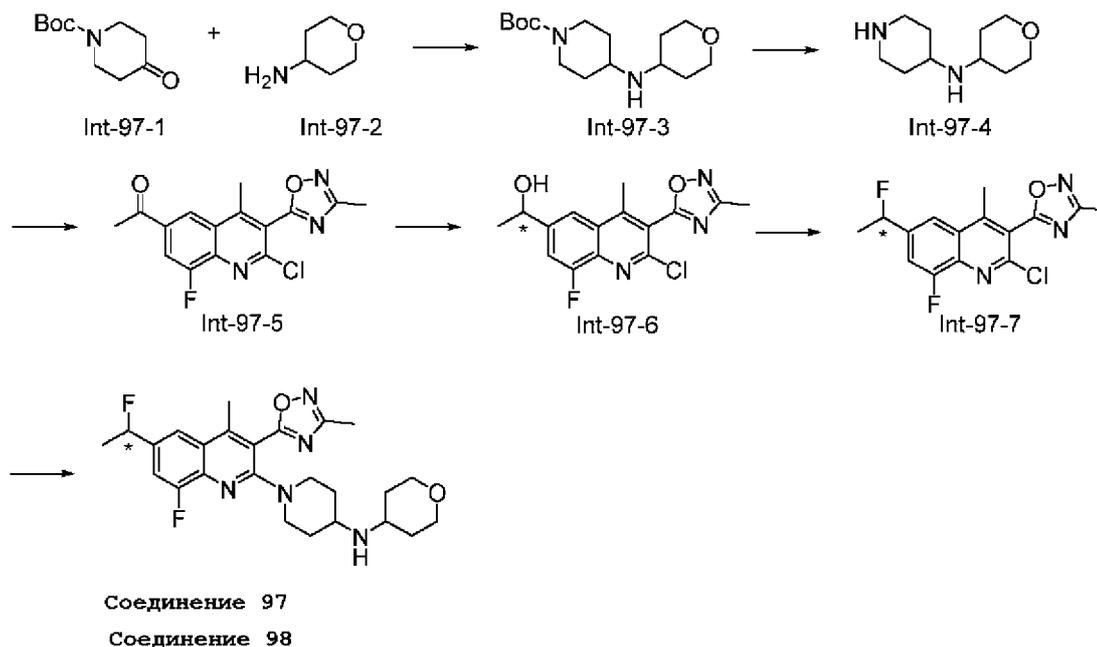
#### Синтез соединения 95

Смесь **Int-94-6** (11 мг, 0,027 ммоль), (R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-амина гидрохлорида (7,4 мг, 0,054 ммоль) и DIPEA (9,4 мкл, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,4 мг, 0,054 ммоль) и AcOH (3 мкл, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **95** в виде белого твердого вещества (6,0 мг, выход 45%). ЖХМС: (M+1) m/z=490.

## Синтез соединения 96

Смесь **Int-94-6** (11 мг, 0,027 ммоль) и (R)-тетрагидрофуран-3-амина (4,7 мг, 0,054 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (11,4 мг, 0,054 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (3 мкл, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **96** в виде не совсем белого твердого вещества (2,0 мг, выход 16%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=476$ .

## Примеры 97–98

Синтез **Int-97-3**

Смесь **Int-97-1** (1,37 г, 6,89 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-амина **Int-97-2** (1,395 г, 13,79 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,92 г, 3,79 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (0,78 мл, 13,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 40$  мл). Объединенную органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=97:3$ ) с получением **Int-97-3** в виде желтого масла (1,716 г, выход 88%). ЖХ-МС:  $(\text{M}+1) m/z=285$ .

Синтез **Int-97-4**

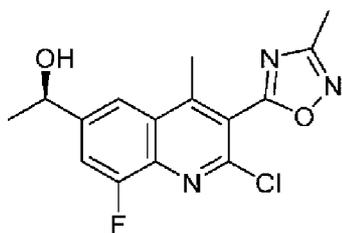
К раствору **Int-97-3** (1,716 г, 6,03 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (9,2 мл, 120,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растворитель и избыток трифторуксусной

кислоты выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между раствором 2М NaOH и EtOAc. Органическую фазу отделяли и водную фазу обратно экстрагировали при помощи EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением **Int-97-4** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,1 г, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=185.

#### Синтез **Int-97-5**

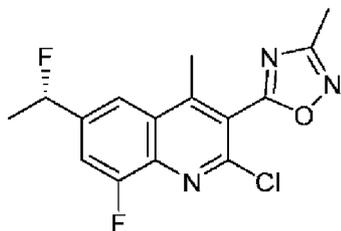
Такой же, как синтез промежуточного соединения Int-94-3, описанный выше для соединений 94-96.

#### Синтез **Int-97-6**



Димер дихлор (*n*-цимол)рутения(II) (0,38 мг, 0,6 мкмоль) и (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамин (0,55 мг, 1,5 мкмоль) суспендировали в воде (0,25 мл). Смесь дегазировали азотом, затем нагревали при 70°C в течение 90 минут в атмосфере азота. Полученной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли кетон **Int-97-5** (40 мг, 0,125 мг), формиат натрия (42,5 мг, 0,625 ммоль) и безводный THF (0,12 мл) и реакционную смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (гексан:EtOAc=70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (33,0 мг, выход 82%, эи не определен). ЖХМС: (M+1) m/z=322, 324.

#### Синтез **Int-97-7**



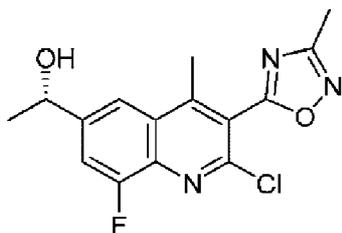
N-(Триметилсилил)морфолин (60 мкл, 0,336 ммоль) добавляли по каплям к раствору DAST (43 мкл, 0,328 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 мл) при -78°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали при -78°C и добавляли по каплям раствор (R)-1-(2-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-6-ил)этан-1-ола **Int-97-6**

(33 мг, 0,10 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем медленно выливали в 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (гексан:EtOAc=80:20) с получением целевого соединения в виде желтого масла (14,6 мг, выход 45%, эи не определен). ЖХМС: (M+1) m/z=324, 326.

#### Синтез соединения 97

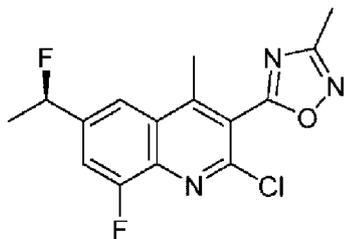
Смесь (S)-5-(2-хлор-8-фтор-6-(1-фторэтил)-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-97-7** (13,8 мг, 0,0426 ммоль), N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин **4** (9 мг, 0,047 ммоль) и DIPEA (8 мкл, 0,047 ммоль) в DMF (0,2 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором и EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором ( $2 \times 5$  мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH=96:4) с получением соединения **97** в виде желтого твердого вещества (5,0 мг, выход 25%, эи не определен). ЖХМС: (M+1) m/z=472.

#### Синтез **Int-97-6**



Димер дихлор (*n*-цимол)рутения(II) (1,13 мг, 1,8 мкмоль) и (1S,2S)-(+)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамин (1,63 мг, 4,4 мкмоль) суспендировали в воде (0,74 мл). Смесь дегазировали азотом, затем нагревали при 70°C в течение 90 минут в атмосфере азота. Полученной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли кетон **Int-97-5** (120 мг, 0,37 ммоль), формиат натрия (125,8 мг, 1,85 ммоль) и безводный THF (0,37 мл) и реакционную смесь дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc=70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (109 мг, выход 91%, эи не определен). ЖХМС: (M+1) m/z=322, 324.

#### Синтез **Int-97-7**

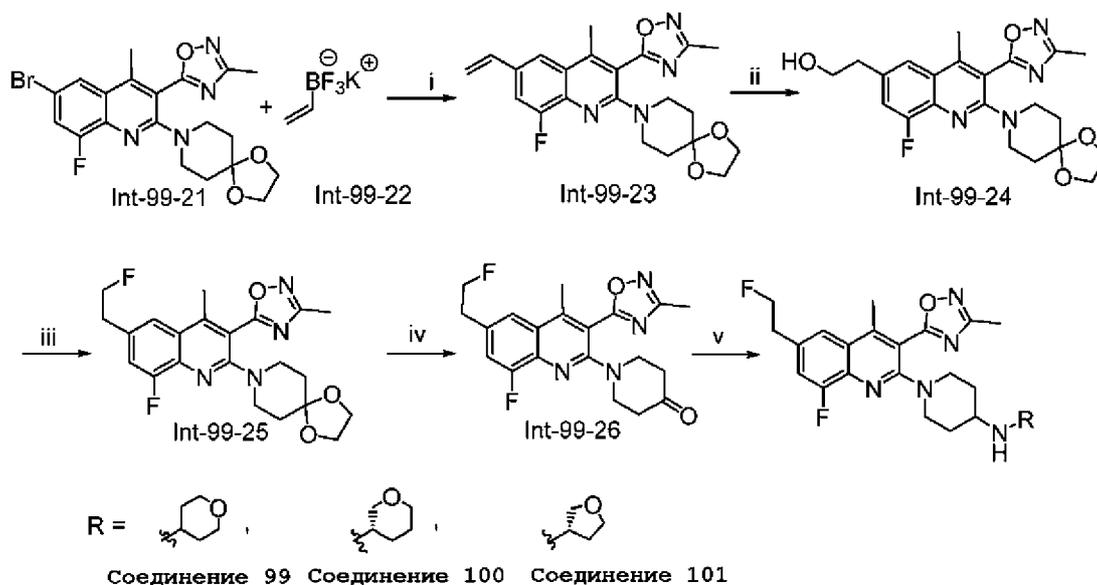


N-(Триметилсилил)морфолин (92 мкл, 0,52 ммоль) добавляли по каплям к раствору DAST (67 мкл, 0,508 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали при  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям раствор (S)-1-(2-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-6-ил)этан-1-ола **Int-97-6** (50 мг, 0,16 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,46 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем медленно выливали в 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали дополнительным количеством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (гексан:EtOAc=80:20) с получением целевого соединения в виде желтого масла (20,5 мг, выход 41%) (эи не определен). ЖХМС: (M+1) m/z=324, 326.

#### Синтез соединения 98

Смесь (R)-5-(2-хлор-8-фтор-6-(1-фторэтил)-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-97-7** (8,0 мг, 0,024 ммоль), N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина **Int-97-4** (6,8 мг, 0,036 ммоль) и DIPEA (6 мкл, 0,036 ммоль) в DMF (0,2 мл) нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором и EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором ( $2 \times 5$  мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH=96:4) с получением соединения **98** в виде желтого твердого вещества (2,6 мг, выход 23%) (эи не определен). ЖХМС: (M+1) m/z=472.

#### Примеры 99–101



Реагенты и условия: i) Int-99-21 (1,0 экв.), Int-99-22 (1,1 экв.),  $\text{PPh}_3$  (0,06 экв.),  $\text{PdCl}_2$  (1/12 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,0 экв.), THF/ $\text{H}_2\text{O}$  85°C, 24ч, 69–72%; ii) Int-99-23 (1,0 экв.),  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$  (2,06 экв.),  $\text{H}_2\text{O}_2$ , NaOH, THF, 50°C, 2 ч, 44–46%; iii) Int-99-24 (1,0 экв.), DAST (1,1 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 2,5 ч; iv) Int-99-25 (1,0 экв.), 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 45°C, 2ч, 54–57% (две стадии); v) Int-99-26 (1,0 экв.), Амин (2,0 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,0 экв.), AcOH (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи.

#### Синтез Int-99-23

Суспензию Int-99-21 (1,0 экв.), винилтрифторбората калия (1,1 экв.),  $\text{PPh}_3$  (0,06 экв.),  $\text{PdCl}_2$  (1/12 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,0 экв.) в THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (9/1) нагревали при 85°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли при помощи EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением Int-99-23 в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: (M+1)  $m/z=411$ .

#### Синтез Int-99-24

Раствор  $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$  (2M, 2,06 экв.) в THF медленно добавляли к раствору Int-99-23 (1,0 экв.) в THF при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Раствор охлаждали до 0°C и гасили 30% водным раствором  $\text{H}_2\text{O}_2$  (7 экв.) и NaOH (1M, 1,4 экв.) и смесь нагревали при 50°C в течение 2ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc). ЖХМС: (M+1)  $m/z=429$ .

#### Синтез Int-99-25

К раствору Int-99-24 (1,0 экв.) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0°C медленно добавляли раствор DAST (1,1 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5ч при 0–5°C. Смесь разбавляли при помощи EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором (2X). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки

(смесь **Int-99-25** и **Int-99-23**). ЖХМС: (M+1) m/z=431.

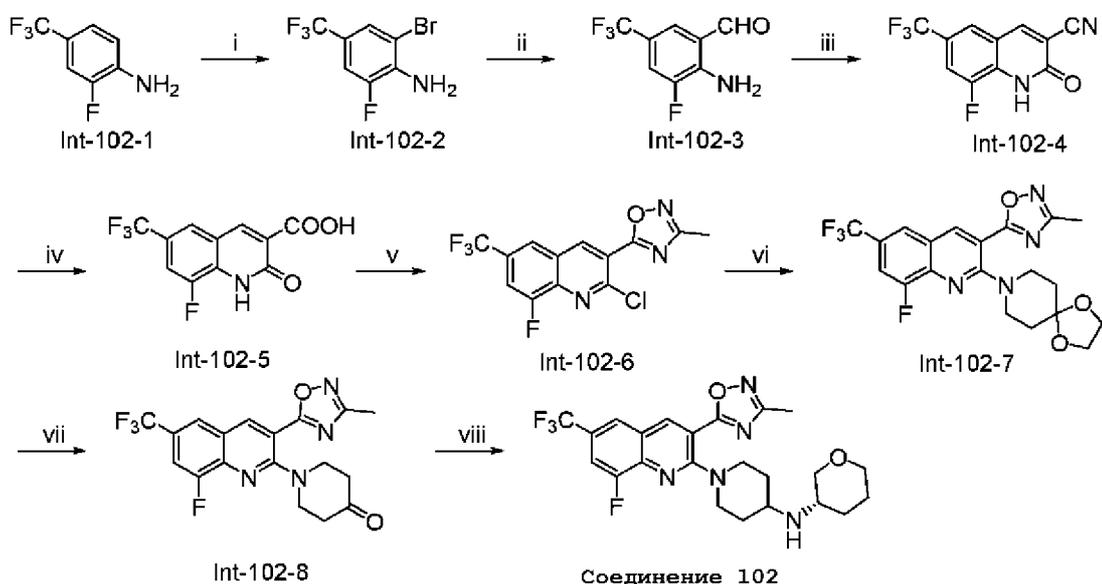
### Синтез **Int-99-26**

Раствор **Int-99-25** и **Int-99-23** в THF/10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaOH и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc и получали кетон **Int-99-26** в виде бледно-желтоватого твердого вещества (выход 54–57% за две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=387.

Синтез соединения 99, соединения 100 и соединения 101

Смесь кетона **Int-99-26** (1,0 экв.), подходящего амина (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.) и AcOH (2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтане перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи ВЭЖХ с получением целевых соединений. Соединение **99** получали в виде не совсем белого твердого вещества с 91–92% выходом (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=472. Соединение **100** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 62–64% (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=472. Соединение **101** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 81–83% (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=458.

### ПРИМЕР 102



Реагенты и условия: i) **Int-102-1** (1,0 экв.), Br<sub>2</sub> (1,2 экв.), Fe (15 моль%), NaHCO<sub>3</sub> (1,0 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50°C, в течение ночи, 88%; ii) **Int-102-2** (1,0 экв.), nBuLi (2,2 экв.), THF, –78°C, 1ч, затем DMF (2,0 экв.), –78°C □ 0°C, 2ч, 11%; iii) **Int-102-3** (1,0 экв.), этилцианоацетат (2,0 экв.), NH<sub>4</sub>OAc (5,0 экв.), 1,4-диоксан, 95°C, в течение ночи, 90%; iv) Конц. HCl, 1,4-диоксан, 100°C, 2ч, 83%; v) **5** (1,0 экв.), POCl<sub>3</sub>, 110°C, 2ч, затем N-гидроксиацетамидин (1,2 экв.), DIPEA (3,0 экв.), 1,4-диоксан, 110°C, 1,5ч, 35%; vi) **Int-102-6** (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), iPrOH,

110°C, в течение ночи, 62%; vii) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 45°C, 2ч, 90%; viii) Int-102-8 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,0 экв.), AcOH (3,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн. темп., в течение ночи, 73%–83%.

#### Синтез Int-102-2

К суспензии анилина Int-102-1 (5,0 г, 27,9 ммоль), порошка железа (0,23 г, 4,2 ммоль, 15 моль%) и NaHCO<sub>3</sub> (2,34 г, 27,9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) добавляли Br<sub>2</sub> (1,73 мл, 33,5 ммоль) по каплям. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 50°C в течение ночи. Смесь распределяли между 2N NaOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением Int-102-2 в виде желтого твердого вещества (6,35 г, выход 88%).

#### Синтез Int-102-3

К раствору Int-102-2 (6,35 г, 24,6 ммоль) в THF (30 мл) добавляли 2,5 М раствор nBuLi в гексане по каплям при –78°C. После перемешивания в течение 1ч при –78°C добавляли DMF (3,8 мл, 49,2 ммоль) при этой же температуре. Температуру повышали до 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 2ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением Int-102-3 в виде желтого твердого вещества (0,56 г, выход 11%).

#### Синтез Int-102-4

Смесь Int-102-3 (560 мг, 2,68 ммоль), этилцианоацетата (605 мг, 5,36 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (1,03 г, 13,4 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали и нагревали при 95°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между H<sub>2</sub>O и EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт Int-102-4, бледно-желтое твердое вещество, использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (620 мг, выход 90%).

#### Синтез Int-102-5

Суспензию соединения Int-102-4 (620 мг, 2,41 ммоль) в конц. HCl (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 100°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл). Осажденный продукт фильтровали и сушили. Продукт Int-102-5, бледно-желтый порошок, использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (550 мг, выход 83%).

#### Синтез Int-102-6

Смесь кислоты Int-102-5 (550 мг, 2,0 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (5 мл) нагревали при 110°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток POCl<sub>3</sub> удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли N-гидроксиацетамидин (178 мг, 2,4 ммоль) и DIPEA (1,04 мл, 6,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 1,5ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на короткой колонке с силикагелем с использованием 15% EtOAc в гексане с получением Int-102-6 в виде бледно-желтого твердого вещества (232

мг, выход 35%).

#### Синтез **Int-102-7**

К раствору **Int-102-6** (184 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 1,1 ммоль) в iPrOH (3 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (0,14 мл, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-102-7** в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 62%). ЖХМС: (M+1) m/z=439.

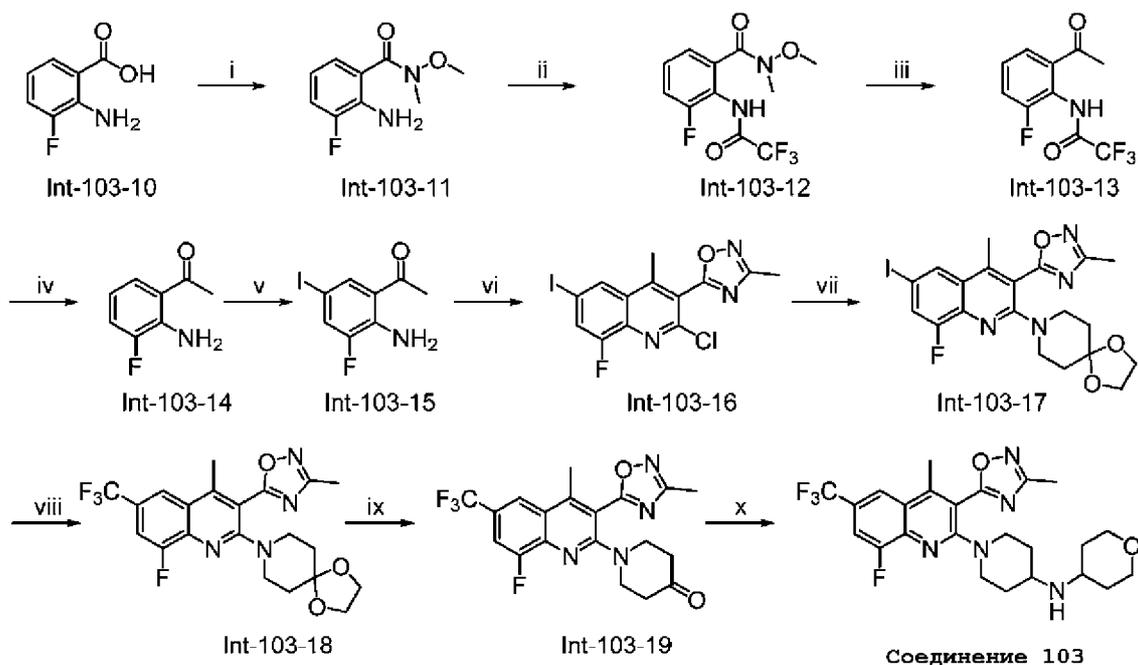
#### Синтез **Int-102-8**

К раствору **Int-102-7** (150 мг, 0,34 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-102-8** в виде желтого масла (128 мг, выход 90%). ЖХМС: (M+1) m/z=395.

#### Синтез соединения 102

Смесь **Int-102-8** (9,0 мг, 0,023 ммоль), (S)-3-аминотетрагидропирана (6,3 мг, 0,046 ммоль) и DIPEA (8 мкл, 0,046 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (14,5 мг, 0,069 ммоль) и AcOH (4 мкл, 0,069 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (10–95% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 12 мин) с получением соединения **102** в виде бледно-желтого твердого вещества (8,0 мг, выход 73%). ЖХМС: (M+1) m/z=480.

#### ПРИМЕР 103



Реагенты и условия: i) Int-103-10 (1,0 экв.), N, O-диметилгидроксиламин HCl (1,8 экв.), EDCI (1,2 экв.), HOBT (1,2 экв.), DIPEA (2,0 экв.), DMF, комн.темп., 18ч, 80%; ii) Int-103-11 (1,0 экв.), (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (1,2 экв.), TEA (1,2 экв.), DCM, 0°C–комн.темп., 5ч, 93%; iii) Int-103-12 (1,0 экв.), MeMgBr (4,0 экв.), THF, комн.темп., 6ч, 76%; iv) Int-103-13 (1,0 экв.), 2N NaOH (1,7 экв.), MeOH, 90°C, 1,5ч, 99%; v) Int-103-14 (1,0 экв.), PuICl<sub>3</sub> (1,0 экв.), MeOH, 100°C, 18ч, 79%; vi) Int-103-15 (1,0 экв.), кислотное производное оксадиазола (1,2 экв.), POCl<sub>3</sub>, 110°C, 1ч; vii) Int-103-16 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,2 экв.), DIPEA (1,2 экв.), EtOH, 120°C, 18ч, 22% за две стадии; viii) Int-103-17 (1,0 экв.), FO<sub>2</sub>SCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (5,0 экв.), CuI (2,0 экв.), DMF, 8%; ix) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 50°C, 1,5ч, количественный выход; x) Int-103-19 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,0 экв.), AcOH (3,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., 18ч, 82%.

#### Синтез Int-103-11

Смесь 2-амино-3-фторбензойной кислоты **10** (10,3 г, 66,4 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина·HCl (11,7 г, 119,5 ммоль), EDCI (15,3 г, 79,7 ммоль), HOBT (12,2 г, 79,7 ммоль) и DIPEA (23 мл, 132,8 ммоль) в DMF (166 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли при помощи EtOAc и промывали последовательно раствором 1N NaOH, 10% водн. HCl и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-103-11** в виде коричневого масла использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (10,48 г, выход 80%).

#### Синтез Int-103-12

К раствору **Int-103-11** (10,48 г, 52,9 ммоль) и TEA (8,8 мл, 63,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл) добавляли (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (8,8 мл, 63,4 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5ч. Смесь затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором.

Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Продукт **Int-103-12** в виде коричневого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (14,47 г, выход 93%). ЖХМС: (M+1) m/z=295.

#### Синтез **Int-103-13**

К раствору **Int-103-12** (14,47 г, 49,2 ммоль) в безводном THF (200 мл) добавляли 3M раствор  $\text{MeMgBr}$  в диэтиловом эфире (66 мл, 196,7 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь затем выливали в колотый лед для гашения реакции и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали 10% водным раствором HCl и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Продукт **Int-103-13** в виде коричневого масла использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (9,36 г, выход 76%).

#### Синтез **Int-103-14**

К раствору **Int-103-13** (9,36 г, 37,5 ммоль) в MeOH (32 мл) добавляли 2N NaOH при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между насыщенным соевым раствором и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Водный слой экстрагировали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Продукт **Int-103-14** в виде темно-коричневого масла использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (5,70 г, выход 99%).

#### Синтез **Int-103-15**

Смесь **Int-103-14** (5,7 г, 37,2 ммоль) и  $\text{RuCl}$  (9,0 г, 37,2 ммоль) в MeOH (125 мл) нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-103-15** в виде желтого твердого вещества (7,91 г, выход 76%). ЖХМС: (M+1) m/z=280.

#### Синтез **Int-103-16**

Смесь **Int-103-15** (2,20 г, 7,9 ммоль), кислотного производного оксадиазола (1,34 г, 9,5 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (10 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли в вакууме. Остаток распределяли между  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток **Int-103-16** использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

#### Синтез **Int-103-17**

К суспензии неочищенного **Int-103-16** (2,70 г, 6,7 ммоль) и DIPEA (1,4 мл, 8,0 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,0 мл, 8,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-103-17** в виде коричневого твердого вещества (0,75 г, выход 22% за две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=511.

Синтез **Int-103-18**

К суспензии **17** (200 мг, 0,39 ммоль) и CuI (148 мг, 0,78 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли метилфторсульфонилдифторацетат (0,24 мл, 1,95 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 80°C в течение 1 часа. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (50–95% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 15 мин) с получением **Int-103-18** в виде оранжевого твердого вещества (14,8 мг, выход 8%). ЖХМС: (M+1) m/z=453.

Синтез **Int-103-19**

К раствору **Int-103-18** (14,8 г, 0,033 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 50°C в течение 1,5ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Кетон **Int-103-19** в виде желтого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (13,3 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=409.

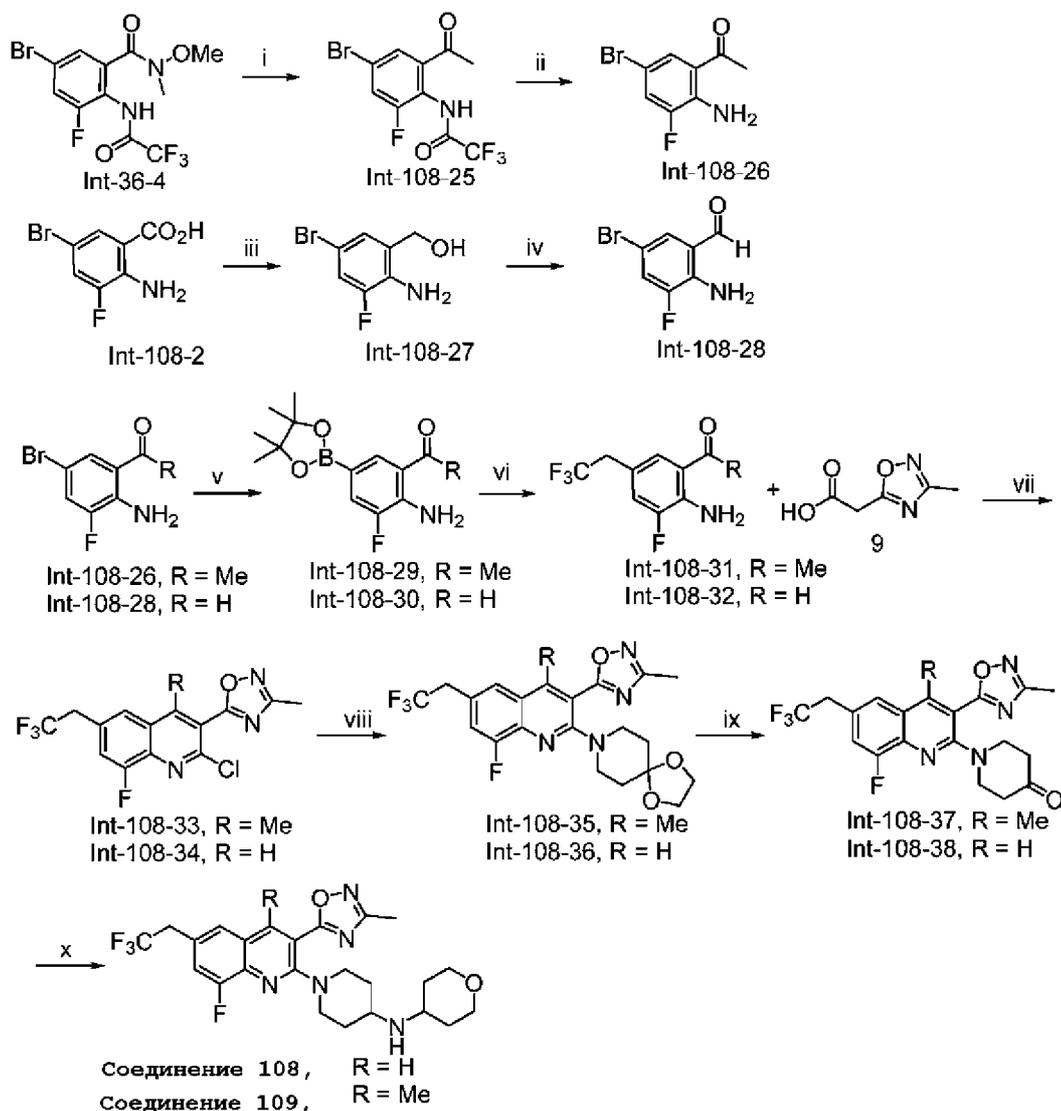
## Синтез соединения 103

Смесь **Int-103-19** (13,3 мг, 0,033 ммоль), 4-аминотетрагидропирана (6,6 мг, 0,066 ммоль) и DIPEA (11 мкл, 0,066 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (20,8 мг, 0,099 ммоль) и AcOH (6 мкл, 0,099 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (10–95% ACN в H<sub>2</sub>O в течение 12 мин) с получением соединения **103** в виде бледно-оранжевого твердого вещества (13,2 мг, выход 82%). ЖХМС: (M+1) m/z=494.

## Примеры 104–107

Соединения 104–107 получали в соответствии с процедурой, раскрытой выше для соединения 103. Соединение **104** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с количественным выходом (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=494. Соединение **105** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с количественным выходом (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=494. Соединение **106** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с 97% выходом (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=480. Соединение **107** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 84% (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=480.

## Примеры 108–109



Реагенты и условия: i) Int-36-4 (1,0 экв.), MeMgBr (4,0 экв.), THF, 0°C до комнатной температуры, 2,5ч, 64–66%; ii) Int-108-25 (1,0 экв.), NaOH (1,7 экв.), MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1, 90°C, 3ч, 90–93%; iii) Int-103-2 (1,0 экв.), BH<sub>3</sub>THF (3,0 экв.), THF, комн.темп., 18ч; iv) 27 (1,0 экв.), MnO<sub>2</sub> (6,0 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн.темп., в течение ночи, 69–71% за две стадии; v) B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1,2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 экв.), KOAc (3,0 экв.), диоксан, 80°C, 18ч, 63–65%; vi) CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I (2,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,1 экв.), XantPhos (0,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 экв.), диоксан, H<sub>2</sub>O (1,8 экв.), 80°C, 18ч; vii) 9 (1,0 экв.), POCl<sub>3</sub>, 110°C, 1,5ч; viii) 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 110°C, в течение ночи; ix) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 45°C, 2ч; x) 4-аминотетрагидропиран (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.), AcOH (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., 18ч.

#### Синтез Int-108-26

К раствору Int-36-4 (1,0 экв.) в THF (200 мл) при 0°C добавляли 1,4 М раствор MeMgBr (4,0 экв.) в THF:толуоле (1:3) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь выливали на лед, подкисляли раствором 2М HCl до pH 2 и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с

получением **25** в виде желтого масла (64–66% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M–1) m/z=325, 327. К раствору **Int–108–25** (1,0 экв.) в MeOH добавляли водный раствор 2 M NaOH (1,7 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и твердое вещество собирали фильтрованием с получением **Int–108–26** в виде желтого твердого вещества (выход 90–93%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=231, 233.

#### Синтез **Int–108–28**

К раствору **Int–108–2** (1,0 экв.) в THF (60 мл) добавляли по каплям раствор  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  комплекса (3,0 экв.) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18ч. Реакцию гасили при помощи MeOH при 0°C, концентрировали, снова суспендировали в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением спирта **Int–108–27**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=219, 221. К раствору спирта **27** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  медленно добавляли активированный  $\text{MnO}_2$  (6,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением альдегида **Int–108–28** в виде желтого твердого вещества (выход 69–71% за две стадии), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+23) m/z=239, 241.

#### Синтез **Int–108–29** и **Int–108–30**

Смесь **Int–108–28** (1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (1,2 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1 экв.) и KOAc (3,0 экв.) в диоксане нагревали при 80°C в течение 18ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением бороната **Int–108–30** в виде не совсем белого твердого вещества (выход 63–65%). ЖХМС: (M+1) m/z=266.

Боронат **Int–108–29** получали с использованием таких же реакционных условий в виде серого твердого вещества с выходом 93–95%. ЖХМС: (M+1) m/z=280.

#### Синтез **Int–108–31** и **Int–108–32**

К суспензии  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,1 экв.), XantPhos (0,2 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,0 экв.) в диоксане в герметично закрываемом флаконе добавляли раствор бороната **Int–108–30** (1,0 экв.) и  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  (2,0 экв.) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты, затем добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1,8 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением **Int–108–32** в виде оранжевого твердого вещества (выход 95–97%). ЖХМС: (M+1) m/z=222.

Кетон **Int–108–31** получали таким же способом в виде бледно-желтого твердого

вещества с выходом 77–79%. ЖХМС: (M+1) m/z=236.

Синтез **Int-108-33** и **Int-108-34**

Смесь альдегида **Int-108-32** (1,0 экв.), кислоты **Int-108-9** (1,0 экв.) и POCl<sub>3</sub> перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. Избыток POCl<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении. Остаток снова суспендировали в насыщенном водном растворе NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением хинолина **Int-108-34** в виде белого твердого вещества (выход 15–17%). ЖХМС: (M+1) m/z=346.

Хинолин **Int-108-33** получали таким же способом в виде бледно-серого твердого вещества с выходом 28–30%. ЖХМС: (M+1) m/z=360

Синтез **Int-108-35** и **Int-108-36**

Смесь **Int-108-34** (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (2,0 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **36** в виде желтого твердого вещества (выход 61–64%). ЖХМС: (M+1) m/z=453.

Кеталь **Int-108-35** получали таким же способом в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 84–86%. ЖХМС: (M+1) m/z=467.

Синтез **Int-108-37** и **Int-108-38**

К раствору кетала **Int-108-36** (1,0 экв.) в THF добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (гексан:EtOAc 7:3) с получением кетона **Int-108-38** в виде желтого твердого вещества (выход 54–56%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=409.

Кетон **Int-108-37** получали таким же способом в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 88–90%. ЖХМС: (M+1) m/z=423

Синтез соединения 108 и соединения 109

Смесь кетона **Int-108-38** (1,0 экв.), 4-аминотetraгидропирана (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.) и AcOH (2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтано перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (EtOAc:PrOH, 95:5) с получением соединения **108** в виде желтого твердого вещества (выход 19–21%). ЖХМС: (M+1) m/z=494.

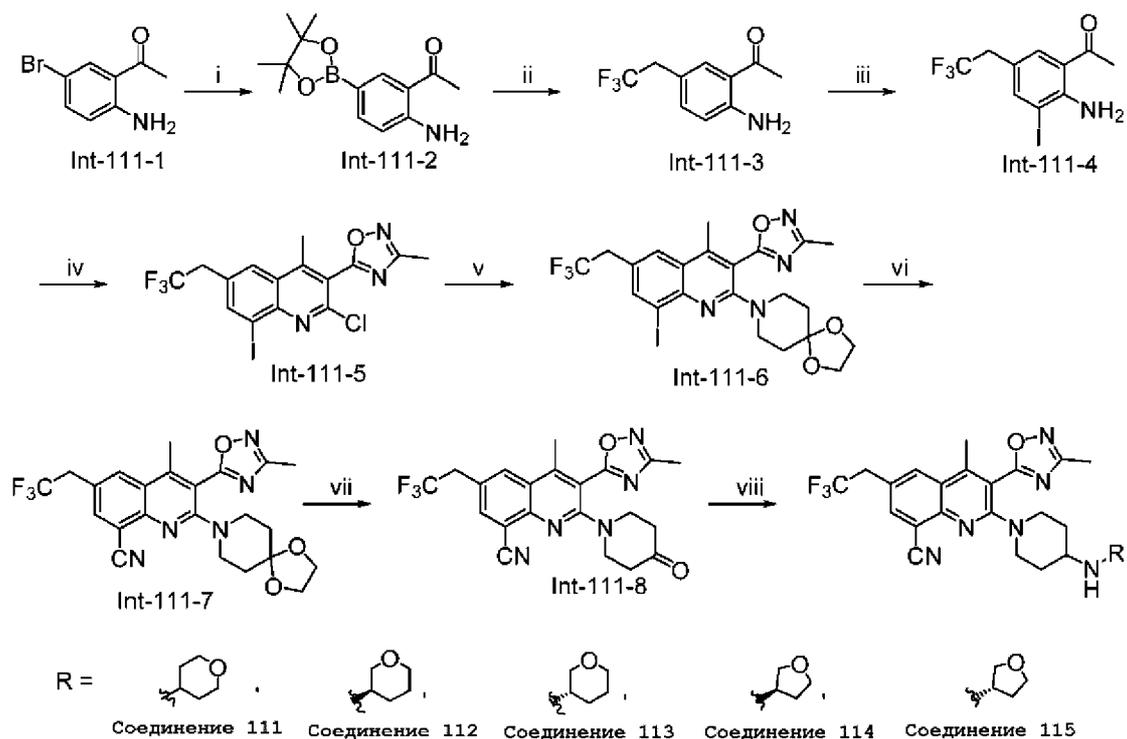
Соединение **109** получали с использованием такой же процедуры в виде желтого твердого вещества с выходом 22–24%. ЖХМС: (M+1) m/z=508.

ПРИМЕР 110

Соединение **110** получали в соответствии с процедурой для соединения 109, исходя из кетона **Int-108-37** и соответствующего амина, в виде бледно-желтого твердого

вещества с выходом 49–51%. ЖХМС: (M+1) m/z=508.

### Примеры 111–115



Реагенты и условия: i) Int–111–1 (1,0 экв.),  $B_2pin_2$  (1,2 экв.),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0,03 экв.), KOAc (3,0 экв.), 1,4–диоксан, 90°C, в течение ночи, 55%; ii) Int–111–2 (1,0 экв.),  $CF_3CH_2I$  (2,0 экв.),  $Pd_2(dba)_2$  (0,1 экв.), XantPhos (0,1 экв.),  $Cs_2CO_3$  (4 экв.),  $H_2O$  (2,0 экв.), 1,4–диоксан, 80°C, в течение ночи, 78%; iii) Int–111–3 (1,0 экв.),  $PuCl$  (1,05 экв.), MeOH, 90°C, в течение ночи, 67%; iv) **4** (1,0 экв.), кислотное производное оксадиазола (1,2 экв.),  $POCl_3$ , 110°C, 1ч; v) Int–111–5 (1,0 экв.), 1,4–диокса–8–азаспиро[4,5]декан (1,2 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 120°C, в течение ночи, 26% (за две стадии); vi) Int–111–6 (1,0 экв.),  $Zn(CN)_2$  (1,0 экв.), Zn (0,1 экв.),  $Pd(PPh_3)_4$  (0,1 экв.), THF/DMF, 80°C, в течение ночи, 84%; vii) 10% водн.  $H_2SO_4$ , THF, 50°C, 2ч, количественный выход; viii) Int–111–8 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.),  $NaBH(OAc)_3$  (3,0 экв.), AcOH (3,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2–дихлорэтан, комн. темп., в течение ночи, 89% □ количественный выход.

#### Синтез Int–111–2

Смесь Int–111–1 (6,42 г, 30,0 ммоль), бис(пинаколато)дибора (9,14 г, 36,0 ммоль), [1,1'–бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)· $CH_2Cl_2$  (0,73 г, 0,9 ммоль) и KOAc (8,82 г, 90,0 ммоль) в 1,4–диоксане (30 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением Int–111–2 в виде бледно–желтого твердого вещества (4,31 г, выход 55%).

#### Синтез Int–111–3

Смесь Int–111–2 (1,70 г, 6,51 ммоль),  $Pd_2(dba)_2$  (0,62 г, 0,65 ммоль), XantPhos (0,38

г, 0,65 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8,50 г, 26,04 ммоль) и  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  (1,3 мл, 13,02 ммоль) в 1,4-диоксане (32 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 мин. К смеси добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,23 мл, 13,02 ммоль) и полученную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи в герметично закрытом сосуде. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-111-3** в виде желтого твердого вещества (1,11 г, выход 78%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=218$ .

#### Синтез **Int-111-4**

Смесь **Int-111-3** (1,11 г, 5,11 ммоль) и  $\text{PuICl}^1$  (1,30 г, 5,36 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-111-4** в виде желтого твердого вещества (1,17 г, выход 67%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=344$ .

#### Синтез **Int-111-5**

Смесь **Int-111-4** (1,17 г, 3,41 ммоль), кислотного производного оксадиазола (0,58 г, 4,09 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (7 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Осажденный неочищенный хлорхинолин **5** фильтровали, промывали при помощи  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт **Int-111-5** использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

#### Синтез **Int-111-6**

К суспензии неочищенного хлорхинолина **Int-111-5** (1,59 г, 3,41 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (1,2 мл, 6,82 ммоль) в  $\text{EtOH}$  добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (4,09 мл, 7,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-111-6** в виде темно-коричневого пенистого вещества (513 мг, выход 26% за две стадии). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=575$ .

#### Синтез **Int-111-7**

Смесь **Int-111-6** (513 мг, 0,89 ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (105 мг, 0,89 ммоль),  $\text{Zn}$  (6 мг, 0,09 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (103 мг, 0,09 ммоль) в  $\text{THF}/\text{DMF}$  (12 мл, 1:1, об/об) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-111-7** в виде желтого твердого вещества (356 мг, выход 84%). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=474$ .

#### Синтез **Int-111-8**

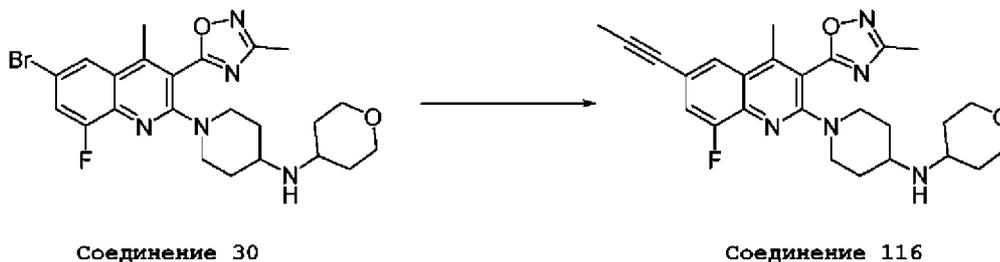
К раствору **Int-111-7** (356 мг, 0,75 ммоль) в  $\text{THF}$  (3 мл) добавляли 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (6 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение

2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $\times 2$ ). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Кетон **Int-111-8** в виде желтого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. (322 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=430.

Синтез соединения 111, соединения 112, соединения 113, соединения 114, соединения 115

Смесь **Int-111-8** (11 мг, 0,026 ммоль), подходящего амина (0,052 ммоль) и DIPEA (9 мкл, 0,052 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (16,3 мг, 0,078 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (5 мкл, 0,078 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи ВЭЖХ (10–95%  $\text{ACN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  в течение 12 мин) с получением указанных в заголовке соединений: Соединение **111**, 11,8 мг, желтое твердое вещество, выход 89%. ЖХМС: (M+1) m/z=515; Соединение **112**, 13,2 мг, желтое твердое вещество, выход 89%. ЖХМС: (M+1) m/z=515; Соединение **113**, 13,2 мг, желтое твердое вещество, выход 89%. ЖХМС: (M+1) m/z=515; Соединение **114**, 12,8 мг, желтое твердое вещество, выход 89%. ЖХМС: (M+1) m/z=501; и Соединение **115**, 12,8 мг, желтое твердое вещество, выход 89%. ЖХМС: (M+1) m/z=501.

Примеры 116–117



Синтез соединения 116

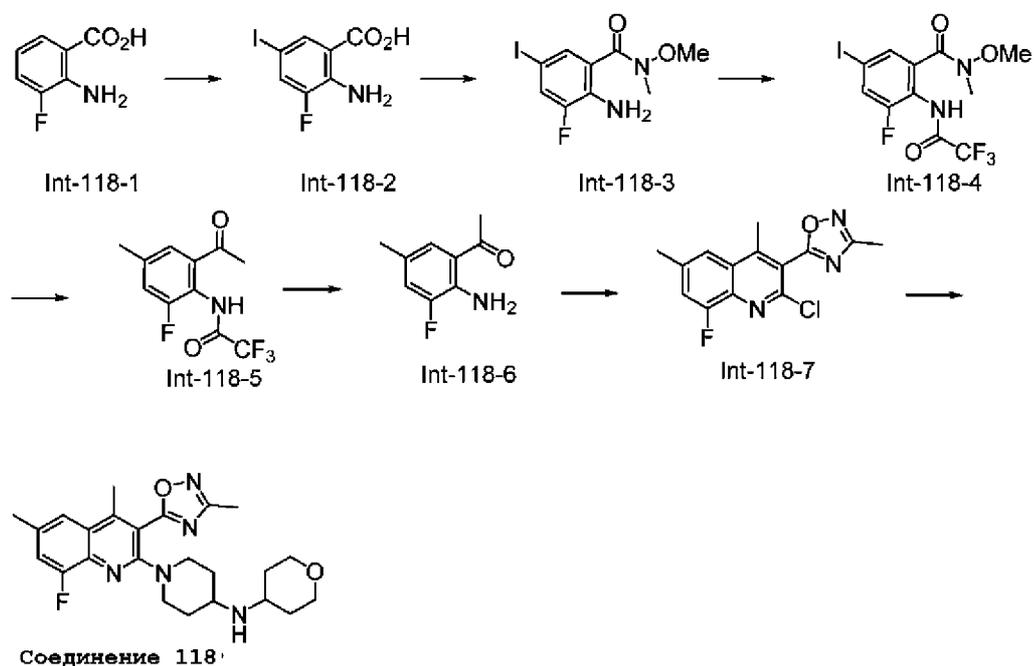
К раствору соединения **30** (30 мг, 0,060 ммоль) и трибутил(проп-1-ин-1-ил)станнана (78 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (3,3 мг, 4,8 мкмоль) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения в атмосфере азота при  $100^\circ\text{C}$  в течение 45 мин. Смесь фильтровали и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **16** (5,0 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (M+1) m/z=464; Время удерживания: 2,50 минут (Метод 1).

Синтез соединения 117

Соединение **117** получали так же, как Соединение 116 за исключением того, что 1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин Соединение 30 заменяли (R)-1-(6-бром-

8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиперидин-4-амином. ЖХМС: (M+1) m/z=464; Время удерживания: 2,55 минут (Метод 1).

### ПРИМЕР 118



Реагенты и условия: i) Int-118-14 (1,0 экв.), NBS (1,0 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн.темп., 18ч, 84–86%; ii) Int-118-15 (1,0 экв.), (MeO)NH(Me).HCl (1,8 экв.), EDCI (1,2 экв.), HOBT (1,2 экв.), DIPEA (2,0 экв.), DMF, комн.темп., 4ч, 84–86%; iii) Int-118-16 (1,0 экв.), (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (1,3 экв.), TEA (1,2 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C до комнатной температуры, в течение ночи, 90–92%; iv) Int-118-17 (1,0 экв.), BEt<sub>3</sub> (3,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,02 экв.), THF, 70°C, 1,5 ч, 45–47%; v) Int-118-18 (1,0 экв.), MeMgBr (5,0 экв.), THF, 0°C до комнатной температуры, 2,5ч, 85–87%; vi) Int-118-19 (1,0 экв.), NaOH (1,7 экв.), MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1, 90°C, 3ч, 80–82%; vii) Int-118-20 (1,0 экв.), 8 (2,0 экв.), p-TsOH (кат.), 150°C, 2ч, 19–21%; viii) 21, POCl<sub>3</sub>, 110°C, 2ч, 97–98%; ix) Int-118-22 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 110°C, в течение ночи, 73–75%; x) 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 45°C, 2ч, 83–85%; xi) Int-118-24 (1,0 экв.), 4-аминотетрагидропиран (1,5 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.), AcOH (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи, 89–90%.

### Синтез Int-118-2

К суспензии 2-амино-3-фторбензойной кислоты **Int-118-1** (15,0 г, 96,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл) добавляли N-иодсукцинимид (17,2 г, 96,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт фильтровали, промывали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и сушили при пониженном давлении с получением **Int-118-2** в виде бледно-коричневого твердого вещества (24,7 г, выход 91%).

### Синтез Int-118-3

Смесь **Int-118-2** (6,2 г, 22,06 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина·HCl (3,9 г,

39,71 ммоль), EDCI (5,1 г, 26,47 ммоль), HOBT (4,1 г, 26,47 ммоль) и DIPEA (7,7 мл, 44,12 ммоль) в DMF (110 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли при помощи EtOAc и последовательно промывали 1N раствором NaOH, 10% водн. HCl и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-118-3** в виде коричневого масла использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (6,9 г, выход 96%).

#### Синтез **Int-118-4**

К раствору **Int-118-3** (6,9 г, 21,3 ммоль) и TEA (3,6 мл, 25,6 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 мл) добавляли (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (3,9 мл, 27,7 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-118-4** в виде темно-коричневого масла использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (8,8 г, выход 98%). ЖХМС: (M+1) m/z=421.

#### Синтез **Int-118-5**

К раствору **Int-118-4** (4,47 г, 10,6 ммоль) в безводном THF (100 мл) добавляли 1,4M раствор MeMgBr в диэтиловом эфире (42 мл, 59,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18ч. Смесь затем выливали в колотый лед для гашения реакции и экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали 10% водным раствором HCl и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-118-5** в виде темно-оранжевого масла использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (1,68 г, выход 60%).

#### Синтез **Int-118-6**

К раствору **Int-118-5** (1,22 г, 4,63 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли 2N NaOH (4 мл) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 90°C в течение 1,5ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным соевым раствором. Водный слой экстрагировали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-118-6** в виде желтого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (0,73 г, выход 94%).

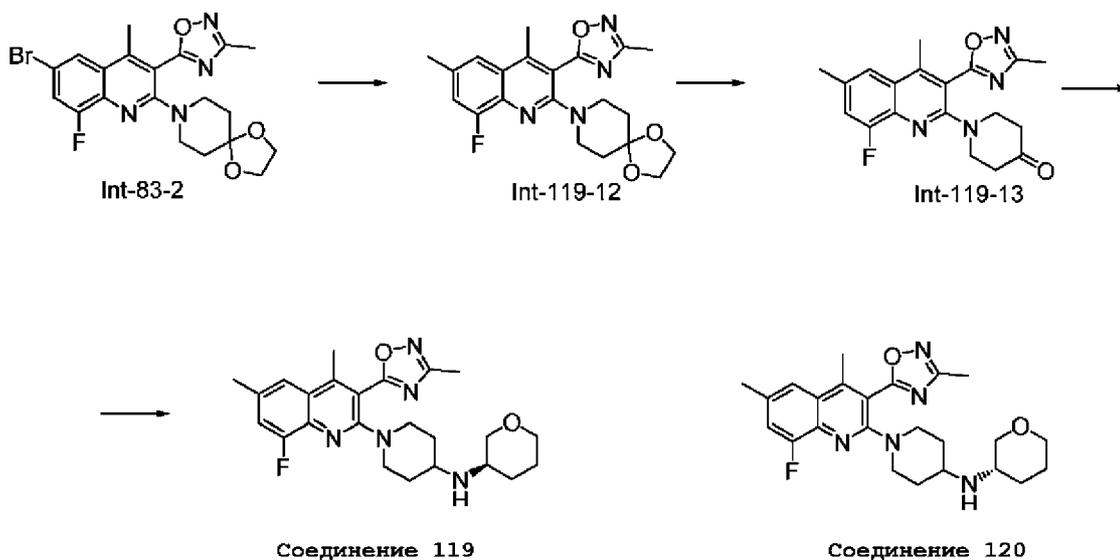
#### Синтез **Int-118-7**

Смесь **Int-118-6** (371 мг, 2,22 ммоль), кислотного производного оксадиазола (380 мг, 2,67 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (4,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток POCl<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением соединения **Int-118-7** в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,25 г, выход 39%). ЖХМС: (M+1) m/z=292.

## Синтез соединения 118

Смесь **Int-118-7** (30 мг, 0,103 ммоль), амина (127 мг, 0,309 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (18 мкл, 0,103 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали при 150°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **118** в виде бледно-желтого твердого вещества (23 мг, выход 51%). ЖХМС: (M+1) m/z=440.

## Примеры 119–120

Синтез **Int-119-12**

К суспензии 8-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (**Int-83-2**, 100 мг, 0,22 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорида (14 мг, 18 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли диметилцинк (10% масс. в гексане, 0,50 мл) и реакцию перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакцию гасили метанолом и раствором лимонной кислоты (5% водн.) и экстрагировали этилацетатом два раза. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 8-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (**Int-119-12**) в виде желтого твердого вещества (42 мг, выход 49%). ЖХМС (ESI): m/z 399 (M+H); Время удерживания: 3,05 минут (Метод 1).

Синтез **Int-119-13**

**Int-119-13** синтезировали с использованием общей процедуры, используемой для получения 1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-она (**Int-30-11f**), заменяя 8-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (**Int-1-1d**) 8-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-1,4-диокса-8-

азаспиро[4,5]деканом (**Int-119-12**). ЖХМС (ESI):  $m/z$  355 (M+H); Время удерживания: 2,60 минут (Метод 1).

#### Синтез соединения 119

Использовали такую же процедуру, как для получения (R)-1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиперидин-4-амин (Соединение **31**), заменяя 1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-он (**Int-30-11f**) 1-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)пиперидин-4-оном (**Int-119-13**) с получением соединения **119**. ЖХМС (ESI):  $m/z$  440 (M+H); Время удерживания: 2,41 минут (Метод 1).

#### Синтез соединения 120

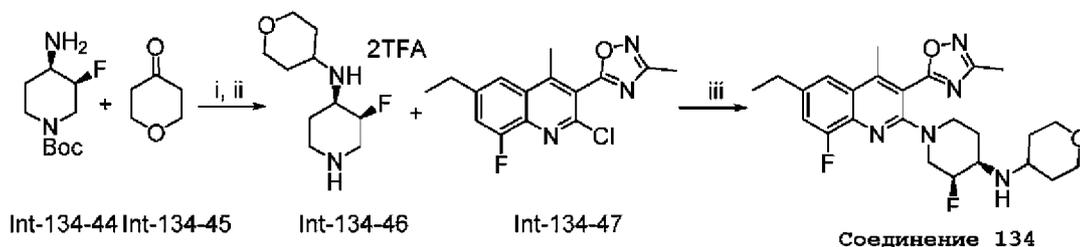
Использовали такую же процедуру, как для получения Соединения **119**, заменяя (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорид (2,0 экв.) (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлоридом (2,0 экв.) с получением соединения **120**. ЖХМС (ESI):  $m/z$  440 (M+H); Время удерживания: 2,44 минут (Метод 1).

#### Примеры 121-133

Соединения **121-128** получали способом, раскрытым ниже для соединений 134-137, используя амин с подходящей стереохимией и подходящий кетон.

Соединения **129-133** получали способом, раскрытым ниже для соединений 147-152, или способом, описанным выше для соединений 67-71.

#### Примеры 134-137



Реагенты и условия: i) **Int-134-44** (1,0 экв.), **Int-134-45** (2,0 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,0 экв.),  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи; ii) TFA (10 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн.темп., 2ч; iii) **Int-134-46** (2,0 экв.), **Int-134-47** (1,0 экв.), DIPEA (4,0 экв.), EtOH,  $110^\circ\text{C}$ , в течение ночи, 65-68% (3 стадии).

#### Синтез **Int-134-46**

Смесь **Int-134-44** (1,0 экв.), **Int-134-45** (2,0 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,0 экв.) и  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.) в DCE перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и продукт экстрагировали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=303$ . Смесь предыдущего продукта и TFA (10,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивали при комнатной температуре в течение 2ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=203$ .

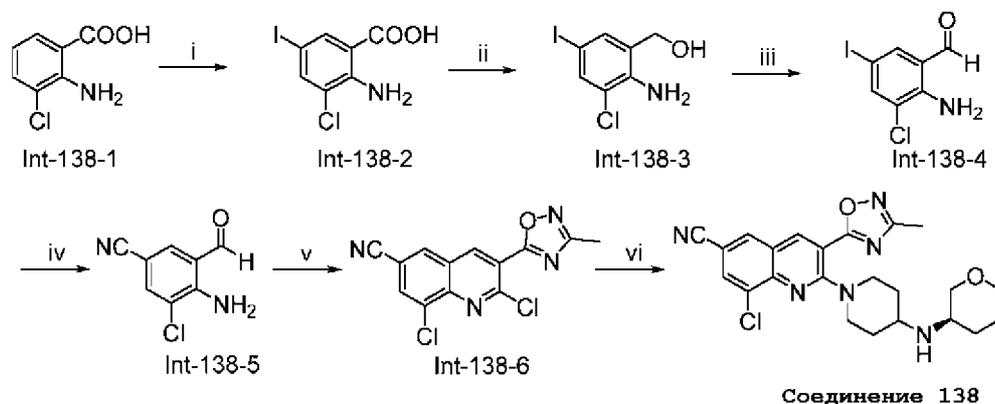
## Синтез соединения 134

Смесь **Int-134-46** (2,0 экв.), **Int-134-47** (1,0 экв.) и DIPEA (4,0 экв.) в EtOH нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=96:4) с получением соединения **134** с 65–68% выходом (3 стадии).

## Синтез соединения 135, соединения 136 и соединения 137

Соединение 135, соединение 136 и соединение 137 получали таким же способом, как соединение 134, заменяя исходное вещество **Int-134-44** подходящими стереоизомерами. Соединение **135**, бледно-серое твердое вещество; Соединение **136**, бледно-желтое твердое вещество, Соединение **137**, бледно-серое твердое вещество.

## ПРИМЕР 138



Реагенты и условия: i) **Int-138-1** (1,0 экв.), NIS (1,0 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн.темп., бч, 76%; ii) **Int-138-2** (1,0 экв.), ВН<sub>3</sub>-ТНФ (5,0 экв.), ТНФ, комн.темп., бч, количественный выход; iii) **Int-138-3** (1,0 экв.), MnO<sub>2</sub> (6,0 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн.темп., в течение ночи, количественный выход; iv) **Int-138-4** (1,0 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (1,0 экв.), Zn (0,1 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 экв.), DMF, 80°C, в течение ночи, 42%; v) **Int-138-5** (1,0 экв.), кислотное производное оксадиазола (1,2 экв.), POCl<sub>3</sub>, 110°C, 1ч, 92%; vi) **Int-138-6** (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), CH<sub>3</sub>CN, 120°C, в течение ночи, 17%.

Синтез **Int-138-2**

К суспензии 2-амино-3-хлорбензойной кислоты **Int-138-1** (17,16 г, 100 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл) добавляли N-иодсукцинимид (17,80 г, 100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение бч. Продукт фильтровали, промывали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и сушили при пониженном давлении. Продукт **Int-138-2** в виде не совсем белого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (22,61 г, выход 76%). ЖХМС: (M-1) m/z=296.

Синтез **Int-138-3**

К суспензии **Int-138-2** (22,61 г, 76,0 ммоль) в THF (100 мл) добавляли раствор ВН<sub>3</sub>·ТНФ комплекса (1М в ТНФ, 380 мл, 380 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение бч. Реакцию гасили медленным добавлением MeOH при 0°C и смесь концентрировали досуха. Продукт **Int-138-3** в виде

розового твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (21,54 г, количественный выход). ЖХМС: (M-1) m/z=282.

#### Синтез **Int-138-4**

Смесь **Int-138-3** (21,54 г, 76,0 ммоль) и активированного MnO<sub>2</sub> (40,0 г, 456,0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Целит с получением **Int-138-4** в виде желтого твердого вещества (21,39 г, количественный выход).

#### Синтез **Int-138-5**

Смесь **Int-138-4** (9,95 г, 35,35 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (4,15 г, 35,35 ммоль), Zn порошка (0,23 г, 3,54 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,04 г, 1,77 ммоль) в DMF (70 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением **Int-138-5** в виде бледно-желтого твердого вещества (2,68 г, выход 42%). ЖХМС: (M+1) m/z=181.

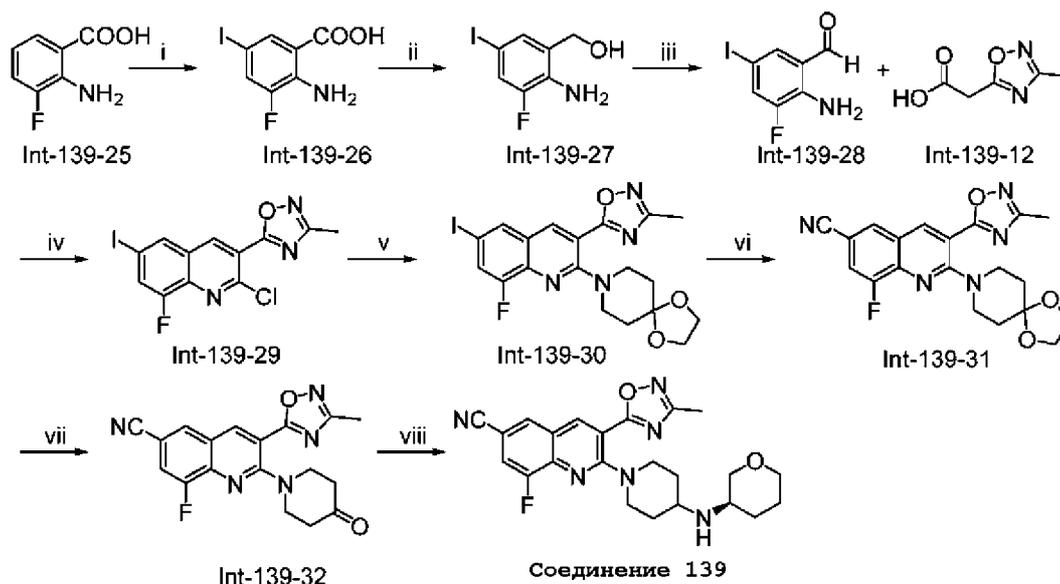
#### Синтез **Int-138-6**

Смесь **Int-138-5** (180 мг, 1,00 ммоль), кислотного производного оксадиазола (175 мг, 1,23 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток POCl<sub>3</sub> удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли H<sub>2</sub>O добавляли при 0°C. Смесь распределяли между EtOAc и насыщенным соевым раствором. Водный слой отделяли и экстрагировали при помощи EtOAc (×2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт **Int-138-6** в виде коричневого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки (281 мг, выход 92%).

#### Синтез соединения 138

Смесь **Int-138-6** (17 мг, 0,056 ммоль), амина (33 мг, 0,112 ммоль) и DIPEA (19 мкл, 0,112 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5 до 90:10) с получением соединения **138** в виде желтого масла (4,3 мг, выход 17%). ЖХМС: (M+1) m/z=453.

#### ПРИМЕР 139



### Синтез Int-139-28

К суспензии 2-амино-3-фторбензойной кислоты **25** (15,0 г, 96,7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) добавляли N-иодсукцинимид (17,2 г, 96,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт фильтровали, промывали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и сушили при пониженном давлении с получением иодбензойной кислоты **26** в виде не совсем белого твердого вещества. К раствору Int-139-Int-139-26 (22,48 г, 80,0 ммоль) в THF (200 мл) добавляли по каплям раствор  $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$  комплекса (1M в THF, 400 мл, 400 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили медленным добавлением MeOH при  $0^\circ\text{C}$ . После удаления растворителя выпариванием досуха неочищенный спирт Int-139-Int-139-27 растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) и добавляли активированный  $\text{MnO}_2$  (41,7 г, 480 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали на короткой колонке с силикагелем (гексан:EtOAc, 1:1) с получением альдегида Int-139-Int-139-28 в виде желтого твердого вещества (11,4 г, выход 45% за три стадии). ЖХМС: (M-1)  $m/z=264$ .

### Синтез Int-139-Int-139-30

Смесь альдегида Int-139-Int-139-28 (5,74 г, 21,6 ммоль), кислотного производного оксадиазола Int-139-Int-139-12 (3,69 г, 26,0 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (22 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. К этому остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Неочищенный хлорид **29** фильтровали, промывали при помощи  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении. К суспензии **29** в EtOH (100 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (5,5 мл, 43,2 ммоль) и DIPEA (7,5 мл, 43,2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением хинолина Int-139-Int-139-30 в виде желтого масла (2,50 г, выход 23% за две

стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=497.

#### Синтез Int-139-31

Смесь **Int-139-30** (2,50 г, 5,04 ммоль),  $Zn(CN)_2$  (0,59 г, 5,04 ммоль), Zn порошка (33 мг, 0,50 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (0,58 г, 0,50 ммоль) в THF/DMF (50 мл, 1:1 (об/об)) нагревали при 80°C в течение 5ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением цианохинолина **Int-139-31** в виде желтого масла (0,93 г, выход 47%). ЖХМС: (M+1) m/z=396.

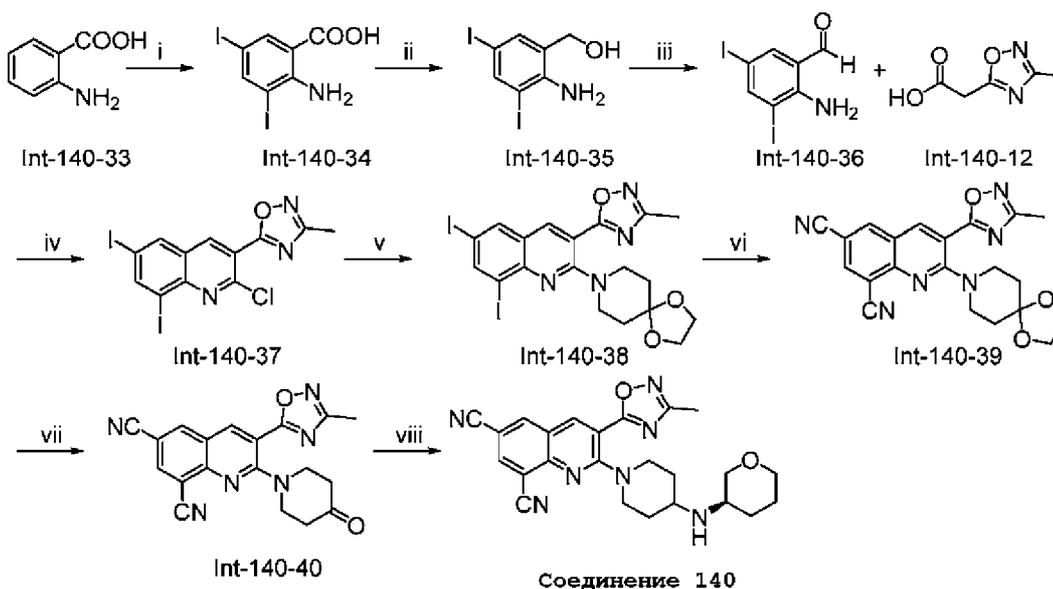
#### Синтез Int-139-32

К раствору **Int-139-31** (0,47 г, 1,19 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 10% водн.  $H_2SO_4$  (12 мл, об/об). Смесь перемешивали при 45°C в течение 4ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $Na_2CO_3$  и экстрагировали при помощи EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением кетона **Int-139-Int-139-32** в виде желтого твердого вещества (308 мг, выход 74%). ЖХМС: (M+1) m/z=352.

#### Синтез соединения 139

Смесь кетона **Int-139-32** (15,8 мг, 0,045 ммоль), (S)-3-аминотетрагидропиран гидрохлорида (12,4 мг, 0,09 ммоль) и DIPEA (16 мкл, 0,08 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (28,6 мг, 0,135 ммоль) и AcOH (8 мкл, 0,135 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $CH_2Cl_2:MeOH=95:5$ ) с получением соединения **139** в виде желтого масла (18,1 мг, выход 92%). ЖХМС: (M+1) m/z=437.

#### ПРИМЕР 140



Синтез **Int-140-36**

К суспензии 2-аминобензойной кислоты **33** (6,6 г, 48,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) добавляли N-иодсукцинимид (17,1 г, 96,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт фильтровали, промывали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и сушили при пониженном давлении с получением иодбензойной кислоты **Int-140-34** в виде не совсем белого твердого вещества. К раствору **Int-140-34** (12,53 г, 32,2 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям раствор  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  комплекса (1M в THF, 161 мл, 161 ммоль) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили медленным добавлением MeOH при 0°C. После удаления растворителя выпариванием досуха неочищенный спирт **Int-140-35** растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и добавляли активированный  $\text{MnO}_2$  (16,8 г, 193,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали на короткой колонке с силикагелем с получением альдегида **Int-140-36** в виде желтого твердого вещества (5,83 г, выход 32% за три стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=374.

Синтез **Int-140-38**

Смесь альдегида **Int-140-36** (4,81 г, 12,9 ммоль), кислотного производного оксадиазола **12** (3,69 г, 15,5 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (13 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. К этому остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Неочищенный хлорид **Int-140-37** фильтровали, промывали при помощи  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении. К суспензии **Int-140-37** в EtOH (65 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (3,3 мл, 25,8 ммоль) и DIPEA (4,5 мл, 25,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением хинолина **Int-140-38** в виде желтого масла (1,56 г, выход 20% за две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=605.

Синтез **Int-140-39**

Смесь **Int-140-38** (1,56 г, 2,58 ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,61 г, 5,16 ммоль), Zn порошка (34 мг, 0,52 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,60 г, 0,52 ммоль) в THF/DMF (30 мл, 1:1 (об/об)) нагревали при 80°C в течение 5ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/EtOAc) с получением цианохинолина **Int-140-39** в виде желтого масла (0,62 г, выход 60%). ЖХМС: (M+1) m/z=403.

Синтез **Int-140-40**

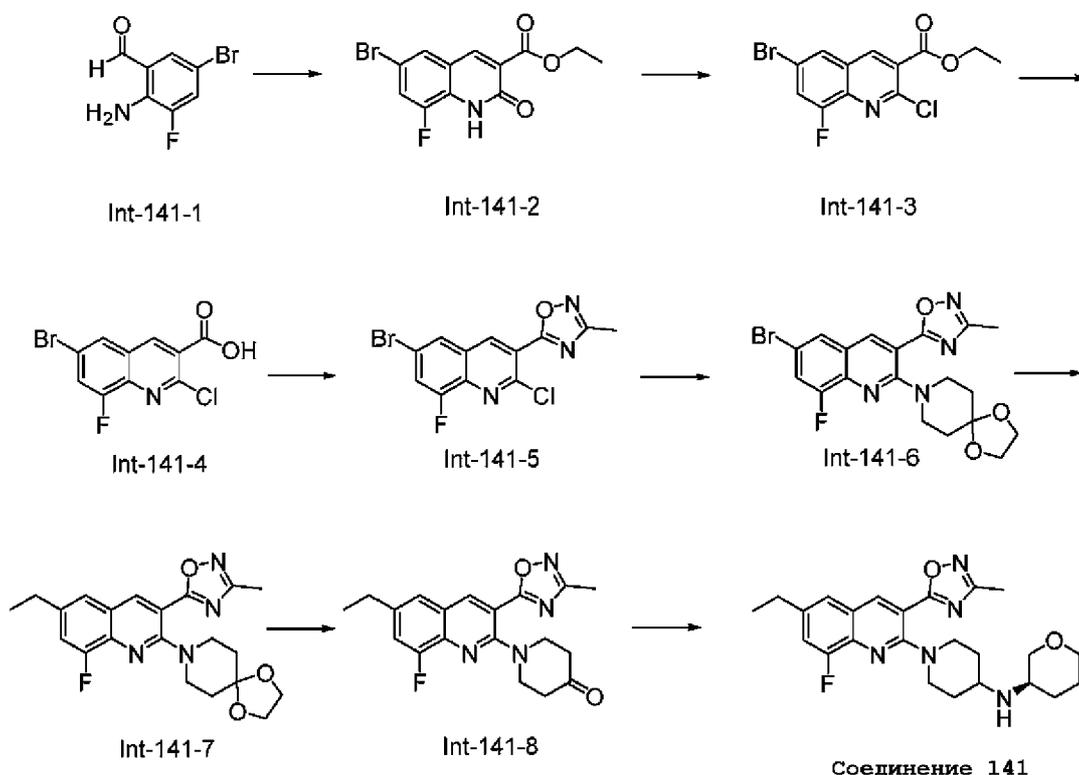
К раствору **Int-140-39** (0,57 г, 1,42 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (12 мл, об/об). Смесь перемешивали при 45°C в течение 4ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Кетон **Int-140-40** в виде оранжевого твердого вещества использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. (513 мг,

количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=359.

#### Синтез соединения 140

Смесь кетона **Int-140-40** (13,0 мг, 0,036 ммоль), (S)-3-аминотетрагидропиран гидрохлорида (10,0 мг, 0,072 ммоль) и DIPEA (13 мкл, 0,072 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (23,0 мг, 0,108 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (6 мкл, 0,108 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ ) с получением соединения **140** в виде желтого масла (14,1 мг, выход 88%). ЖХМС: (M+1) m/z=444.

#### ПРИМЕР 141



#### Синтез **Int-141-2**

К раствору **Int-141-1** (2,04 г, 9,38 ммоль) в EtOH (14 мл) добавляли диэтилмалонат (1,99 мл, 13,1 ммоль) и каталитическое количество пиперидина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывая при помощи EtOH, с получением **Int-141-2** в виде белого твердого вещества (2,6 г, выход 88%). ЖХМС: (M-1) m/z=313.

#### Синтез **Int-141-3**

Смесь **Int-141-2** (806 мг, 2,56 ммоль) и оксихлорида фосфора(V) (5 мл) нагревали при 110°C в течение 1 ч. Оксихлорид фосфора(V) удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и осадок собирали вакуумной фильтрацией с получением **Int-**

**141–3** в виде белого твердого вещества (850 мг, количественный выход).

#### Синтез **Int–141–4**

К раствору **Int–141–3** (720 мг, 2,16 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли NaOH (519 мг, 13,0 ммоль) и воду (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли смолу Amberlite IRN77 и MeOH (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем смолу отфильтровывали. Фильтрат концентрировали досуха с получением **Int–141–4** в виде не совсем белого твердого вещества (660 мг, количественный выход). ЖХМС: (M–1) m/z=303.

#### Синтез **Int–141–5**

Смесь **Int–141–4** (660 мг, 2,16 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и N, N–диметилформамиде (0,2 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (2M в дихлорметане, 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (4 мл) и N, N–диметилформамиде (4 мл), затем обрабатывали N–гидроксиацетамидом (160 мг, 2,16 ммоль) и DIPEA (1,13 мл, 6,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Дихлорметан удаляли в вакууме. К остатку добавляли EtOAc и воду. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором (3×20 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха, затем очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc=92:8) с получением **Int–141–5** в виде желтого твердого вещества (178 мг, выход 24%). ЖХМС: (M+1) m/z=342, 344.

#### Синтез **Int–141–6**

Смесь **Int–141–5** (150 мг, 0,44 ммоль), 1,4–диокса–8–азаспиро[4,5]декана (0,11 мл, 0,88 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,88 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 50 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc=92:8) с получением **Int–141–6** в виде желтого твердого вещества (190 мг, выход 96%). ЖХМС: (M+1) m/z=449, 451.

#### Синтез **Int–141–7**

Смесь **Int–141–6** (190 мг, 0,42 ммоль), триэтилборана (1M в THF, 0,85 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 мг, 0,85 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 мг, 0,041 ммоль) в DMF (2 мл) дегазировали азотом и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали на целите и продукт распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт очищали колоночной хроматографией с получением **Int–141–7** в виде желтого твердого вещества (45 мг, выход 27%). ЖХМС: (M+1) m/z=399.

#### Синтез **Int–141–8**

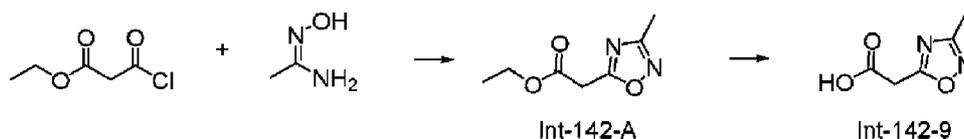
К соединению **Int–141–7** (34 мг, 0,084 ммоль) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,28 мл)

при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 45°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением **Int-141-8** в виде желтого твердого вещества (29 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=355.

#### Синтез соединения 141

Смесь **Int-141-8** (30 мг, 0,084 ммоль), (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорида (15 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (20 мкл, 0,11 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (27 мг, 0,13 ммоль) и AcOH (7 мкл, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=95:5) с получением соединения **141** в виде желтого твердого вещества (32 мг, выход 87%). ЖХМС: (M+1) m/z=440.

#### Примеры 142–146

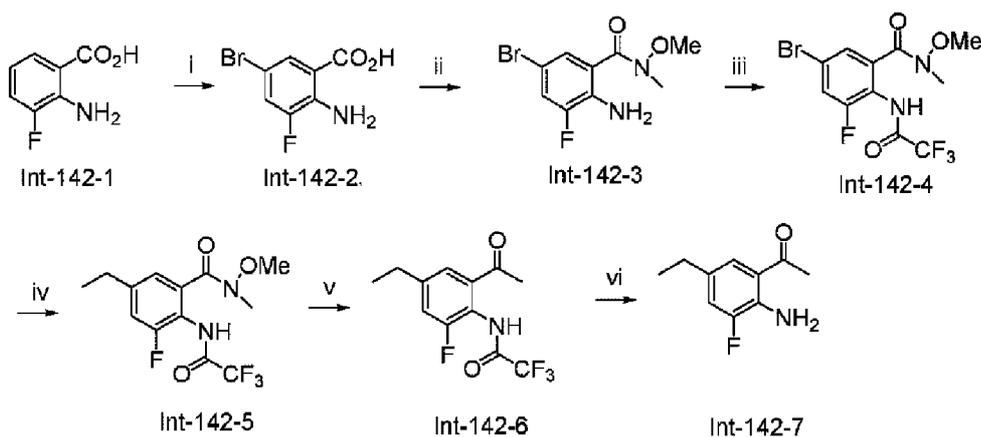


#### Синтез **Int-142-A**

К суспензии N-гидроксиацетамида (29 г, 0,39 моль) и DIPEA (102 мл, 0,58 моль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли по каплям этилмалонилхлорид (50 мл, 0,39 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем нагревали при 100°C в течение 3ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между насыщенным соевым раствором и простым эфиром. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали на короткой колонке с силикагелем, элюируя смесью 20% EtOAc в гексане, с получением **Int-142-A** в виде светло-коричневой жидкости (40,28 г, выход 61%).

#### Синтез **Int-142-9**

К раствору сложного эфира оксадиазола **Int-142-A** (10,0 г, 58,9 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 2M водн. NaOH (59 мл) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли смолу Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>) для доведения pH до pH 4. Смолу удаляли фильтрованием и промывали при помощи H<sub>2</sub>O. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакууме с получением **Int-142-9** и использовали на следующей стадии без очистки.



### Синтез Int-142-2

К суспензии 2-амино-3-фторбензойной кислоты **1** (20,0 г, 129 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) добавляли N-бромсукцинимид (22,9 г, 129 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукт собирали вакуумной фильтрацией с получением 2-амино-5-бром-3-фторбензойной кислоты **Int-142-2** в виде не совсем белого твердого вещества (27 г, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1)  $m/z=232, 234$ .

### Синтез Int-142-3

Смесь **Int-142-2** (8,5 г, 36,3 ммоль), N, O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (6,4 г, 65,3 ммоль), DIPEA (12,6 мл), EDCI (8,4 г, 43,6 ммоль) и HOBT (6,7 г, 43,6 ммоль) в DMF (90 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4ч. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и промывали последовательно 1M NaOH, 1M HCl и насыщенным соевым раствором с получением **Int-142-3** в виде коричневого масла (8,6 г, выход 85%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=277, 279$ .

### Синтез Int-142-4

К раствору **Int-142-3** (8,6 г, 31 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли TEA (5,2 мл, 37 ммоль) с последующим добавлением по каплям трифторуксусного ангидрида (5,6 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и органическую фазу отделяли и промывали водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением **Int-142-4** в виде желтого твердого вещества (9,4 г, выход 80%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=373, 375$ .

### Синтез Int-142-5

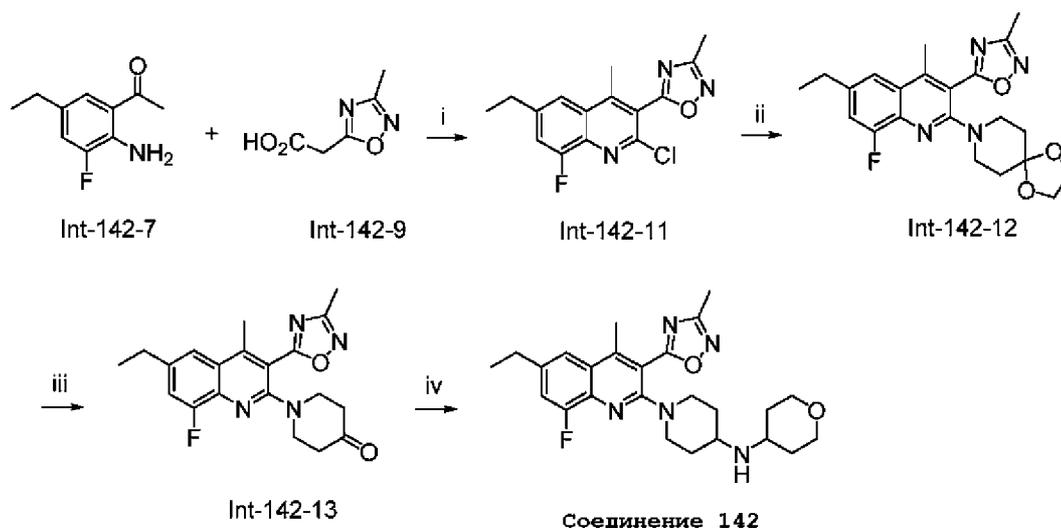
К суспензии **Int-142-4** (4,3 г, 11,5 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11,0 г, 34,6 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (170 мг, 0,23 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 1M раствор  $\text{BEt}_3$  в THF (34,6 мл, 34,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением **Int-142-5** в виде желтого

твердого вещества (2,5 г, выход 54%). ЖХМС: (M+1) m/z=323.

#### Синтез **Int-142-6**

К раствору **Int-142-5** (2,0 г, 6,2 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли 1,4 М раствор MeMgBr в THF:толуоле (22 мл, 31 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь выливали на лед, подкисляли до pH=2 раствором 2M HCl и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением **Int-142-6** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=276.

#### Синтез **Int-142-7**



К раствору **Int-142-6** (2,0 г, 7,2 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли водный раствор 2 М NaOH (6 мл), реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 ч. Добавляли воду и твердое вещество собирали фильтрованием с получением **Int-142-7** в виде желтого твердого вещества (1,2 г, выход 92%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=182.

#### Синтез **Int-142-11**

Смесь кетона **Int-142-7** (250 мг, 1,38 ммоль), 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)уксусной кислоты **9** (235 мг, 1,65 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (2,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Избыток POCl<sub>3</sub> удаляли в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением 2-хлорхинолина **Int-142-11** в виде белого твердого вещества (176 мг выход, 42%). ЖХМС: (M+1) m/z=306, 308.

#### Синтез **Int-142-12**

К суспензии **Int-142-11** (220 мг, 0,72 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (184 мкл, 1,44 ммоль) и DIPEA (250 мкл, 1,44 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь

концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **Int-142-12** в виде желтого масла (278 мг, выход 93%). ЖХМС: (M+1) m/z=413.

#### Синтез **Int-142-13**

К раствору кетала **Int-142-12** (278 мг, 0,67 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением кетона **Int-142-13** в виде желтоватого масла (224 мг, выход 90%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=369.

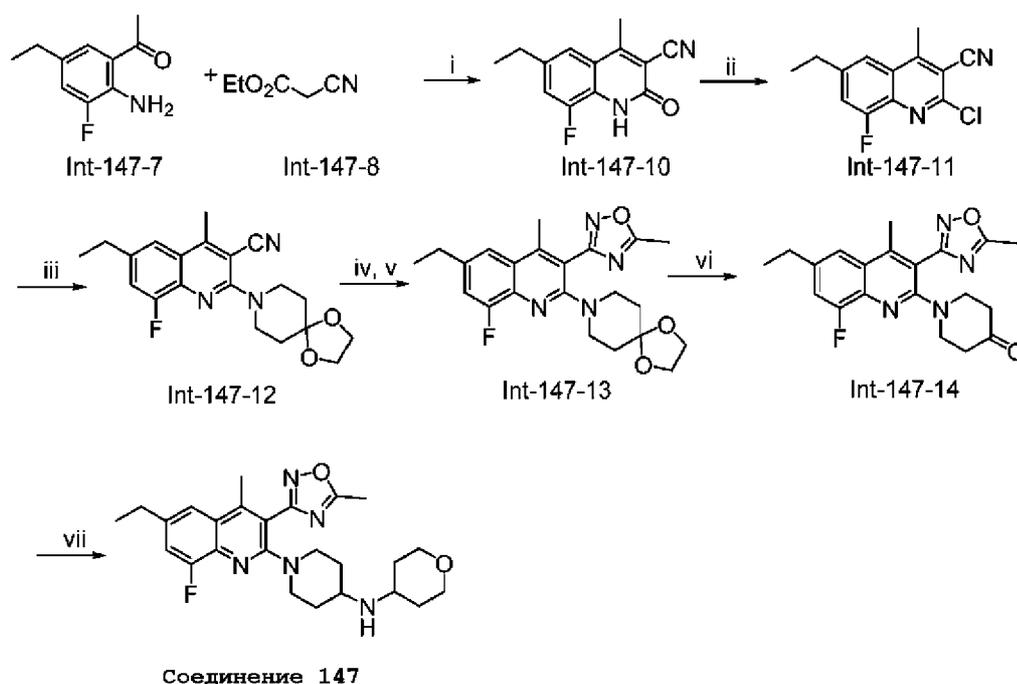
#### Синтез соединения 142

Смесь кетона **Int-142-13** (160 мг, 0,43 ммоль), 4-аминотетрагидропирана (66 мг, 0,65 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (182 мг, 0,86 ммоль) и AcOH (50 мкл, 1,05 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5) с получением соединения **142** в виде желтого твердого вещества (178 мг, выход 91%). ЖХМС: (M+1) m/z=454.

#### Синтез соединения 143, соединения 144, соединения 145, соединения 146

Синтез соединений №№ 143–146 осуществляли таким же способом, как синтез соединения 142, с использованием восстановительного аминирования промежуточного соединения 13 и подходящего амина. Соединение **143**, бледно-желтое твердое вещество, для последней стадии (восстановит. амин.): выход 89%. ЖХМС: (M+1) m/z=424; Соединение **144**, бледно-желтое твердое вещество, для последней стадии (восстановит. амин.): выход 59%. ЖХМС: (M+1) m/z=454; Соединение **145**, бледно-желтое твердое вещество, для последней стадии (восстановит. амин.): выход 59%. ЖХМС: (M+1) m/z=440; Соединение **146**, бледно-желтое твердое вещество, для последней стадии (восстановит. амин.): выход 75%. ЖХМС: (M+1) m/z=440.

#### ПРИМЕР 147



### Синтез Int-147-11

Смесь кетона **Int-147-7** (1,0 экв.), этил 2-цианоацетата **Int-147-8** (2,0 экв.) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (5,0 экв.) в диоксане перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество промывали последовательно водой и  $\text{EtOAc}$ /гексаном (1:9) (2×). Бледно-желтое твердое вещество использовали без дополнительной очистки (83–85% выход). ЖХМС: (M+1)  $m/z=231$ . Суспензию **Int-147-10** (1,0 экв.) в  $\text{POCl}_3$  перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество гасили льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Неочищенное вещество собирали фильтрованием и промывали водой (3×). Продукт **Int-147-11** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с количественным выходом. ЖХМС: (M+1)  $m/z=249$ .

### Синтез Int-147-12

Смесь **Int-147-11** (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (1,5 экв.) и DIPEA (1,5 экв.) в  $\text{EtOH}$  нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$ . Продукт **Int-147-12** получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 97–98%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=356$ .

### Синтез Int-147-13

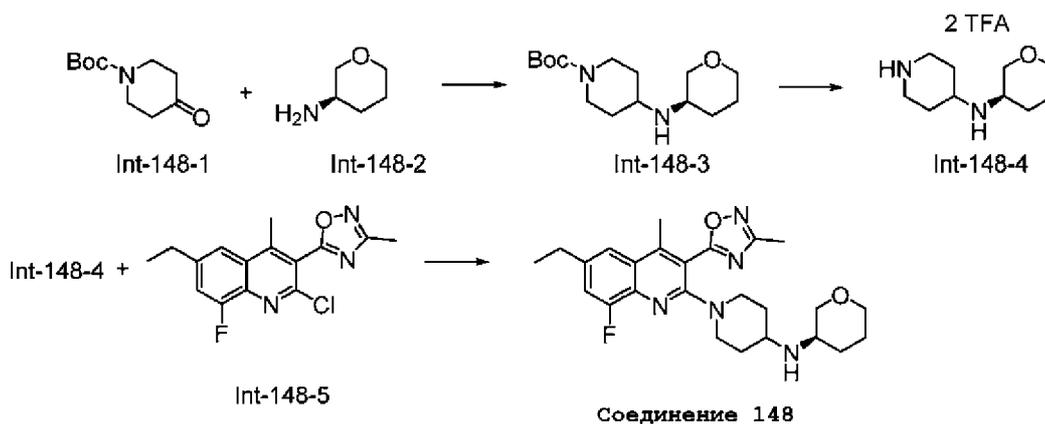
Смесь **Int-147-12** (1,0 экв.),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (5,0 экв.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,0 экв.) в безводном изопропанолу нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=389$ . Смесь амидоксима (1,0 экв.), уксусного ангидрида (1,2 экв.) и DIPEA (1,2 экв.) в диоксане перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут, затем смесь нагревали при

100°C в течение 8ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексан/EtOAc, получали бледно-коричневое твердое вещество с 64–66% выходом (две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=413. К раствору кетала **Int-147-13** (1,0 экв.) в THF (1 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (4×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением бледно-коричневого кетона **Int-147-14** с количественным выходом, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=369.

#### Синтез соединения 147

Смесь кетона **Int-147-14** (1,0 экв.), 4-аминотetraгидропирана (1,2 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,5 экв.) и AcOH (1,5 экв.) в 1,2-дихлорэтано перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5) с получением соединения **147** в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 90–92%. ЖХМС: (M+1) m/z=454.

#### ПРИМЕР 148



#### Синтез 3

Смесь **Int-148-1** (500 мг, 2,53 ммоль), (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорида **2** (384 мг, 2,79 ммоль) и DIPEA (0,485 мл, 2,78 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (803 мг, 3,79 ммоль) и AcOH (0,22 мл, 3,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и EtOAc. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (EtOAc:iPrOH=80:20) с получением **Int-148-13** в виде масла янтарного цвета (705 мг, выход 98%). ЖХ-МС: (M+1) m/z=285.

#### Синтез **Int-148-14**

К **Int-148-13** (703 мг, 2,47 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляли по каплям

трифторуксусную кислоту (3,78 мл, 49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растворитель и избыток трифторуксусной кислоты выпаривали при пониженном давлении с получением **Int-148-14** в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,01 г, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=185.

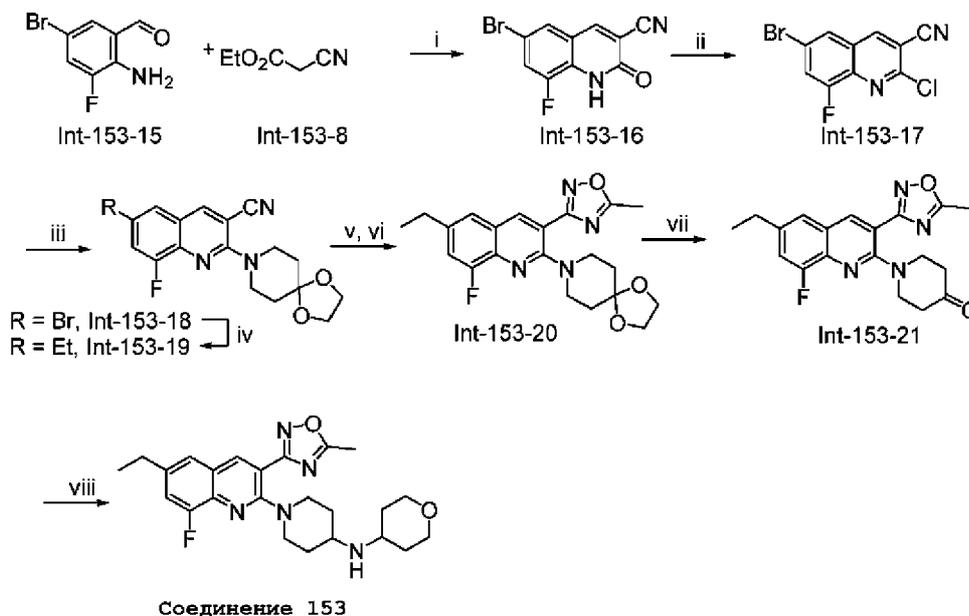
#### Синтез соединения 148

К раствору **Int-148-15** (24,4 мг, 0,08 ммоль) в EtOH (0,4 мл) и 2-пропаноле (0,2 мл) добавляли **Int-148-14** (R)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиперидин-4-амин бис трифторацетат (33 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (55 мкл, 0,32 ммоль) Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 140°C в течение 140 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=96:4) (2,6 г, 88% выход) с получением соединения **148** в виде желтого твердого вещества (10,0 мг, выход 27%) ЖХМС: (M+1) m/z=454.

#### Примеры 149–152

Соединения 149–152 получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения 147, исходя из кетона **Int-147-14** и соответствующего амина. Соединение **149** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с 88–90% выходом. ЖХМС: (M+1) m/z =440. Соединение **150** получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с 89–90% выходом. ЖХМС: (M+1) m/z =440. Соединение **151** получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с 82–83% выходом. ЖХМС: (M+1) m/z=454. Соединение **152** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 71–75%. ЖХМС: (M+1) m/z=454.

#### Примеры 153–155



Реагенты и условия: i) Int-153-15 (1,0 экв.), Int-153-8 (2,0 экв.), NH<sub>4</sub>OAc (5,0 экв.), 90°C, 8ч, 95–97%; ii) POCl<sub>3</sub>, 110°C, 1,5ч, количественный; iii) Int-153-17 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,1 экв.), DIPEA (1,1 экв.), iPrOH, 120°C, в течение ночи,

96–98%; iv) Int–153–18 (1,0 экв.),  $\text{BEt}_3$  (2,0 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,05 экв.), THF, 70°C, 1,5 ч, 96–98%; v) Int–153–19 (1,0 экв.),  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (5,0 экв.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,0 экв.), *i*PrOH, 90°C, в течение ночи; vi)  $(\text{AcO})_2\text{O}$  (1,2 экв.), DIPEA (1,2 экв.), диоксан, от комн. темп. до 90°C, 8ч, 28–30% две стадии; vii) 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 45°C, 2ч, 52–54%; viii) 4-аминотетрагидропиран (1,2 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,5 экв.), AcOH (1,5 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн. темп., в течение ночи, 78–80%.

#### Синтез Int–153–16

Смесь альдегида Int–153–15 (1,0 экв.), этил 2-цианоацетата Int–153–8 (2,0 экв.) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (5,0 экв.) в диоксане перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество промывали последовательно водой и EtOAc/гексаном (1:9) (2×). Желтое твердое вещество Int–153–16 использовали без дополнительной очистки (выход 95–97%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=266, 268$ .

#### Синтез Int–153–17

Суспензию Int–153–16 (1,0 экв.) в  $\text{POCl}_3$  перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество гасили льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Неочищенное вещество собирали фильтрованием и промывали водой (3X) с получением Int–153–17 в виде бледно-желтого твердого вещества с количественным выходом. ЖХМС: (M+1)  $m/z=284, 286$ .

#### Синтез Int–153–18

Смесь 17 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (1,1 экв.) и DIPEA (1,1 экв.) в *i*PrOH нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc. Продукт Int–153–18 получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 96–98%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=392, 394$ .

#### Синтез Int–153–19

К суспензии Int–153–18 (1,0 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,05 экв.) в THF добавляли 1M раствор  $\text{BEt}_3$  в THF (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением Int–153–19 в виде желтого твердого вещества (выход 96–98%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=342$ .

#### Синтез Int–153–20

Смесь Int–153–19 (1,0 экв.),  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (5,0 экв.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,0 экв.) в безводном изопропанолe нагревали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=375$ . Смесь амидоксима (1,0 экв.), уксусного ангидрида (1,2 экв.) и DIPEA (1,2 экв.) в диоксане перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут, затем смесь нагревали при 90°C в течение 8ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали

колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc, получали бледно-желтое твердое вещество **Int-153-20** с выходом 28–30%. ЖХМС: (M+1) m/z=399.

#### Синтез **Int-153-21**

К раствору кетала **Int-153-20** (1,0 экв.) в THF добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и смесь перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (4×), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана:EtOAc с получением бледно-желтого кетона **Int-153-21** с выходом 52–54%. ЖХМС: (M+1) m/z=355.

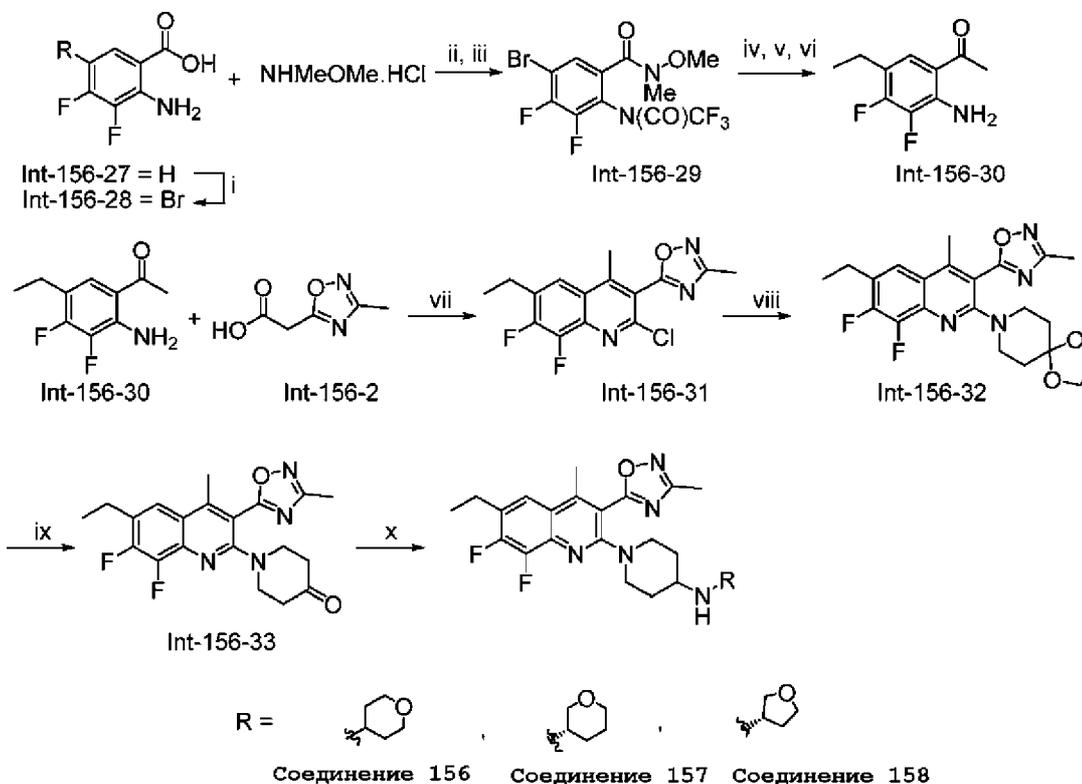
#### Синтез соединения 153

Смесь кетона **Int-153-21** (1,0 экв.), 4-аминотetraгидропирана (1,2 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,5 экв.) и AcOH (1,5 экв.) в 1,2-дихлорэтане перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5) с получением соединения **153** в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 78–80%. ЖХМС: (M+1) m/z=440.

#### Синтез соединения 154 и соединения 155

Соединения 154–155 получали таким же способом из кетона **Int-153-21**. Соединение **155** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 85–86%. ЖХМС: (M+1) m/z =426. Соединение **154** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 89–90%. ЖХМС: (M+1) m/z =426.

#### Примеры 156–158



#### Синтез **Int-156-28**

К суспензии 2-амино-3,4-дифторбензойной кислоты **27** (1,0 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли N-бромсукцинимид (1,01 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48ч. Продукт собирали фильтрованием с получением кислоты **Int-156-28** в виде белого твердого вещества (выход 92–95%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=251, 253.

#### Синтез **Int-156-29**

Смесь **Int-156-28** (1,0 экв.), N, O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (1,2 экв.), DIPEA (1,2 экв.), EDCI (1,5 экв.) и HOBT (1,5 экв.) в DMF перемешивали при комнатной температуре в течение 4ч. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт собирали фильтрованием в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=294, 296. К раствору амида Вайнреба (1,0 экв.) и TEA (1,2 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0°C добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество разбавляли водой. Твердое вещество собирали фильтрованием и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=388, 390.

#### Синтез **Int-156-30**

Раствор 1M  $\text{Et}_3\text{B}$  (3,0 экв.) в THF добавляли к суспензии **Int-156-29** (1,0 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,0 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,1 экв.) в THF и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением подходящего продукта с выходом 9–11%. ЖХМС: (M+1) m/z=341. К раствору указанного продукта (1,0 экв.) в THF при 0°C добавляли  $\text{MeMgBr}$  (1,4 M) в THF:толуоле (4,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь выливали на лед, подкисляли до pH 2 раствором 2M HCl и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соответствующего кетона, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M-1) m/z=294. К раствору кетона (1,0 экв.) в MeOH добавляли 2 M водн. раствор NaOH (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и подкисляли раствором 1M HCl. Продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×) и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана:EtOAc с получением **Int-156-30** в виде бледно-желтого твердого вещества (выход 50–54%, две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=200.

#### Синтез **Int-156-31**

Смесь кетона **Int-156-30** (1,0 экв.), 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)уксусной кислоты **2** (1,0 экв.) и  $\text{POCl}_3$  (2,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли лед/воду и твердое

вещество собирали фильтрованием. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=324, 326.

#### Синтез Int-156-32

Суспензию **Int-156-31** (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (1,2 экв.) и DIPEA (1,2 экв.) в iPrOH нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан:EtOAc) с получением кетала **Int-156-32** в виде желтого твердого вещества (выход 47–49%, две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=431.

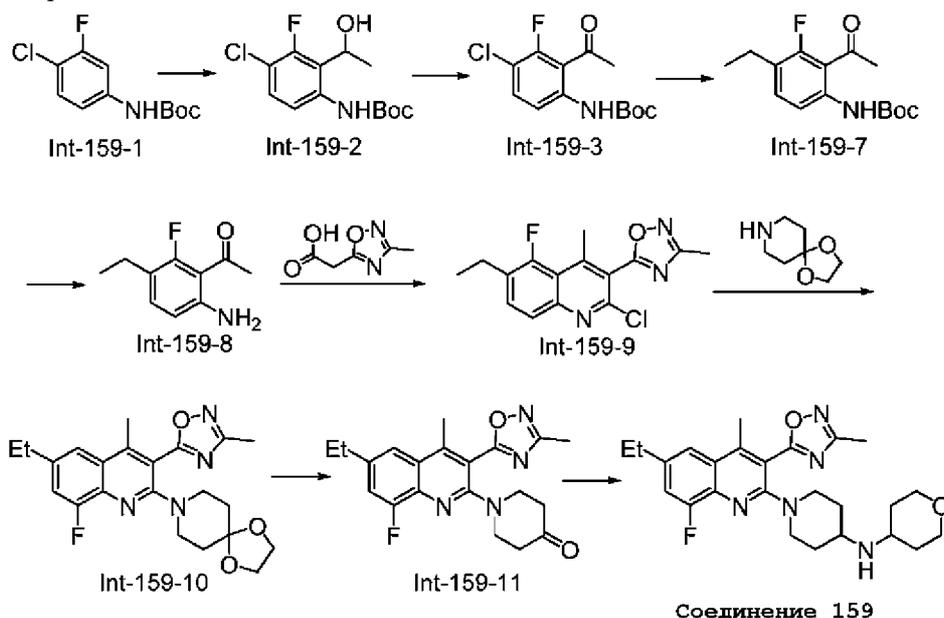
#### Синтез Int-156-33

Суспензию кетала **Int-156-32** (1,0 экв.) в 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> перемешивали при 45°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали при помощи Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением кетона **Int-156-33** в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=387.

#### Синтез соединения 156, соединения 157 и соединения 158

Смесь кетона **Int-156-33** (1,0 экв.), подходящего амина (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.) и AcOH (2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтано перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений. Соединение **156** получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 96–97% (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=472. Соединение **157** получали в виде бледно-коричневого твердого вещества выходом с 79–81% (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=472. Соединение **158** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 94–96% (последняя стадия). ЖХМС: (M+1) m/z=458.

#### Примеры 159–160



Синтез **Int-159-2**

К раствору **Int-159-1** (1,23 г, 5 ммоль) в THF (25 мл) добавляли раствор  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в гексане, 6 мл, 15 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли ацетальдегид (1,1 мл, 20 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и продукт экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (3×). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением **Int-159-2** в виде желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=290$ .

Синтез **Int-159-3**

К раствору **Int-159-2** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) добавляли DMP (3,18 г, 7,5 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (0,84 г, 10 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 часов. К смеси добавляли гексан (30 мл) и объединенную суспензию фильтровали через короткую колонку с силикагелем. Колонку промывали гексаном/ $\text{EtOAc}$  (4:1, 50 мл ×3). Объединенный органический раствор концентрировали с получением **Int-159-3** в виде желтого твердого вещества (1,34 г, выход 93% за 2 стадии), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+23)  $m/z=312$ .

Синтез **Int-159-7**

К раствору **Int-159-3** (288 мг, 1 ммоль) в THF (4 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6,7 мг, 0,03 ммоль), XPhos (28,6 мг, 0,06 ммоль),  $\text{Et}_3\text{B}$  (1,0 М в THF, 3 мл, 3 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (975 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры неочищенное вещество фильтровали через целит и очищали колоночной хроматографией (гексан: $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-159-7** в виде желтой жидкости (176 мг, выход 51%). ЖХМС: (M+23)  $m/z=304$ .

Синтез **Int-159-8**

Смесь **Int-159-7** (150 мг, 0,53 ммоль) и TFA (1 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и продукт экстрагировали при помощи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением **Int-159-8** в виде желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1)  $m/z=182$ .

Синтез **Int-159-9**

Смесь **Int-159-8**, 2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)уксусной кислоты (110 мг, 0,77 ммоль) и  $\text{POCl}_3$  (1,5 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи. Избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли в вакууме. К остатку добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и продукт экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-159-9** в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 39% за 2 стадии). ЖХМС: (M+1)  $m/z=306$ .

Синтез **Int-159-10**

К суспензии **Int-159-9** (50 мг, 0,16 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (1,6 мл) добавляли 1,4-диокса-

8-азаспиро[4,5]декан (41 мкл, 0,32 ммоль) и DIPEA (56 мкл, 0,32 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **Int-159-10** в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 91%). ЖХМС: (M+1) m/z=413.

#### Синтез **Int-159-11**

К раствору **Int-159-10** (1,0 экв.) в ацетоне добавляли водн. раствор 2M HCl и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc и промывали последовательно водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором с получением **Int-159-11** в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 91–93%, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (M+1) m/z=369.

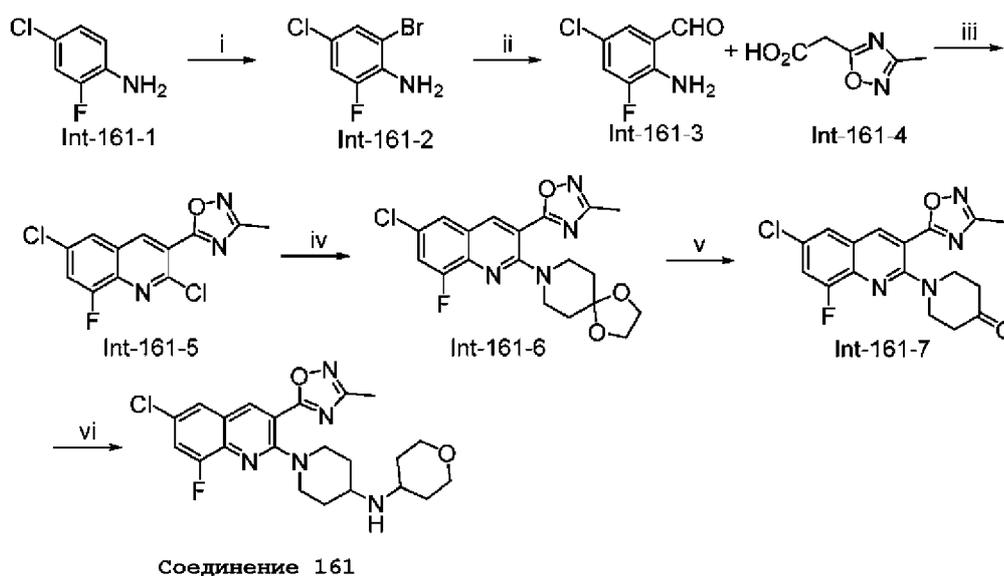
#### Синтез соединения 159

Смесь кетона **Int-159-11** (1,0 экв.), 4-аминотetraгидропирана (1,2 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,5 экв.) и AcOH (1,5 экв.) в 1,2-дихлорэтане перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи ВЭЖХ с получением соединения **159** в виде не совсем белого твердого вещества с выходом 91–93%. ЖХМС: (M+1) m/z=454.

#### Синтез соединения 160

Соединение **160** получали таким же способом, как соединение 159, используя промежуточное соединение кетона **Int-159-11** и соответствующий амин, в виде бледно-желтого масла; выход 81%. ЖХМС: (M+1) m/z=454.

#### Примеры 161–165



#### Синтез **Int-161-2**

К суспензии анилина **Int-161-1** (1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) добавляли NBS (1,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Смесь распределяли между насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-161-2** в виде желтого твердого вещества (выход 57–59%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=223, 225$ .

#### Синтез **Int-161-3**

К раствору **Int-161-2** (1,0 экв.) в THF при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор 2,0 M  $n\text{BuLi}$  (2,2 экв.) в гексане. После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа добавляли DMF (1,4 экв.) при этой же температуре. Температуру повышали до  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и продукт экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (2×). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (3×), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-161-3** в виде желтого твердого вещества (выход 53–55%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=174$ .

#### Синтез **Int-161-5**

Смесь **Int-161-3** (1,0 экв.) и **4** (1,2 экв.) в  $\text{POCl}_3$  перемешивали  $110^\circ\text{C}$  в течение 1,5ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество гасили льдом и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой (2×). Твердое вещество очищали на короткой колонке с силикагелем с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$  с получением соединения **Int-161-5** с выходом 17–19% в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (M+1)  $m/z=397, 399$ .

#### Синтез **Int-161-6**

Раствор **Int-161-5** (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (2,0 экв.) и DIPEA (2,0 экв.) в  $i\text{PrOH}$  нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-161-6** в виде желтого твердого вещества (выход 82–84%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=405$ .

#### Синтез **Int-161-7**

К раствору **Int-161-6** (1,0 экв.) в THF добавляли 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (×3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением **Int-161-7** в виде бледно-желтого твердого вещества (выход 63–65%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=361$ .

#### Синтез соединения 161

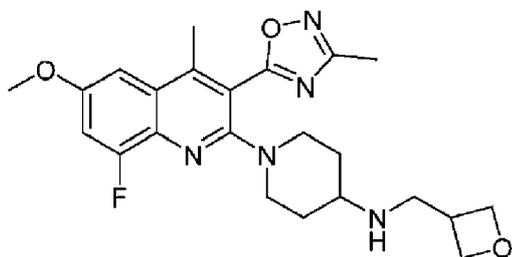
Смесь **Int-161-7** (1,0 экв.), амина (2,0 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,0 экв.) и  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.) в 1,2-дихлорэтано перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрования через Целит фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ . Соединение **161** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 71–73%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=446$ .

Синтез соединения 162, соединения 163, соединения 164, соединения 165

Указанные в заголовке соединения получали в соответствии с процедурой, описанное для соединения 160, исходя из кетона **Int-161-14** и соответствующего амина. Соединение **162** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 65–67%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=446$ . Соединение **163** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 66–68%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=446$ . Соединение **164** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 59–61%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=432$ . Соединение **165** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 72–74%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=432$ .

#### ПРИМЕР 166



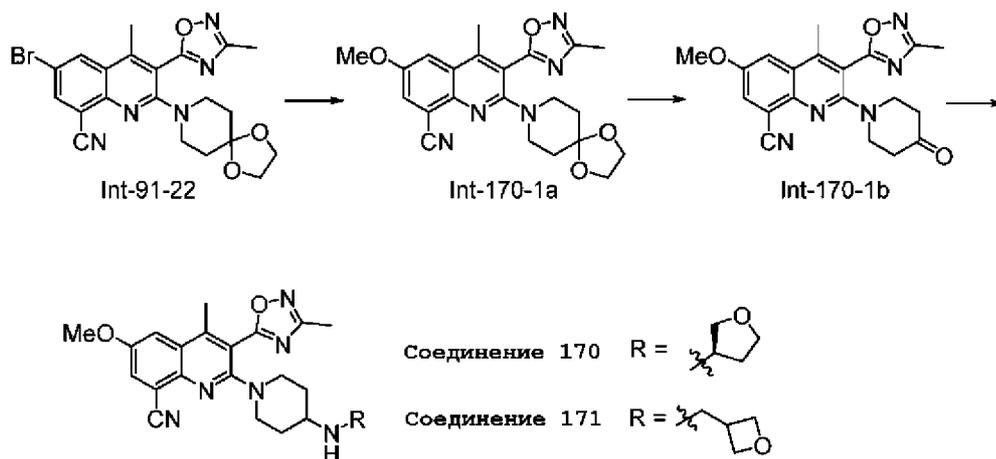
Соединени **166** получали с использованием кетона **Int-33-14k**, описанного выше для синтеза соединений 33–35. Смесь кетона **Int-33-14k** (15 мг, 0,040 ммоль), оксетан-3-илметанамина (5,3 мг, 0,060 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (5мкл, 0,081 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (17,2 мг, 0,081 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ , 95:5) с получением соединения **166** в виде желтого твердого вещества (2,3 мг, выход 12,9%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=442$ .

#### Примеры 167–169



Соединения 167–169 получали, как раскрыто выше для соединений 40–59 и соединений 134–137, используя подходящие амины с подходящей стереохимией, и **Int-36-14h**, описанного выше для получения соединений 36–39.

#### Примеры 170–171



### Синтез Int-170-1a

Промежуточное соединение **Int-170-1a** получали, исходя из **Int-91-22**, описанного выше для синтеза соединения 91, и как раскрыто для **Int-33-14j**, описанного выше для синтеза соединений 33-35.

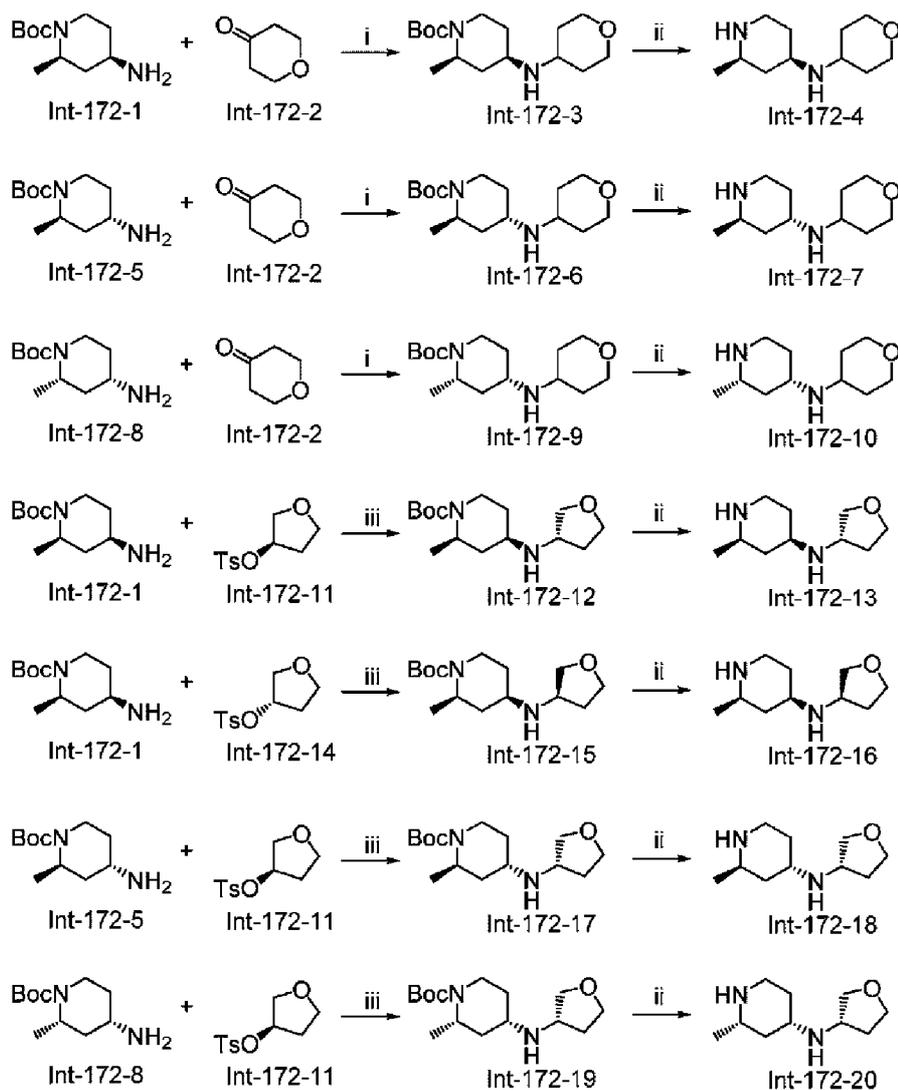
### Синтез 1b

Промежуточное соединение **Int-170-1b** получали, как раскрыто для **Int-33-14k**, описанного выше для синтеза соединений 33-35.

### Синтез соединения 170 и Соединени 171

Соединение **170** и соединение **171** получали из **Int-170-1b** и подходящего амина, как раскрыто выше для синтеза соединений 33-35

### Пример 172



Реагенты и условия (Int-172-4 и Int-172-13 в качестве примеров): i) Int-172-1 (1,0 экв.), амин (Int-172-2, 1,2 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,5 экв.),  $\text{AcOH}$  (1,5 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., 18 ч, 87–97%; ii) Int-172-3 (1,0 экв.), TFA (20 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн.темп., 40 мин; iii) Int-172-1 (1,0 экв.), Int-172-11 (2,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 95°C, 48 ч, 68–95%.

Синтез (2R,4R)-трет-бутил 2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата **Int-172-3**

К раствору амина **Int-172-1** (40 мг, 0,187 ммоль) и кетона **Int-172-2** (20,8 мкл, 0,22 ммоль) в DCE (300 мкл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (59 мг, 0,28 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (15,5 мкл, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили раствором 1M NaOH и экстрагировали при помощи EtOAc (4×). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) с получением соединения **Int-172-3** в виде бледно-серого твердого вещества (54 мг, выход 97%). ЖХМС: (M+1) m/z=299.

Синтез (2R,4R)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина **Int-172-4**

Смесь **Int-172-3** (54 мг, 0,18 ммоль) и TFA (277 мкл, 3,61 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество снова растворяли в EtOAc и медленно добавляли по каплям концентрированный водн. NaOH. H<sub>2</sub>O удаляли добавлением безводного MgSO<sub>4</sub> и твердое вещество отфильтровывали и промывали при помощи EtOAc (3×). Фильтрат концентрировали и продукт использовали без дополнительной очистки (количественный выход). **Int-172-4** получали в виде бледно-желтого масла. ЖХМС: (M+1) m/z=199.

Синтез трет-бутил (2R,4S)-2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата **Int-172-6**

К раствору амина **Int-172-5** (40 мг, 0,187 ммоль) и кетона **Int-172-2** (20,8 мкл, 0,22 ммоль) в DCE (300 мкл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (59 мг, 0,28 ммоль) и AcOH (15,5 мкл, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили раствором 1M NaOH и экстрагировали при помощи EtOAc (4×). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с получением соединения **Int-172-6** в виде бледно-серого твердого вещества (53 мг, выход 97%). ЖХМС: (M+1) m/z=299.

Синтез (2R,4S)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина **Int-172-7**

Смесь **Int-172-6** (53 мг, 0,18 ммоль) и TFA (277 мкл, 3,61 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество снова растворяли в EtOAc и медленно добавляли по каплям концентрированный водн. NaOH. H<sub>2</sub>O удаляли добавлением безводного MgSO<sub>4</sub> и твердое вещество отфильтровывали и промывали при помощи EtOAc (3×). Фильтрат концентрировали и продукт использовали без дополнительной очистки (количественный выход). **Int-172-7** получали в виде бледно-желтого масла. ЖХМС: (M+1) m/z=199.

Синтез (2S,4S)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина **Int-172-10**

Соединение (2S,4S)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин **Int-172-10** синтезировали таким же образом с выходом 94% (за две стадии) и получали в виде бледно-желтого масла. ЖХМС: (M+1) m/z=199.

Синтез (2R,4R)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина **Int-172-13**

Смесь **Int-172-1** (1,0 г, 4,6 ммоль), **Int-172-11** (3,3 г, 14 ммоль) и DIPEA (2,44 мл, 14 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали 95°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH в качестве подвижной фазы с получением 1,0 г бледно-серого твердого вещества (выход 76%). ЖХМС: (M+1) m/z=285.

Смесь **Int-172-12** (1 г, 3,51 ммоль) и TFA (5,38 мл, 70,3 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество снова растворяли в EtOAc и медленно добавляли по каплям концентрированный водн. NaOH. H<sub>2</sub>O удаляли добавлением безводного MgSO<sub>4</sub> и твердое вещество отфильтровывали и промывали при помощи EtOAc (3×). Фильтрат концентрировали и продукт использовали без дополнительной очистки (640 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=185.

**Синтез (2R,4R)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина Int-172-16**

Смесь **Int-172-1** (1,0 г, 4,6 ммоль), **Int-172-14** (3,3 г, 14 ммоль) и DIPEA (2,44 мл, 14 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали 95°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH в качестве подвижной фазы. Получали 1,26 г бледно-серого твердого вещества (выход 95%). ЖХМС: (M+1) m/z=285.

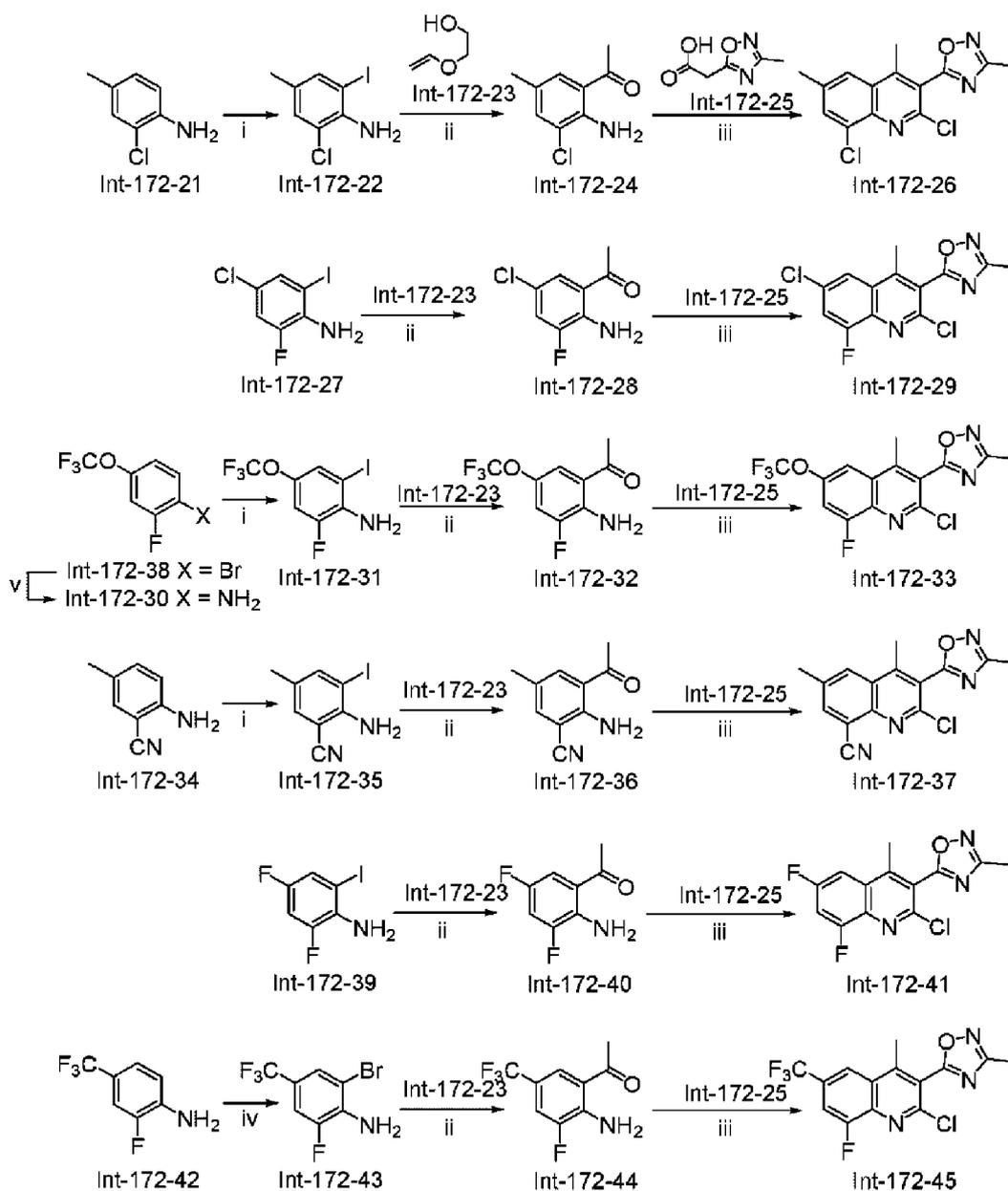
Смесь **Int-172-15** (1260 мг, 4,43 ммоль) и TFA (6,78 мл, 88,6 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество снова растворяли в EtOAc и медленно добавляли по каплям концентрированный водн. NaOH. H<sub>2</sub>O удаляли добавлением безводного MgSO<sub>4</sub> и твердое вещество отфильтровывали и промывали при помощи EtOAc (3×). Фильтрат концентрировали и продукт использовали без дополнительной очистки (810 мг, количественный выход). ЖХМС: (M+1) m/z=185.

**Синтез (2R,4S)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина Int-172-18**

Соединение (2R,4S)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин **Int-172-18** синтезировали таким же образом. Продукт получали в виде бледно-желтого масла с выходом 46% (две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=185.

**Синтез (2S,4S)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина Int-172-20**

Соединение (2S,4S)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин **Int-172-20** синтезировали таким же образом. Продукт получали в виде бледно-желтого масла с выходом 33% (две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=185.



Реагенты и условия (Int-172-26 в качестве примера): i) Int-172-21 (1,0 экв.), NIS (1,05 экв.), AcOH, комн.темп., 67–74%; ii) Int-172-22 (1,0 экв.), Int-172-23 (6,0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 экв.), DPPP (0,05 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01 экв.), толуол/H<sub>2</sub>O (1:9) 90°C, 24–40 ч, 10–37%; iii) Int-172-24 (1,0 экв.), Int-172-25 (1,2 экв.), POCl<sub>3</sub>, 80°C, 1 ч, 17–95%; iv) Int-172-42 (1,0 экв.), NBS (1,05 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн.темп., 18 ч, 56%; v) Int-172-38 (1,0 экв.), бензофенонимин (1,2 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,025 экв.), XantPhos (0,1 экв.), NaOtBu (1,2 экв.), 1,4-диоксан, 100°C, 18 ч; затем HCl (1 М водн.), THF, комн.темп., 1 ч, 30%.

Синтез 5-(2,8-дихлор-4,6-диметилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-26**

Синтез 2-хлор-6-иод-4-метиланилина **Int-172-22**.

К смеси **Int-172-21** (5,0 г, 35,3 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли одной порцией NIS (8,34 г, 37,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали насыщенным соевым

раствором (3×) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–30% EtOAc в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде бледно-красного твердого вещества с выходом 74% (7 г). ЖХМС: (M+1) m/z=267.

Синтез 1-(2-амино-3-хлор-5-метилфенил)этанон **Int-172-24**.

Смесь **Int-172-22** (7 г, 26,17 ммоль), **23** (14,09 мл, 157 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,34 г, 31,4 ммоль), DPPP (521 мг, 1,3 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (59 мг, 0,26 ммоль) в 60 мл H<sub>2</sub>O/толуоле (9:1) нагревали при 90°C в течение 24ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры медленно добавляли концентрированную HCl (15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–20% EtOAc в гексане) и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (1,3 г) с выходом 27%. ЖХМС: (M+1) m/z=184.

Синтез 5-(2,8-дихлор-4,6-диметилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-26**

Смесь **Int-172-24** (1,3 г, 7,08 ммоль) и **25** (1,2 г, 8,5 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили льдом/H<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и продукт фильтровали. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–30% EtOAc в гексане) и продукт получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 19% (430 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=308.

Синтез 5-(2,6-дихлор-8-фтор-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **29**

Синтез 1-(2-амино-5-хлор-3-фторфенил)этан-1-она **Int-172-28**.

Смесь **Int-172-27** (5 г, 18,4 ммоль), **23** (9,9 мл, 110,5 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,05 г, 22,1 ммоль), DPPP (366 мг, 0,92 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (41 мг, 0,18 ммоль) в 60 мл H<sub>2</sub>O/толуоле (9:1) нагревали при 90°C в течение 24ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры медленно добавляли концентрированную HCl (14 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–20% EtOAc в гексане) и получали в виде бледно-коричневого твердого вещества (1,3 г) с выходом 37%. ЖХМС: (M+1) m/z=188.

Синтез 5-(2,6-дихлор-8-фтор-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-29**

Смесь **Int-172-28** (1,25 г, 6,66 ммоль) и **25** (1,04 г, 7,33 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном

давлении и гасили льдом/ $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и продукт фильтровали. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$  (0–30%  $\text{EtOAc}$  в гексане) и продукт получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 17% (350 мг). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=312$ .

Синтез 5-(2-хлор-8-фтор-4-метил-6-(трифторметокси)хинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-33**

Синтез 2-фтор-6-иод-4-(трифторметокси)анилина **Int-172-31**

Смесь 1-бром-2-фтор-4-(трифторметокси)бензола **Int-172-38** (12,8 г, 49,4 ммоль), бензофенонимина (10 мл, 59,3 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,1 г, 1,23 ммоль), XantPhos (2,8 г, 4,9 ммоль) и  $\text{NaOtBu}$  (5,7 г, 59,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивали и нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток затем распределяли между  $\text{EtOAc}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  и органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$  (0–5%  $\text{EtOAc}$  в гексане). Продукт растворяли в THF (100 мл) и добавляли 1М водный раствор  $\text{HCl}$  (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь распределяли между  $\text{EtOAc}$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$  (0–20%  $\text{EtOAc}$  в гексане). Продукт **30** получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 30% (5,4 мг). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=196$ .

К смеси **Int-172-30** (310 мг, 1,58 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли одной порцией NIS (373 мг, 1,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5ч. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали насыщенным солевым раствором (3×) и насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$  (0–20%  $\text{EtOAc}$  в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде красного масла с выходом 67% (340 мг).

Синтез 1-(2-амино-3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этанона **Int-172-32**

Смесь **Int-172-31** (340 мг, 1,06 ммоль), **Int-172-23** (0,5 мл, 5,30 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (176 мг, 1,27 ммоль), DPPP (22 мг, 0,053 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2,4 мг, 0,0106 ммоль) в 1,4-диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл, 9:1 об/об) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение ночи. После охлаждения смеси до комнатной температуры медленно добавляли концентрированную  $\text{HCl}$  (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (3×). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$  (0–20%  $\text{EtOAc}$  в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде бледно-желтого твердого вещества (128 мг) с выходом 51%. ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=238$ .

Синтез 5-(2-хлор-8-фтор-4-метил-6-(трифторметокси)хинолин-3-ил)-3-метил-

1,2,4-оксадиазола **Int-172-33**

Смесь **Int-172-32** (128 мг, 0,54 ммоль) и **Int-172-25** (92 мг, 0,65 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (2 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли в вакууме. К остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Осажденный неочищенный хлорхинолин **Int-172-33** фильтровали, промывали при помощи  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении. Остаток в виде темно-коричневого твердого вещества использовали без дополнительной очистки (185 мг, выход 95%). ЖХМС: (M+1)  $m/z=362$ .

Синтез 2-хлор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-8-карбонитрила **Int-172-37**

Синтез 2-амино-3-иод-5-метилбензонитрила **Int-172-35**.

К смеси **Int-172-34** (5,0 г, 37,8 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли одной порцией NIS (8,9 г, 39,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли при помощи EtOAc (500 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–30% EtOAc в гексане) в качестве подвижной фазы. **35** получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 71% (6,9 г). ЖХМС: (M+1)  $m/z=258$ .

Синтез 3-ацетил-2-амино-5-метилбензонитрила **Int-172-36**.

Смесь **Int-172-35** (2 г, 7,75 ммоль), **Int-172-23** (4,17 мл, 46,5 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,28 г, 9,3 ммоль), DPPP (154 мг, 0,39 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (17 мг, 0,08 ммоль) в 40 мл  $\text{H}_2\text{O}$ /толуола (9:1) нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 24ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры медленно добавляли концентрированную  $\text{HCl}$  (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–30% EtOAc в гексане) и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (203 мг) с выходом 15%. ЖХМС: (M+1)  $m/z=175$ .

Синтез 2-хлор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-8-карбонитрила **Int-172-37**

Смесь **Int-172-36** (408 мг, 2,3 ммоль) и **Int-172-25** (400 мг, 2,8 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (4 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили льдом/ $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и продукт фильтровали. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–40% EtOAc в гексане) и продукт получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 28% (190 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=299$ .

Синтез 5-(2-хлор-6,8-дифтор-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-41**

Синтез 1-(2-амино-3,5-дифторфенил)этанона **Int-172-40**

Смесь **Int-172-39** (3,02 г, 11,84 ммоль), **23** (5,3 мл, 59,20 ммоль),  $K_2CO_3$  (2,0 г, 14,20 ммоль), DPPP (0,24 г, 0,59 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (27 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане/ $H_2O$  (25 мл, 9:1, об/об) нагревали при  $90^\circ C$  в течение 2 дней. После охлаждения смеси до комнатной температуры медленно добавляли концентрированную  $HCl$  (6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали при помощи  $EtOAc$  (3×). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $EtOAc$  (0–20%  $EtOAc$  в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде желтого твердого вещества с выходом 28% (0,56 г). ЖХМС: (M+1) m/z=172.

Синтез 5-(2-хлор-6,8-дифтор-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-41**

Смесь **Int-172-40** (0,56 г, 3,28 ммоль) и **Int-172-25** (0,56 г, 3,94 ммоль) в  $POCl_3$  (10 мл) перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $POCl_3$  удаляли в вакууме. К остатку добавляли  $H_2O$  при  $0^\circ C$  и смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 10 мин. Осажденный неочищенный хлорхинолин **Int-172-41** фильтровали, промывали при помощи  $H_2O$  и сушили при пониженном давлении. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $EtOAc$  (0–20%  $EtOAc$  в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 25% (0,25 г). ЖХМС: (M+1) m/z=296.

Синтез 5-(2-хлор-8-фтор-4-метил-6-(трифторметил)хинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-45**Синтез 2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)анилина **Int-172-43**

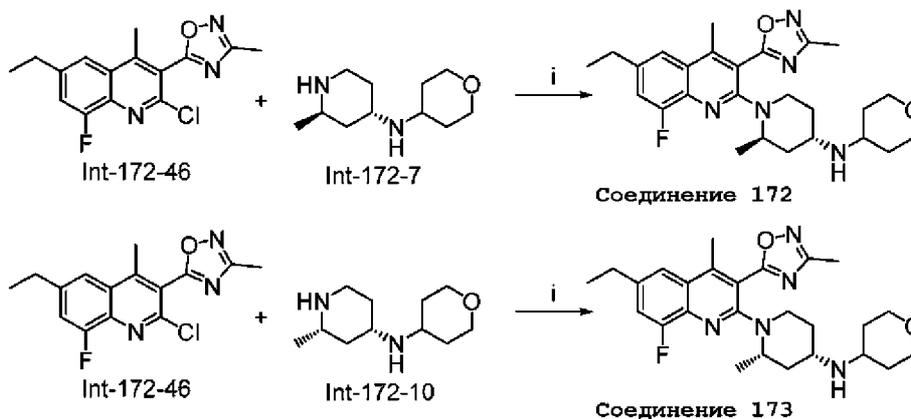
К раствору **Int-172-42** (8,5 г, 47,45 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (100 мл) добавляли одной порцией  $NBS$  (8,9 г, 49,83 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования в вакууме смесь очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $EtOAc$  (0–20%  $EtOAc$  в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде красного масла с выходом 56% (6,8 г).

Синтез 1-(2-амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенил)этанона **Int-172-44**

Смесь **Int-172-43** (6,8 г, 26,35 ммоль), **Int-172-23** (12 мл, 131,75 ммоль),  $K_2CO_3$  (4,4 г, 31,62 ммоль), DPPP (0,55 г, 1,32 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (59 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане/ $H_2O$  (60 мл, 9:1, об/об) нагревали при  $95^\circ C$  в течение 40ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры медленно добавляли концентрированную  $HCl$  (14 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт экстрагировали при помощи  $EtOAc$  (3×). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $EtOAc$  (0–20%  $EtOAc$  в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде желтого твердого вещества с выходом 10% (0,58 г). ЖХМС: (M+1) m/z=222.

Синтез 5-(2-хлор-8-фтор-4-метил-6-(трифторметил)хинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола **Int-172-45**

Смесь **Int-172-44** (0,58 г, 2,64 ммоль) и **Int-172-25** (0,45 г, 3,17 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (5 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры избыток  $\text{POCl}_3$  удаляли в вакууме. К остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Осажденный неочищенный хлорхинолин **Int-172-45** фильтровали, промывали при помощи  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили при пониженном давлении. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/ $\text{EtOAc}$  (0–20%  $\text{EtOAc}$  в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде бледно-коричневого твердого вещества с выходом 26% (0,24 г). ЖХМС:  $(\text{M}+1)$   $m/z=346, 348$ .



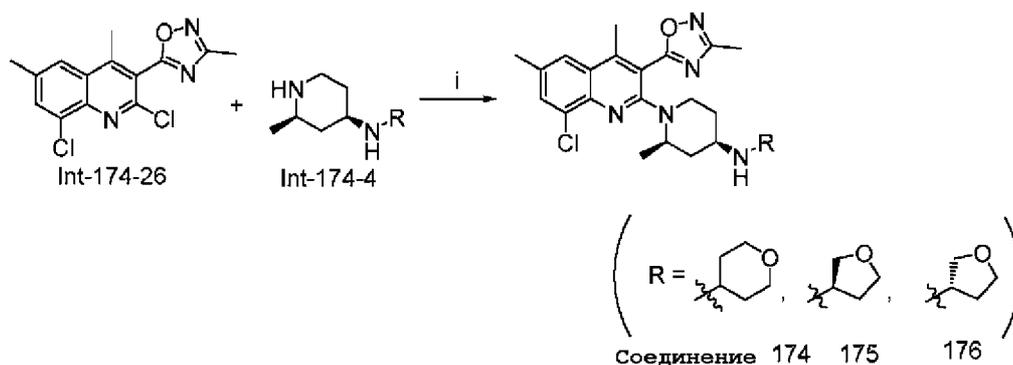
Реагенты и условия: i) **Int-172-46** (1,0 экв.), амин (1,5 экв.),  $\text{KF}$  (2,5 экв.),  $\text{DMF}$ ,  $125^\circ\text{C}$ , 18ч, 10–21%.

Синтез (2R,4S)-1-(6-этил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина (**Соединение 172**)

Смесь **Int-172-46** (10 мг, 0,033 ммоль), **7** (9,7 мг, 0,049 ммоль) и  $\text{KF}$  (4,7 мг, 0,08 ммоль) в  $\text{DMF}$  (150 мкл) нагревали при  $125^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и промывали раствором 1M  $\text{NaOH}$  (3×). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5). Соединение **172** получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 21% (3,2 мг). ЖХМС:  $(\text{M}+1)$   $m/z=468$ .

(2S,4S)-1-(6-этил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин Соединение **173** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 10% (4,1 мг). ЖХМС:  $(\text{M}+1)$   $m/z=468$ .

Примеры 174–176



Реагенты и условия: i) Int-174-26 (1,0 экв.), амин (1,5 экв.), KF (2,5 экв.), DMSO, 125°C, 14ч, 17–20%.

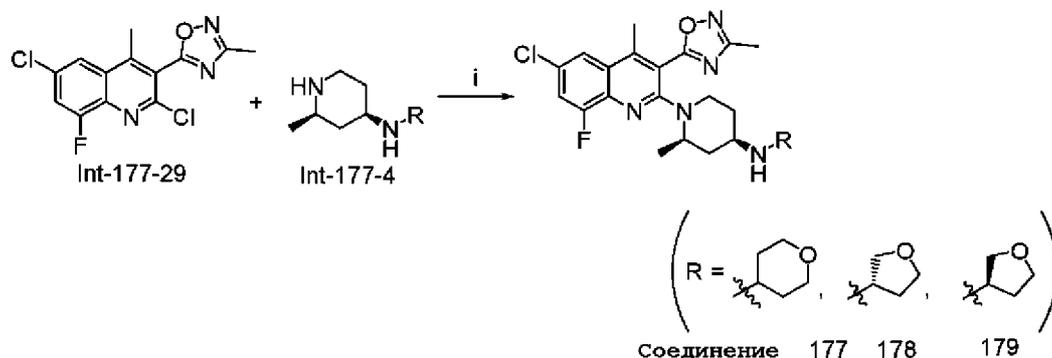
Синтез (2R,4S)-1-(8-хлор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина (Соединение 174)

Смесь **Int-174-26** (20 мг, 0,062 ммоль), **Int-174-4** (19 мг, 0,097 ммоль) и KF (9,4 мг, 0,163 ммоль) в DMSO (200 мкл) нагревали при 125°C в течение 14ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и промывали раствором 1M NaOH (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Соединение **174** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 17% (5,3 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=470.

(2R,4S)-1-(8-хлор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (Соединение **175**) получали в виде бледно-желтого масла с выходом 20% (5,8 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

(2R,4S)-1-(8-хлор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин Соединение **176** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 20% (5,8 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

Примеры 177–179



Реагенты и условия: i) Int-177-29 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), KF (2,5 экв.), DMSO, 125°C, 14ч, 14–33%.

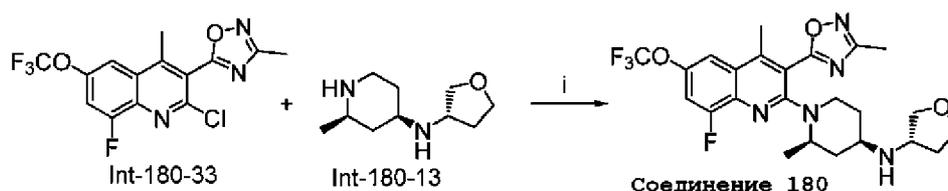
Синтез (2R,4R)-1-(6-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина

**(Соединение 177)**

Смесь **Int-177-29** (20 мг, 0,064 ммоль), **Int-177-4** (25 мг, 0,127 ммоль) и KF (9,3 мг, 0,159 ммоль) в DMSO (200 мкл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и промывали раствором 1M NaOH (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Соединение **177** получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 14% (4,3 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=474.

(2R,4R)-1-(6-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 178**) получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 33% (9,7 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=460.

(2R,4R)-1-(6-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 179**) получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 30% (8,7 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=460.

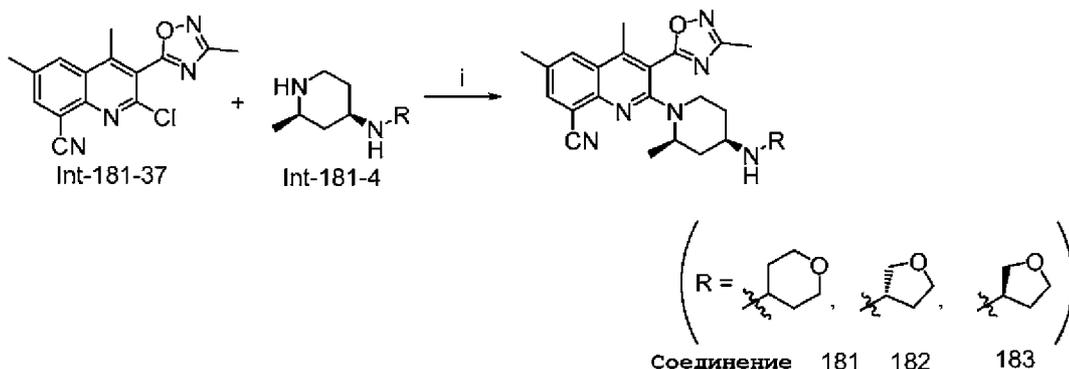
**ПРИМЕР 180**

Реагенты и условия: i) **Int-180-33** (1,0 экв.), **Int-180-13** (1,5 экв.), KF (2,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.), DMSO, 140°C, 18ч, 10%

Синтез (2R,4R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-(трифторметокси)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 180**)

Смесь **Int-180-33** (15 мг, 0,041 ммоль), **Int-180-13** (11 мг, 0,062 ммоль), KF (4,7 мг, 0,082 ммоль) и DIPEA (21 мкл, 0,123 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали при 140°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96:4), затем EtOAc:iPrOH (95:5). Соединение **180** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 10% (2,0 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=510.

Примеры 181–183



Реагенты и условия: i) Int-181-37 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), KF (2,5 экв.), DMSO, 125°C, 14ч, 14–17%.

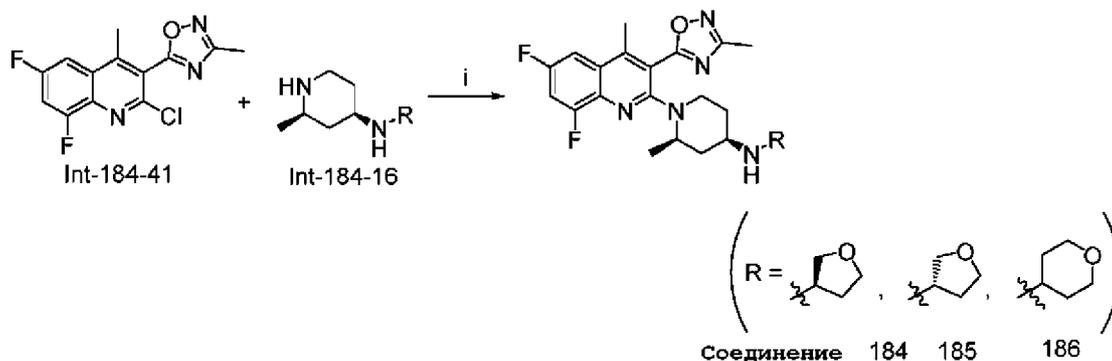
Синтез 4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрила  
(Соединение 181)

Смесь **Int-181-37** (20 мг, 0,066 ммоль), **Int-181-4** (18,4 мг, 0,1 ммоль) и KF (9,6 мг, 0,165 ммоль) в DMSO (200 мкл) нагревали при 125°C в течение 14ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и промывали раствором 1M NaOH (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Соединение **181** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 14% (4,3 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=461.

4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрил (Соединение **182**) получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 17% (5,1 мг). ЖХМС: (M+1) m/z =447.

4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрил (Соединение **183**) получали в виде бледно-коричневого масла выходом с 15% (4,3 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=447.

Примеры 184–186



Реагенты и условия: i) Int-184-41 (1,0 экв.), амин (1,5 экв.), KF (2,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.), DMSO, 125°C, 18ч, 6–22%.

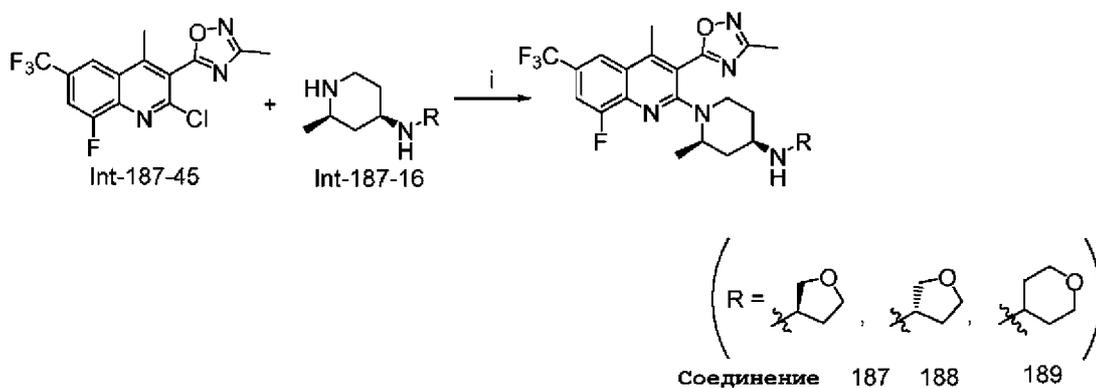
Синтез (2R,4R)-1-(6,8-дифтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина  
(Соединение 184)

Смесь Int-184-41 (25 мг, 0,084 ммоль), Int-184-16 (23 мг, 0,126 ммоль), KF (10 мг, 0,168 ммоль) и DIPEA (44 мкл, 0,252 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (97:3), затем CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Соединение 184 получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 6% (2,1 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=444.

(2R,4R)-1-(6,8-дифтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (Соединение 185) получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 12% (4,5 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=444.

(2R,4R)-1-(6,8-дифтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (Соединение 186) получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 22% (7,5 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=458.

Примеры 187–189



Реагенты и условия: i) Int-187-45 (1,0 экв.), амин (1,5 экв.), KF (2,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.), DMSO, 125°C, 18ч, 14–33%

Синтез (2R,4R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-(трифторметил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина (Соединение 187)

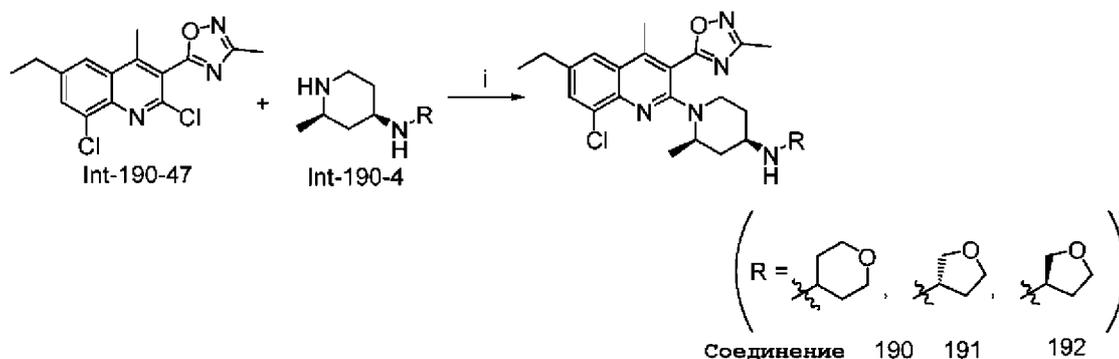
Смесь Int-187-45 (25 мг, 0,072 ммоль), Int-187-16 (20 мг, 0,108 ммоль), KF (8,4 мг, 0,144 ммоль) и DIPEA (38 мкл, 0,216 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{EtOAc}:\text{iPrOH}$  (98:2), затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3). Соединение **187** получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества с выходом 14% (4,8 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=494$ .

(2R,4R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-(трифторметил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 188**) получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества с выходом 31% (11,1 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=494$ .

(2R,4R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-(трифторметил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 189**) получали в виде бледно-оранжевого твердого вещества с выходом 33% (12,2 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=508$ .

#### Примеры 190–192



Реагенты и условия: i) Int-190-47 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), KF (2,5 экв.), DMSO, 125°C, 14ч, 23–24%

Синтез (2R,4R)-1-(8-хлор-6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 190**)

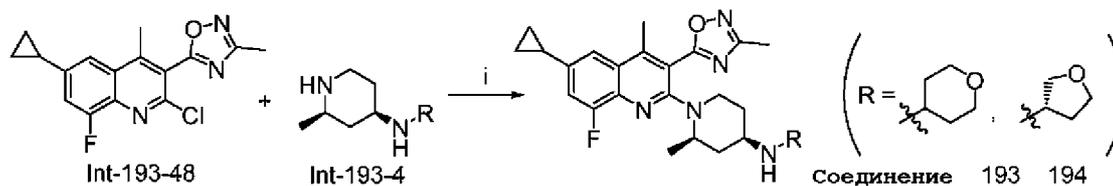
Смесь Int-190-47 (20 мг, 0,062 ммоль), Int-190-4 (15 мг, 0,074 ммоль) и KF (9 мг, 0,155 ммоль) в DMSO (200 мкл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и промывали раствором 1M NaOH (3×). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5). Соединение **190** получали в виде бледно-оранжевого масла с выходом 23% (7 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=484$ .

(2R,4R)-1-(8-хлор-6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 191**) получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 23% (6,8 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=470$ .

(2R,4R)-1-(8-хлор-6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 192**)

получали в виде бледно-оранжевого масла с выходом 24% (7,1 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=470.

#### Примеры 193–194



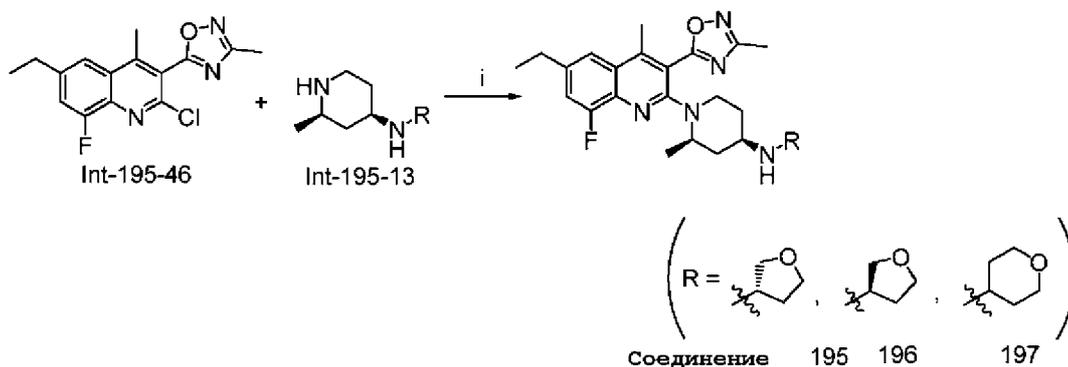
Реагенты и условия: i) Int-193-48 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), KF (2,5 экв.), DMSO, 125°C, 14ч, 18–21%

Синтез (2R,4R)-1-(6-циклопропил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 193**)

Смесь **Int-193-48** (10 мг, 0,031 ммоль), **Int-193-4** (7,4 мг, 0,037 ммоль) и KF (4,5 мг, 0,078 ммоль) в DMSO (200 мкл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и промывали раствором 1M NaOH (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). **Соединение 193** получали в виде бледно-оранжевого масла с выходом 21% (3,2 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=480.

(2R,4R)-1-(6-циклопропил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 194**) получали в виде бледно-желтого масла с выходом 18% (3,9 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=466.

#### Примеры 195–197



Реагенты и условия: i) Int-195-46 (1,0 экв.), амин (1,5 экв.), KF (2,5 экв.), DMF, 125°C, 18ч, 10–22%.

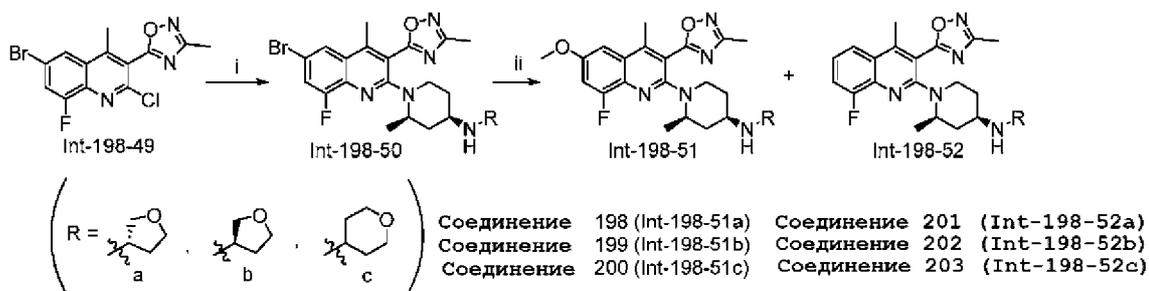
Синтез (2R,4R)-1-(6-этил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 195**)

Смесь **Int-195-46** (15 мг, 0,049 ммоль), **Int-195-13** (15,6 мг, 0,074 ммоль) и KF (7 мг, 0,123 ммоль) в DMSO (200 мкл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и промывали раствором 1M NaOH (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Соединение **195** получали в виде бледно-коричневого масла выходом с 22% (4,9 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=454.

(2R,4R)-1-(6-этил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 196**) получали в виде бледно-коричневого масла с выходом 12% (2,6 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=454.

(2R,4R)-1-(6-этил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 197**) получали в виде бледно-желтого масла с выходом 10% (3,2 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=468.

#### Примеры 198–203



#### Реагенты и условия:

i) Int-198-49 (1,0 экв.), амин (1,5 экв.), KF (2,0 экв.), DIPEA (3,0 экв.), DMSO, 125°C, 18ч, 50–56%;

ii) Int-198-50 (1,0 экв.), NaB(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,5% экв.), tBuXPhos (5,5% экв.), 1,4-диоксан, 125°C, 2ч, 6–10%.

#### Синтез Int-198-50

Смесь **Int-198-49** (100 мг, 0,28 ммоль), амина **Int-195-13** в примере 195–197 (77 мг, 0,42 ммоль), KF (33 мг, 0,56 ммоль) и DIPEA (150 мкл, 0,84 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане, затем 0–10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Продукт получали в виде зеленого масла с выходом 54% (77 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=504. 506.

Взаимодействие с **Int-187-16** в Примере 187–189; 79 мг, зеленое масло, выход 56%. ЖХМС: (M+1) m/z=504, 506.

Взаимодействие с **Int-187-4** в Примере 193–194; 73 мг, зеленое твердое вещество, выход 50%. ЖХМС: (M+1) m/z=518, 520.

Получение  $\text{NaB}(\text{OMe})_4$  перед синтезом **Int-198-51**

Раствор  $\text{NaBH}_4$  (0,5 г) в  $\text{MeOH}$  (25 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме досуха и использовали без дополнительной очистки.

Синтез **Int-198-51** (а: Соединение **198**, b: Соединение **199**, с: Соединение **200**) и **52** (а: Соединение **201**, b: Соединение **202**, с: Соединение **203**)

Смесь **Int-198-50** (77 мг, 0,15 ммоль),  $\text{NaB}(\text{OMe})_4$  (96 мг, 0,61 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,5 мг, 2,5 моль%) и  $t\text{BuXPhos}$  (3,6 мг, 5,5 моль%) в 1,4-диоксане (1,5 мл) перемешивали при  $125^\circ\text{C}$  в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{EtOAc}:\text{iPrOH}$  (97:3). (2R,4R)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 198**) получали в виде желтого твердого вещества с выходом 6% (4,2 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=456$ ; побочный продукт, (2R,4R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 201**), получали в виде желтого масла с выходом 3% (2,4 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=426$ .

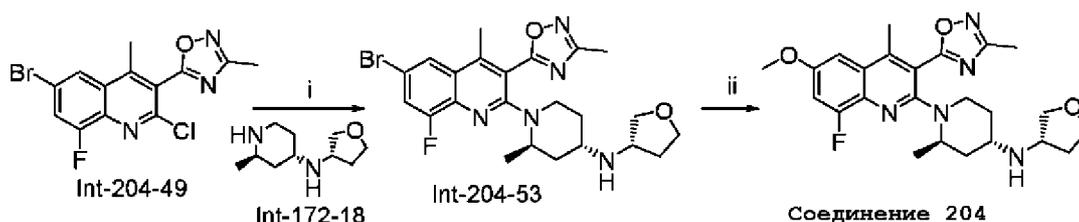
(2R,4R)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 199**) получали в виде желтого твердого вещества с выходом 10% (7,1 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=456$ .

(2R,4R)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 200**) получали в виде желтого твердого вещества с выходом 6% (4,2 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=470$ .

(2R,4R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 202**) получали в виде желтого масла с выходом 5% (3,2 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=426$ .

(2R,4R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 203**) получали в виде желтого масла с выходом 0,8% (0,5 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=440$ .

## ПРИМЕР 204



Реагенты и условия:

i) Int-204-49 (1,0 экв.), Int-172-18 (1,0 экв.), KF (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), DMSO, 125°C, 18ч, 38%;

ii) Int-204-53 (1,0 экв.), NaB(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,5% экв.), tBuXPhos (5,5% экв.), 1,4-диоксан, 125°C, 2ч, 8%.

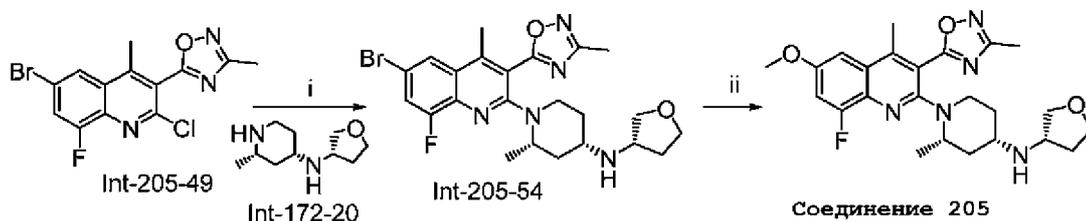
Синтез (2R,4S)-1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина **Int-204-53**

Смесь **Int-204-49** (45,2 мг, 0,127 ммоль), амин **Int-172-18** в Примере 172 (23,4 мг, 0,127 ммоль), KF (15 мг, 0,254 ммоль) и DIPEA (44 мкл, 0,254 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–50% EtOAc в гексане) и затем CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0–10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) в качестве подвижной фазы. Продукт **Int-204-53** получали в виде зеленого масла с выходом 38% (24 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=505.

Синтез (2R,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина (**Соединение 204**)

Смесь **Int-204-53** (24 мг, 0,047 ммоль), NaB(OMe)<sub>4</sub> (30 мг, 0,19 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 мг, 2,5 моль%) и tBuXPhos (1 мг, 5,5 моль%) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 125°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (97:3). Соединение **204** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 8% (1,7 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

#### ПРИМЕР 205



Реагенты и условия: i) Int-205-49 (1,0 экв.), Int-172-20 (1,0 экв.), KF (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), DMSO, 125°C, 18ч, 51%;

ii) Int-205-54 (1,0 экв.), NaB(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,5% экв.), tBuXPhos (5,5% экв.), 1,4-диоксан, 125°C, 2ч, 4%.

Синтез (2S,4S)-1-(6-бром-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина **Int-205-54**

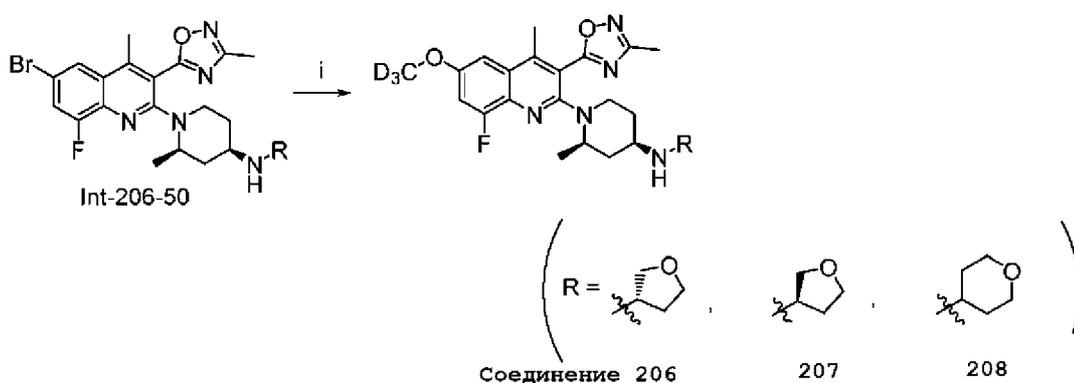
Смесь **Int-205-49** (33,2 мг, 0,093 ммоль), амина **Int-172-20** в Примере 172 (17,2 мг, 0,093 ммоль), KF (11 мг, 0,186 ммоль) и DIPEA (32 мкл, 0,186 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным соевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (0–50% EtOAc в гексане и затем 0–10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Продукт **Int-205-54** получали в виде зеленого масла с выходом 51% (24 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=504, 506.

Синтез (2S,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина

### (Соединение 205)

Смесь **Int-205-54** (24 мг, 0,047 ммоль), NaB(OMe)<sub>4</sub> (30 мг, 0,19 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 мг, 2,5 моль%) и tBuXPhos (1 мг, 5,5 моль%) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 125°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (97:3). Соединение **205** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 4% (0,9 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=456.

Примеры 206–208



Реагенты и условия: i) Int-206-50 (1,0 экв.), NaB(OCD<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,5% экв.), tBuXPhos (5,5% экв.), 1,4-диоксан, 125°C, 18ч, 1–11%.

Синтез (2R,4R)-1-(8-фтор-6-(метокси-d3)-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина (**Соединение 206**)

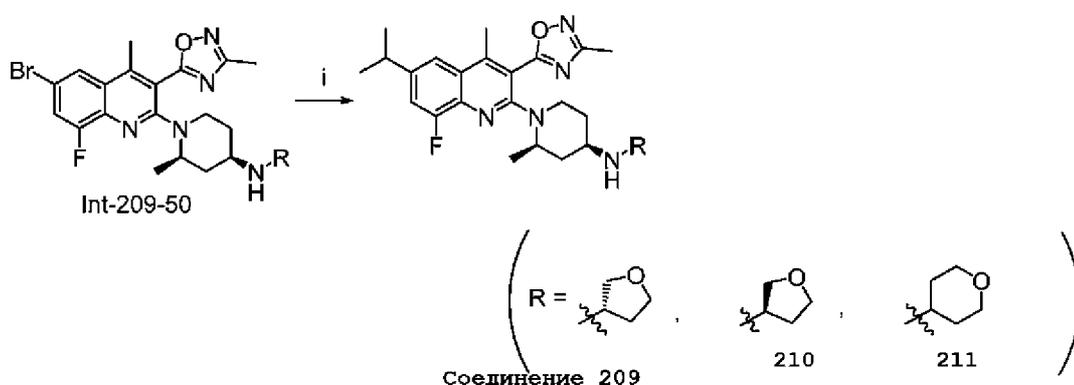
Раствор NaBH<sub>4</sub> (0,1 г) в CD<sub>3</sub>OD (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме досуха и использовали без очистки. Смесь **Int-206-50** (70,5 мг, 0,14 ммоль), NaB(OCD<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (95 мг, 0,56 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,2 мг, 2,5 моль%) и tBuXPhos (3,2 мг, 5,0 моль%) в 1,4-диоксане (1,5 мл) перемешивали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (97:3). Соединение **206** получали в виде желтого масла с выходом 4% (2,7 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=459.

(2R,4R)-1-(8-фтор-6-(метокси-d3)-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 207**) получали в виде желтого масла с выходом 1% (0,6 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=459.

(2R,4R)-1-(8-фтор-6-(метокси-d3)-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 208**) получали в виде желтого масла с выходом 11% (6 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=473.

Примеры 209–211



Реагенты и условия: i) Int-209-50 (1,0 экв.), iPrMgCl (3,0 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 экв.), P(tBu)<sub>3</sub> HBF<sub>4</sub> (0,12 экв.), ZnBr<sub>2</sub> (0,5 экв.), THF, 25°C, 2ч, 8–13%.

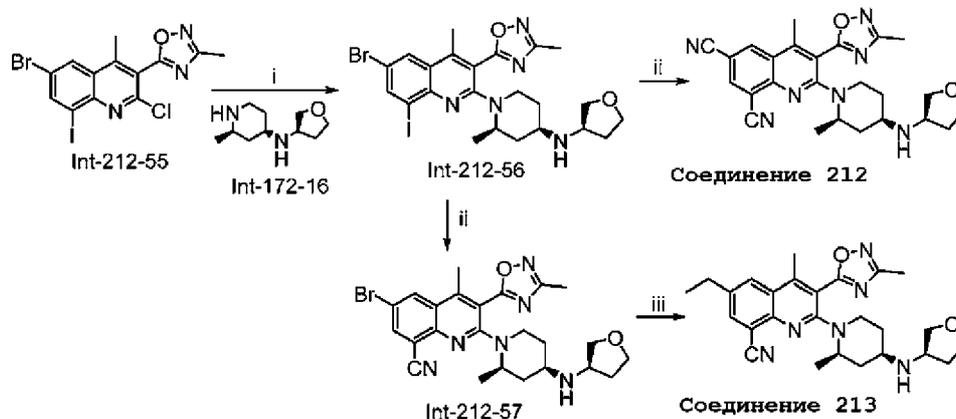
Синтез (2R,4R)-1-(8-фтор-6-изопропил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 209**)

К суспензии Int-209-50 (70,5 мг, 0,14 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,1 мг, 0,014 ммоль), P(tBu)<sub>3</sub> HBF<sub>4</sub> (4,9 мг, 0,017 ммоль), ZnBr<sub>2</sub> (70 мкл, 1М в THF) в THF (1,5 мл) добавляли 2М раствор iPrMgCl (0,21 мл, 0,42 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2ч. Смесь затем выливали на ледяную воду и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали 1% водн. раствором HCl и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (97:3) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (96:4). Соединение **209** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 8% (5,4 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=468.

(2R,4R)-1-(8-фтор-6-изопропил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 210**) получали в виде желтого твердого вещества, выход 8% (5,2 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=468.

(2R,4R)-1-(8-фтор-6-изопропил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 211**) получали в виде желтого масла, выход 13% (7,4 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=482.

Примеры 212–213



Реагенты и условия: i) **Int-212-55** (1,0 экв.), **Int-172-16** (1,5 экв.), KF (2,0 экв.) DIPEA (3,0 экв.), DMSO, 125°C, 18 ч, 48%;

ii) **Int-212-56** (1,0 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (1,0 экв.), Zn (0,1 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 экв.), THF/DMF (1:1, об/об), 80°C, 18ч, 2% (для соединения 212) и 58% (для **Int-212-57**);

iii) **Int-21-57** (1,0 экв.), EtB(OH)<sub>2</sub> (1,4 экв.), РСu<sub>3</sub> (0,1 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,6 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5% экв.), Толуол, H<sub>2</sub>O, 100°C, 18ч, 18%.

Синтез (2R,4R)-1-(6-бром-8-иод-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин **Int-212-56**

Смесь **Int-212-55** (150 мг, 0,32 ммоль), амина **Int-172-16** Примера 172 (89 мг, 0,48 ммоль), KF (37 мг, 0,64 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,96 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–50% EtOAc в гексане) и затем CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0–10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде темно-зеленого масла с выходом 48% (94,3 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=612, 614.

Синтез 4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-6,8-дикарбонитрила (**Соединение 212**) и **57**

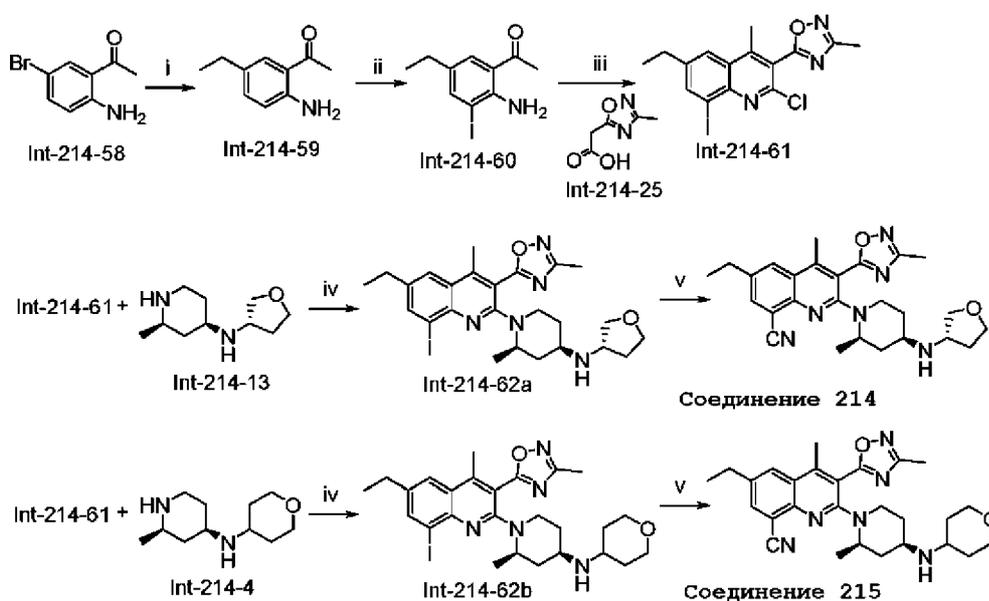
Смесь **Int-212-56** (94,3 мг, 0,154 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (18,0 мг, 0,154 ммоль), Zn порошка (1,0 мг, 0,0154 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17,8 мг, 0,0154 ммоль) в THF/DMF (2 мл, 1:1, об/об) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали в вакууме.

Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (98:2) с получением соединения **212** в виде желтого твердого вещества (1,4 мг, выход 2%) и **57** в виде желтого твердого вещества с 58% (45,6 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=511, 513.

Синтез 6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрила  
(Соединение **213**)

Смесь **Int-212-57** (45,6 мг, 0,089 ммоль), EtV(OH)<sub>2</sub> (9,2 г, 0,125 ммоль), P(Cy)<sub>3</sub> (2,5 мг, 0,0089 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,0 мг, 0,0045 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (68 мг, 0,32 ммоль) в толуоле (2 мл) и H<sub>2</sub>O (40 мкл) перемешивали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит. Фильтровали концентрировали в вакууме и очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (98:2), затем CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97:3). Продукт, Соединение **213**, получали в виде желтого твердого вещества с выходом 18% (7,4 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=461.

Примеры 214–215



Реагенты и условия: i) **Int-214-58** (1,0 экв.), Et<sub>3</sub>V (1,5 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5% экв.), THF/DMF (1:1, об/об), 80°C, 1,5ч, 66%; ii) **Int-214-59** (1,0 экв.), NIS (1,05 экв.), AcOH, комн.темп., 1,5ч, 88%; iii) **Int-214-60** (1,0 экв.), POCl<sub>3</sub>, 100°C, 1ч, 44%; iv) **Int-214-61** (1,0 экв.), амин (1,5 экв.), KF (2,0 экв.) DIPEA (3,0 экв.), DMSO, 125°C, 18 ч, 32–41%; v) **Int-214-62** (1,0 экв.) Zn(CN)<sub>2</sub> (1,5 экв.), Zn (0,1 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 экв.), DMF, 80°C, 18 ч, 13–17%.

Синтез **Int-214-59**

К смеси **Int-214-58** (6,0 г, 28,0 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,7 г, 56,0 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,6 г, 1,4 ммоль) в THF/DMF (60 мл, 1:1 об/об) добавляли 1M раствор Et<sub>3</sub>V в THF (42 мл, 42,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 80°C в течение 1,5ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит. Отфильтрованное вещество концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–20% EtOAc в гексане) в качестве

подвижной фазы. Продукт **Int-214-59** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 66% (3,0 г). ЖХМС: (M+1) m/z=164.

#### Синтез **Int-214-60**

К смеси **Int-214-59** (2,5 г, 15,6 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли одной порцией NIS (3,7 г, 16,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5ч. Смесь разбавляли при помощи EtOAc (500 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×) и насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–30% EtOAc в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде красного масла с выходом 88% (4,0 г). ЖХМС: (M+1) m/z=290.

#### Синтез **Int-214-61**

Смесь **Int-214-60** (2,09 г, 7,23 ммоль) и **Int-214-25** (1,13 г, 7,95 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (14 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры избыток POCl<sub>3</sub> удаляли в вакууме. К остатку добавляли H<sub>2</sub>O при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Осажденный неочищенный хлорхинолин **Int-214-61** фильтровали, промывали при помощи H<sub>2</sub>O и сушили при пониженном давлении. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией (0–20% EtOAc в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт получали в виде желтого твердого вещества с выходом 44% (1,33 г).

#### Синтез **Int-214-62**

Смесь **Int-214-61** (75 мг, 0,18 ммоль), **Int-214-13** (50 мг, 0,27 ммоль), KF (21 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (94 мкл, 0,54 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (0–50% EtOAc в гексане) и затем CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0–10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) в качестве подвижной фазы. Продукт **Int-214-62a** получали в виде темно-коричневого масла с выходом 41% (41,4 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=562.

Взаимодействие с амином **Int-214-4** давало **Int-214-62b** (33,1 мг, выход 32%) в виде темно-коричневого масла. ЖХМС: (M+1) m/z=576.

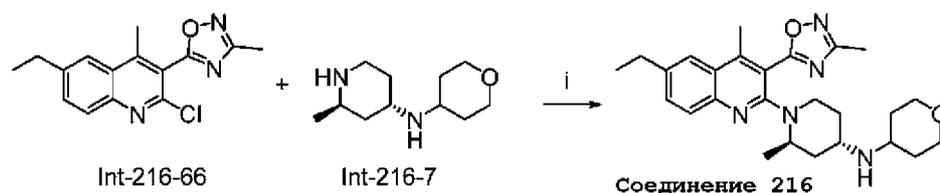
Синтез 6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрила  
(Соединение 214)

Смесь **Int-214-62** (41,4 мг, 0,074 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (13,0 мг, 0,111 ммоль), Zn порошка (0,5 мг, 0,0074 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,6 мг, 0,0074 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием EtOAc:iPrOH (98:2), затем CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97:3). Продукт, Соединение **214**, получали в виде желтого твердого вещества с выходом 17%

(6,0 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=461.

6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрил (**Соединение 215**) получали в виде желтого твердого вещества с выходом 29% (7,9 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=475.

#### ПРИМЕР 216

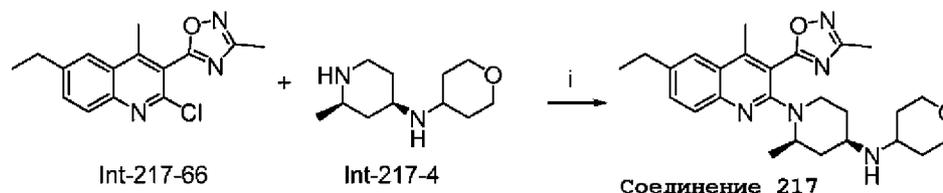


Реагенты и условия: i) Int-216-66 (1,0 экв.), амин (1,2 экв.), TMP/DMSO (1:1, об/об), 150°C, 18 ч, 8%.

Синтез (2R,4S)-1-(6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина (**Соединение 216**)

Смесь **Int-216-66** (30 мг, 0,104 ммоль) и **7** (23 мг, 0,125 ммоль) в 2,2,6,6-тетраметилпиперидине/DMSO (1,5 мл, 1:1 об/об) нагревали при 150°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96:4). Продукт, **Соединение 216**, получали в виде коричневого масла с выходом 8% (3,7 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=450.

#### ПРИМЕР 217

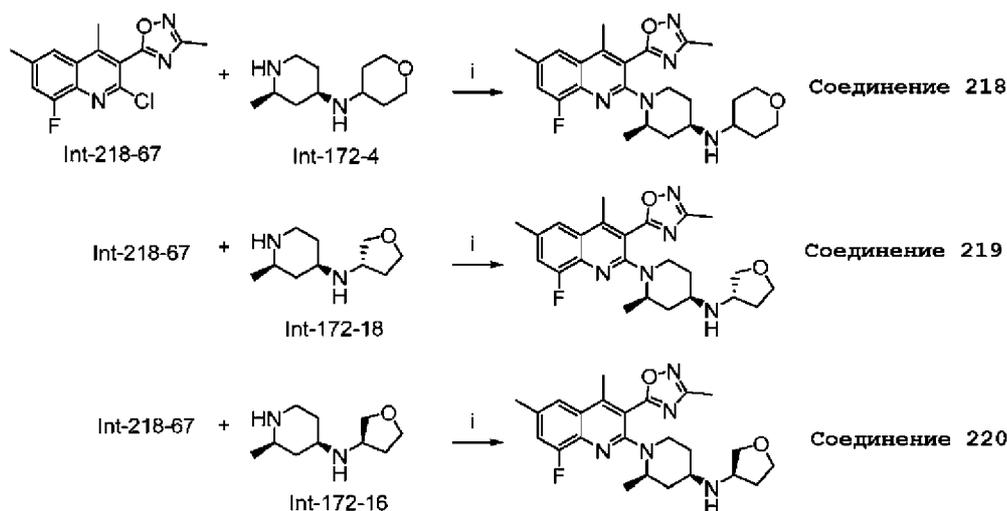


Реагенты и условия: i) Int-217-66 (1,0 экв.), амин (1,2 экв.), TMP/DMSO (1:1, об/об), 150°C, 18 ч, 6%

Синтез (2R,4R)-1-(6-этил-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина (**Соединение 217**)

Смесь **Int-217-66** (30 мг, 0,104 ммоль) и **Int-217-4** (23 мг, 0,125 ммоль) в 2,2,6,6-тетраметилпиперидине/DMSO (1,5 мл, 1:1 об/об) нагревали при 150°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96:4). Продукт, **Соединение 217**, получали в виде коричневого масла с выходом 6% (2,7 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=450.

Примеры 218–220



Реагенты и условия: i) Int-218-67 (1,0 экв.), амин (1,2 экв.), KF (2,5 экв.), DIPEA (2,0 экв.), DMF, 125°C, 18 ч, 13%.

Синтез (2R,4R)-1-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 218**)

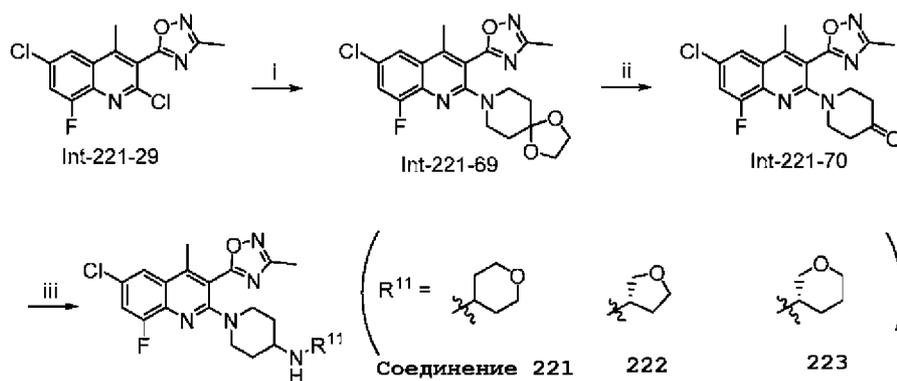
Смесь **Int-218-67** (15 мг, 0,051 ммоль) и **Int-172-4** (12,3 мг, 0,062 ммоль), KF (7,4 мг, 0,128 ммоль) и DIPEA (18 мкл, 0,102 ммоль) в DMF (200 мкл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (60 мл) и промывали раствором 1M NaOH (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Соединение **218** получали в виде бледно-желтого масла с выходом 13% (3,1 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=454.

(2R)-1-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 219**) получали в виде бледно-желтого масла с выходом 15% (3,3 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=440.

(2R)-1-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 220**) получали в виде бледно-желтого масла с выходом 13% (3,0 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=440.

Соединения **219a** и **220a** получали в соответствии с процедурой, описанной для соединений **219-220**, заменяя амин **Int-218-4** амином с подходящей стереохимией и функциональностью.

Примеры 221-223



Реагенты и условия: i) Int-221-29 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), iPrOH, 120°C, в течение ночи, 23%; ii) Int-221-69 (1,0 экв.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10% водн.), THF, 40°C, 2 ч, 62%; iii) Int-221-70 (1,0 экв.), амин (2,0 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.), AcOH (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи, 76–95%.

#### Синтез Int-221-69

Суспензию **Int-221-29** (210 мг, 0,669 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (190 мг, 1,33 ммоль) и DIPEA (233 мкл, 1,33 ммоль) в iPrOH (4 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (гексан/EtOAc) с получением кетала **Int-221-69** в виде желтого твердого вещества с выходом 23% (65 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=419.

#### Синтез Int-221-70

Раствор кетала **Int-221-69** (60 мг, 0,143 ммоль) в THF/10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1, 1,5 мл) перемешивали при 40°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaOH и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением кетона **Int-221-70** в виде желтого твердого вещества с выходом 62% (33 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХМС: (M+1) m/z=367.

#### Синтез соединений 221–223

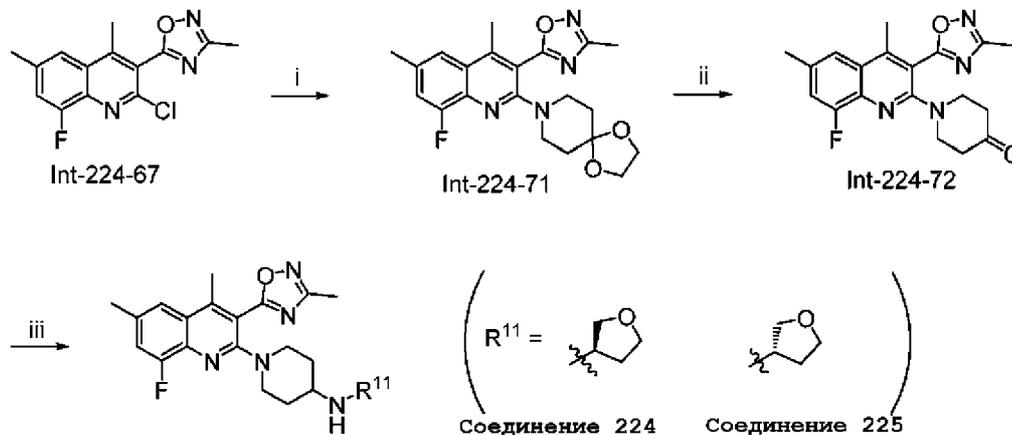
Смесь кетона **Int-221-70** (8 мг, 0,021 ммоль), 4-аминотетрагидропирана (4,3 мг, 0,043 ммоль), DIPEA (7,4 мкл, 0,043 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (9 мг, 0,043 ммоль) и AcOH (2,4 мкл, 0,043 ммоль) в 1,2-дихлорэтано перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) с получением 1-(6-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 221**) в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 91% (8,9 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=460.

(S)-1-(6-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 222**) получали в виде

бледно-желтого твердого вещества с выходом 95% (9,0 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=446.

(S)-1-(6-хлор-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 223**) получали в виде бледно-желтого масла с выходом 76% (7,4 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=460.

Примеры 224–225



Реагенты и условия: i) Int-224-67 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 120°C, в течение ночи, 84%; ii) Int-224-71 (1,0 экв.), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10% водн.), THF, 50°C, 2 ч, 87%; iii) Int-224-72 (1,0 экв.), амин (1,2 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,0 экв.), AcOH (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн. темп., в течение ночи, 50–62%

#### Синтез Int-224-71

К суспензии хлорхинолина **Int-224-67** (210 мг, 0,75 ммоль) и DIPEA (0,26 мл, 1,50 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (0,20 мл, 1,50 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0–20% EtOAc в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт **Int-224-71** получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 84% (251 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=399.

#### Синтез Int-224-72

К раствору **Int-224-71** (246 мг, 0,62 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли 10% водн. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией (0–66% EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы). Продукт **Int-224-72** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 87% (189 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=355.

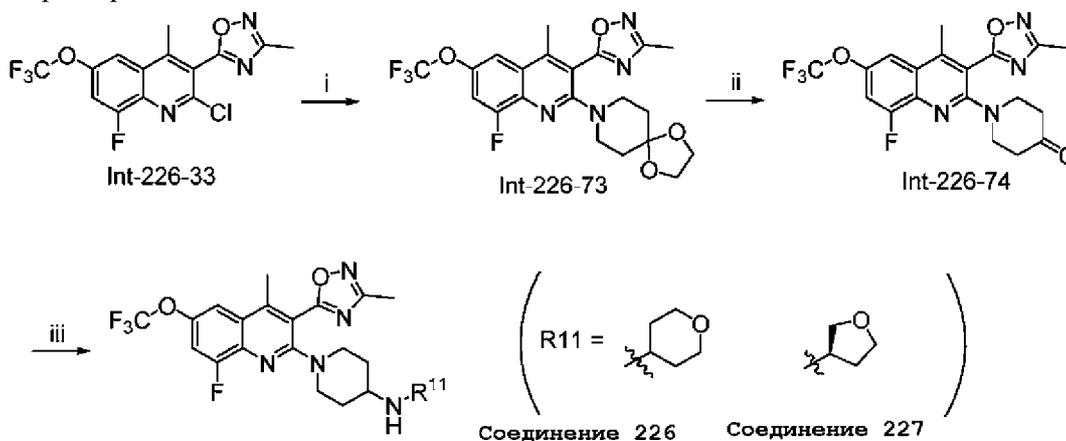
Синтез (R)-1-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 224**)

Смесь **Int-224-72** (10,0 мг, 0,028 ммоль), (R)-3-аминотетрагидрофуран

гидрохлорида (4,2 мг, 0,034 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 0,056 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (12,0 мг, 0,056 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (3 мкл, 0,056 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96:4). Продукт, Соединение **224**, получали в виде желтого твердого вещества с выходом 62% (7,4 мг). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=426$ .

(S)-1-(8-фтор-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (Соединение **225**) получали в виде желтого твердого вещества с выходом 50% (5,9 мг). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=426$ .

#### Примеры 226–227



Реагенты и условия: i) Int-226-33 (1,0 экв.), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), EtOH, 120°C, в течение ночи, 77%; ii) Int-226-73 (1,0 экв.),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10% водн.), THF, 50°C, 2 ч, 59%; iii) Int-226-74 (1,0 экв.), амин (1,2 экв.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,0 экв.),  $\text{AcOH}$  (2,0 экв.), DIPEA (2,0 экв.), 1,2-дихлорэтан, комн.темп., в течение ночи, 67–79%.

#### Синтез Int-226-73

К суспензии хлорхинолина Int-226-33 (170 мг, 0,47 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,94 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (0,12 мл, 0,94 ммоль) при комнатной температуре. Смесь затем нагревали при 120°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0–20% EtOAc в гексане) в качестве подвижной фазы. Продукт Int-226-73 получали в виде красного масла с выходом 77% (170 мг). ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=469$ .

#### Синтез Int-226-74

К раствору Int-226-73 (170 мг, 0,36 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 10% водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 мл) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при 50°C в течение 2ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией (0–66% EtOAc в гексане) в качестве подвижной фазы.

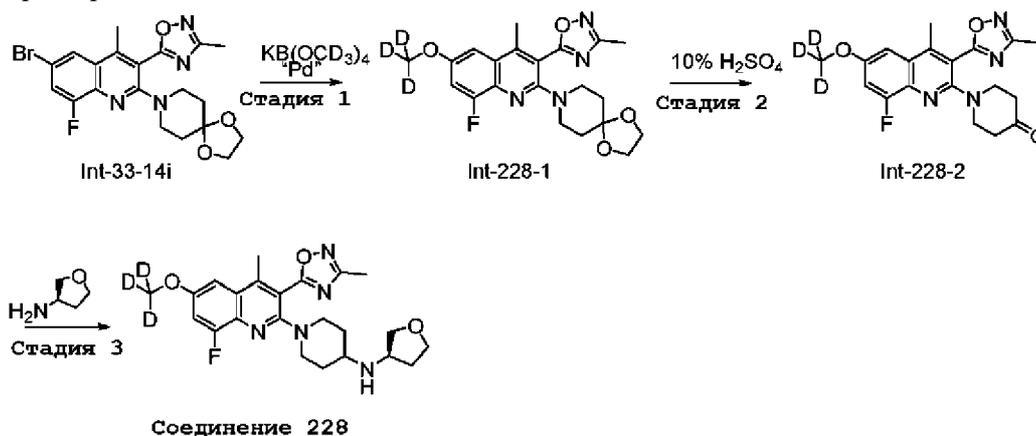
Продукт **Int-226-74** получали в виде красного масла с выходом 59% (91 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=425.

Синтез 1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-(трифторметокси)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин  
(**Соединение 226**)

Смесь **Int-226-74** (15,0 мг, 0,035 ммоль), 4-аминотетрагидропирана (4,2 мг, 0,042 ммоль) и DIPEA (12 мкл, 0,070 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (14,8 мг, 0,070 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (4 мкл, 0,070 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (96:4). Продукт, **Соединение 226**, получали в виде коричневого твердого вещества с выходом 67% (11,9 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=510.

(R)-1-(8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-(трифторметокси)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин  
(**Соединение 227**) получали в виде желтого твердого вещества с выходом 79% (13,9 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=496.

Пример 228

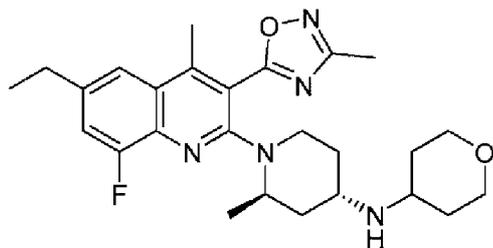


Синтез (R)-1-(8-фтор-6-(метокси-d3)-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 228**)

**Стадия 1:** Следуя способу получения **Int-33-14j**, в котором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  заменяли на  $\text{K}_2\text{OCD}_3$ , **Int-228-1** получали в виде белого твердого вещества после очистки хроматографией на силикагеле (0–60% EtOAc/гексан). ЖХМС: m/z 418 (M+H).

**Стадия 2–3:** В соответствии с процедурой, раскрытой выше для соединения **34**, и с использованием соответствующего дейтерий-замещенного промежуточного соединения(соединений) получали **Соединение 228** в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 445 (M+H); Время удерживания: 3,55 минут (Метод 2).

ПРИМЕР 229

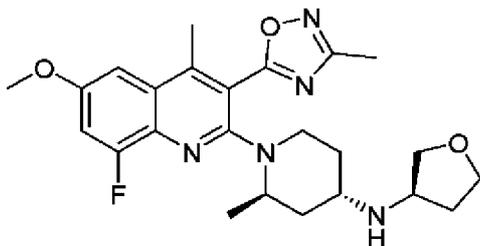


Следуя общей процедуре для синтеза соединения 197, с использованием подходящего хирального амина получали Соединение 229 в виде белого твердого вещества; ЖХМС:  $m/z$  468 (M+H).

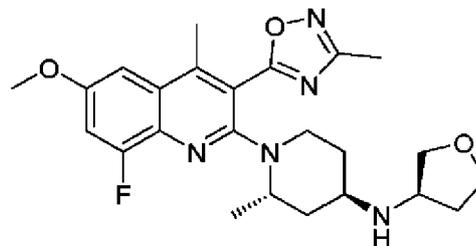
#### Примеры 230–235

Соединения 230–235 получали с использованием способов, раскрытых в примерах 195–197 или 236–237, с использованием аминов и алкилирующих агентов с подходящей стереохимией.

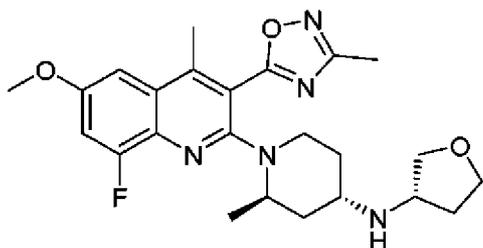
#### ПРИМЕРЫ 236–237



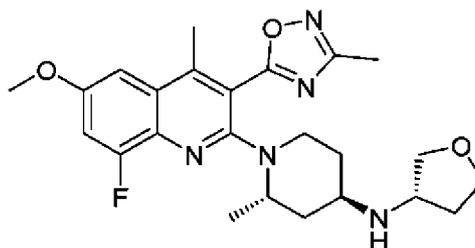
**Соединение 236a**



**Соединение 236b**



**Соединение 237a**



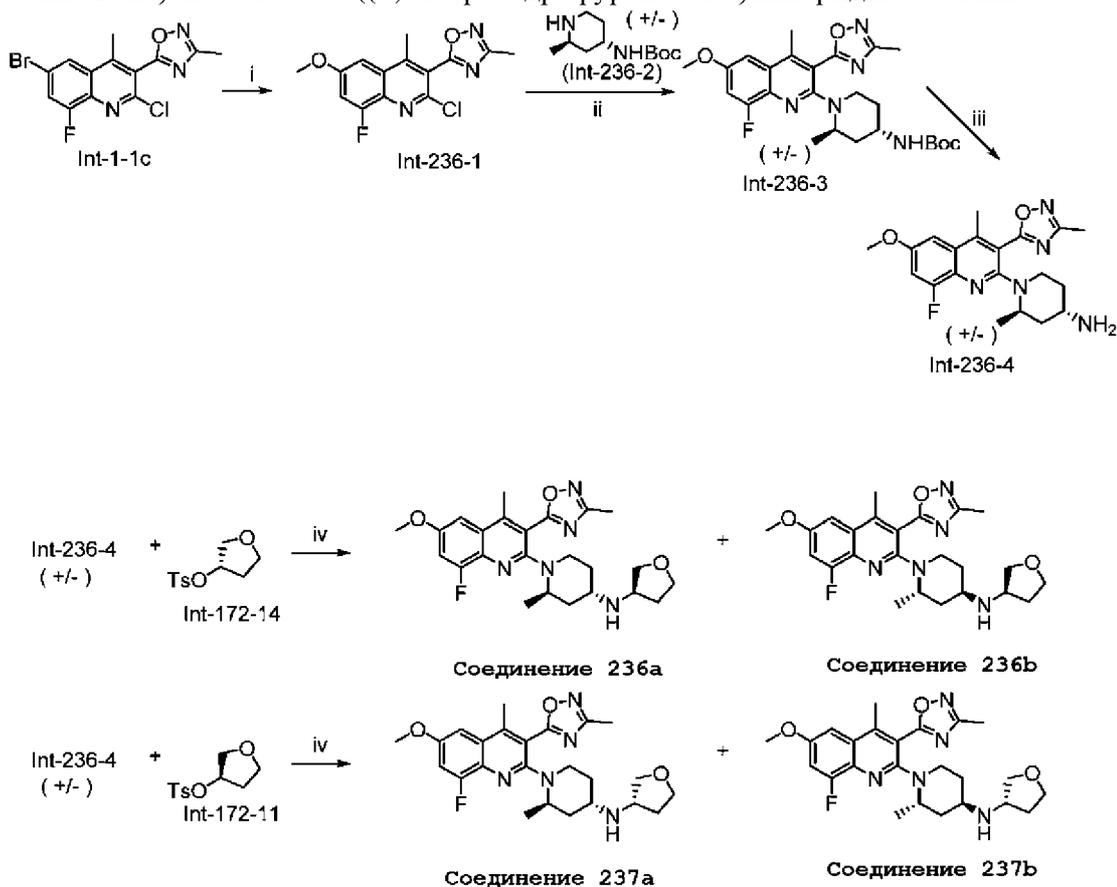
**Соединение 237b**

**236a и 236b:** Смесь (2R,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин и (2R,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин,

и

**237a и 237b:** Смесь (2R,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин и (2R,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин,

ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амина.



Реагенты и условия: i)  $\text{K}(\text{OMe})_4$  (3 экв.),  $\text{Pd}2(\text{dba})_3$  (0,05 экв.),  $\text{tBuXphos}$  (0,1 экв.), диоксан,  $100^\circ\text{C}$ , 2ч; ii)  $\text{KF}$  (2,5 экв.),  $\text{DMSO}$ ,  $130^\circ\text{C}$ ; iii)  $\text{TFA}$ ,  $\text{DCM}$ ; iv)  $\text{DIPEA}$  (4 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , микроволн.,  $120^\circ\text{C}$ ; iv)  $\text{DIPEA}$  (4 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , микроволн.,  $120^\circ\text{C}$ .

**Int-236-1** синтезировали из **Int-1-1c** в соответствии с общей процедурой для синтеза **Int-33-14j**.

Синтез трет-бутил 1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-транс-2-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**Int-236-3**)

В сосуд для микроволновой обработки загружали 5-(2-хлор-8-фтор-6-метокси-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (**Int-236-1**) (0,143 мг, 0,45 ммоль), рацемический трет-бутил N-[(транс)-2-метилпиперидин-4-ил]карбамат (**Int-236-2**, 0,199 г, 0,929 ммоль), фторид калия (67,5 мг, 1,16 ммоль), безводный  $\text{DMSO}$  (1,2 мл) и диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,16 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азот и нагревали при  $130^\circ\text{C}$  в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт последовательно промывали раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали до 300 мг. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя из 12г силикагеля с градиентом 0–40%  $\text{EA/гексан}$ , с получением целевого продукта в виде желтого масла (140 мг, выход 61%) ЖХМС:  $(\text{M}+1) m/z=486,1$

Синтез 1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-

ил)хинолин-2-ил)-транс-2-метилпиперидин-4-амин (**Int-236-4**)

К охлажденному 0°C раствору трет-бутил 1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-транс-2-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**Int-236-3**, 135 мг, 0,278 ммоль) в 5 мл DCM добавляли 2,5 мл TFA. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, концентрировали до получения оранжевого пенистого вещества и распределяли между равными объемами полунасыщенного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> раствора и EtOAc. Органический раствор промывали раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> два раза, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением **Int-236-4** в виде желтого твердого вещества (99 мг, выход 94%). ЖХМС: (M+1) m/z=386,2

Синтез соединений **236a** (2R,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин и **236b** (2S,4R)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин

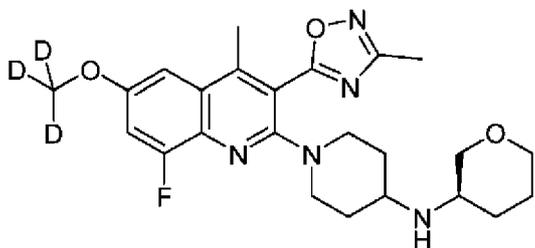
В сосуд для микроволновой обработки загружали 1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-транс-2-метилпиперидин-4-амин (**Int-236-4**, 55 мг, 0,14 ммоль), (3S)-оксолан-3-ил 4-метилбензол-1-сульфонат (**Int-172-14**, 140 мг, 0,56 ммоль), диизопропилэтиламин (97 мкл, 0,56 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (0,9 мл). Смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 12 часов. Смесь распределяли между EtOAc и водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, органическую фракцию над сульфатом натрия и концентрировали до 225 мг оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя из силикагеля с градиентом 0-60% EtOAc/гексан, затем с градиентом 0-10% MeOH/DCM, с получением смеси диастереоизомеров в виде желтого твердого вещества (40 мг, 63% выход). Смесь можно разделить для получения индивидуальных диастереомеров с использованием колонки phenomenex Lux 5мкм целлюлозы-2 (250мм × 4,6мм, гексан:этанол:DEA (80:20:1), 1 мл/мин, время удерживания: 15,7 мин, 17,5 мин. ЖХМС: (M+1) m/z=356,1.

Синтез соединения **237a** (2R,4S)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин и соединения **237b** (2S,4R)-1-(8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин

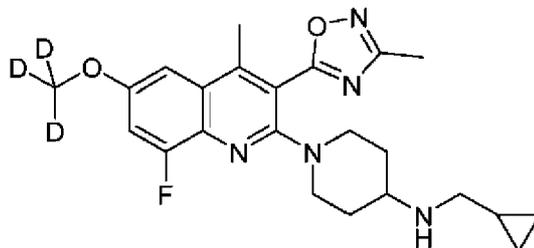
В сосуд для микроволновой обработки загружали 1-[8-фтор-6-метокси-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил]-транс-2-метилпиперидин-4-амин (**Int-236-4**, 58 мг, 0,15 ммоль), (3R)-оксолан-3-ил 4-метилбензол-1-сульфонат (**Int-172-11**, 146 мг, 0,56 ммоль), DIPEA (0,105 мл, 0,56 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (0,9 мл). Смесь нагревали в течение 12 часов при 120°C в микроволновом реакторе. Смесь распределяли между EtOAc и водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, органическую фракцию сушили над сульфатом натрия и концентрировали до 170 мг оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом 0-60% EtOAc/гексан, затем с

градиентом 0–10% MeOH/DCM, с получением смеси диастереоизомеров в виде желтого твердого вещества (38 мг, выход 56%). Смесь можно разделить для получения индивидуальных диастереомеров с использованием колонки phenomenex Lux 5мкм целлюлозы–4 (250мм x 4,6мм, гексан:этанол:DEA (73:27:0,1), 1 мл/мин, время удерживания: 7,2 мин, 8,9 мин. ЖХМС: (M+1) m/z=356,1.

ПРИМЕР 238–239



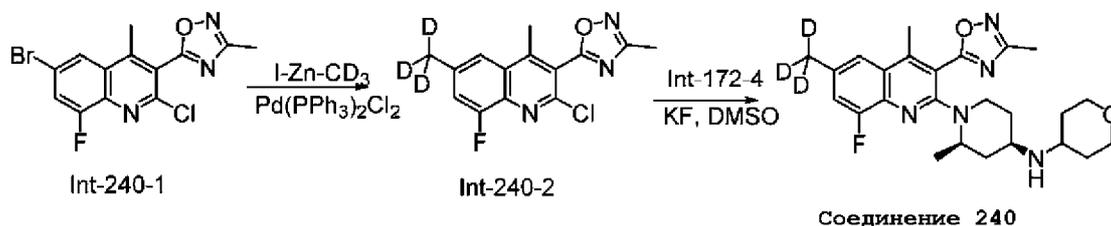
Соединение 238



Соединение 239

Соединения **238** и **239** получали в соответствии с процедурой, раскрытой выше для соединения **228**, и подходящие амины использовали на стадии 3. Соединение **238**: желтое твердое вещество; ЖХМС: m/z 459 (M+H); Время удерживания: 3,71 минут (Метод 2). Соединение **239**: белое твердое вещество; ЖХМС: m/z 429 (M+H); Время удерживания: 3,90 минут (Метод 2).

ПРИМЕР 240

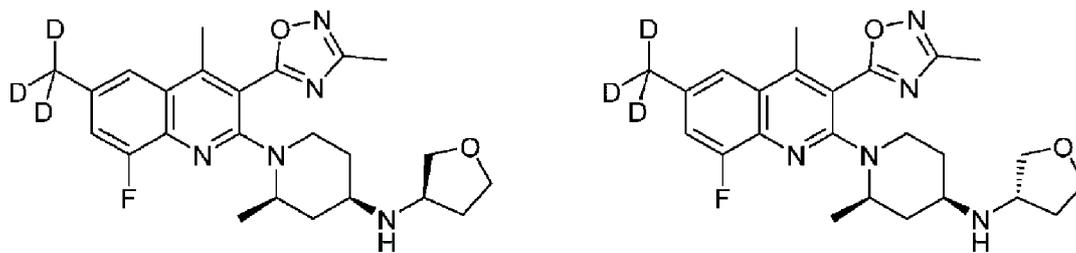


Соединение 240

**Стадия 1:** К суспензии 5-(6-бром-2-хлор-8-фтор-4-метилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола (357 мг, 1,00 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорида (68 мг, 88 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли суспензию (метил-d3)цинк(II) иодида (7,0 мл, ref: DOI: 10,1039/c7cc06106d) и реакцию гасили раствором лимонной кислоты (5% водн.) и экстрагировали этилацетатом два раза. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (153 мг, выход 52%). ЖХМС (ESI): m/z 295 (M+H).

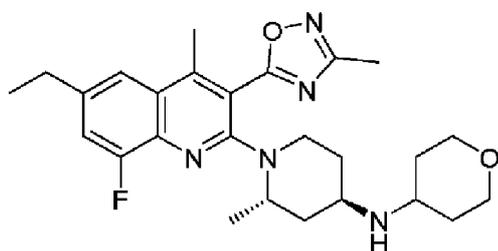
**Стадия 2:** Аналогично получению соединения 174, заменяя 5-(2,8-дихлор-4,6-диметилхинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол на 5-(2-хлор-8-фтор-4-метил-6-(метил-d3)хинолин-3-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол, получали соединение **240** в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 457 (M+H).

ПРИМЕР 241–242



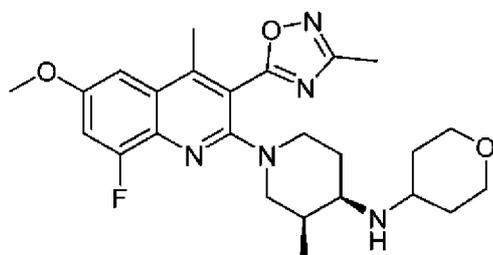
Следуя процедуре для получения соединения **240**, получали соединение **241** в виде белого твердого вещества; ЖХМС:  $m/z$  443 (M+H); Время удерживания: 3,62 минут (Метод 2). Соединение **242** получали в виде белого твердого вещества; ЖХМС:  $m/z$  443 (M+H); Время удерживания: 3,74 минут (Метод 2).

#### ПРИМЕР 243



Следуя общей процедуре синтеза для получения соединения 197, с использованием подходящего хирального амина получали соединение **243** в виде белого твердого вещества; ЖХМС:  $m/z$  468 (M+H).

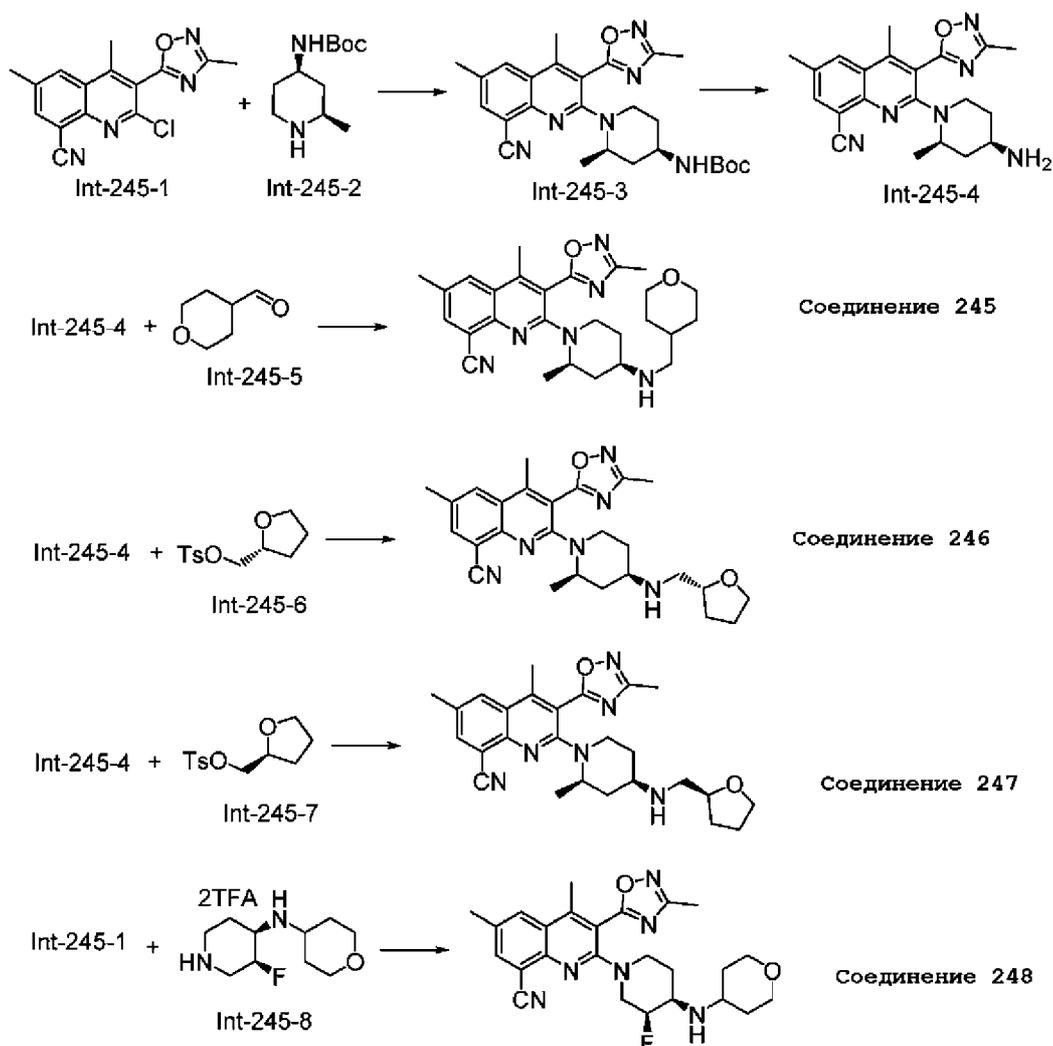
#### ПРИМЕР 244



#### Соединение 244

Соединение **244** получали с использованием способов, раскрытых в примерах 259–260, с использованием подходящего хирального амина **Int-259-13** и **Int-36-14h**.

#### ПРИМЕРЫ 245–248



Синтез 4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрила (Соединение 245).

Смесь **Int-245-1** (200 мг, 0,67 ммоль), **Int-245-2** (172 мг, 0,804 ммоль) и KF (97 мг, 1,67 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (3×). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием гексана/EtOAc (7:3). Продукт получали в виде желтого твердого вещества с выходом 56% (180 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=477.

Смесь **Int-245-3** (170 мг, 0,356 ммоль) и TFA (550 мкл, 7,13 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество снова растворяли в EtOAc и промывали раствором 2M NaOH (2×). Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и продукт использовали без дополнительной очистки. **Int-245-4** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 95%. ЖХМС: (M+1) m/z=377.

Смесь амина **Int-245-4** (10 мг, 0,026 ммоль) и **Int-245-5** (3 мг, 0,026 ммоль) в DCE (200 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с последующим добавлением  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (11 мг, 0,052 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (2,9 мкл, 0,052 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли при помощи  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и промывали раствором 2M  $\text{NaOH}$  (1×). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5). Соединение **245** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 49% (6,1 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=475$ .

Синтез 4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрила (Соединение **246**)

Смесь **Int-245-4** (10 мг, 0,026 ммоль), **Int-245-6** (13,3 мг, 0,052 ммоль) и DIPEA (9,1 мкл, 0,052 ммоль) в ацетонитриле (150 мкл) нагревали  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5). Соединение **246** получали в виде желтого масла с выходом 53% (6,3 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=461$ .

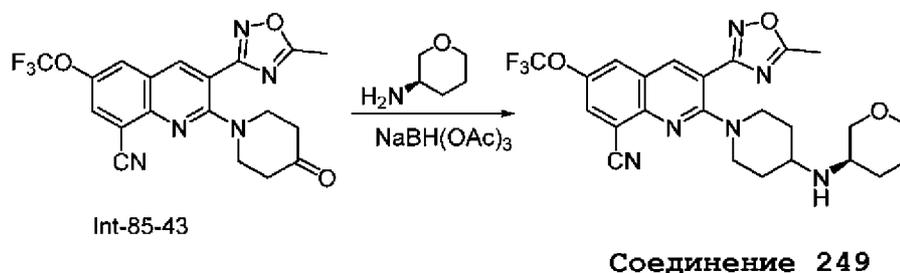
Синтез 4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-((2R,4R)-2-метил-4-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)пиперидин-1-ил)хинолин-8-карбонитрила (Соединение **247**)

Соединение **247** синтезировали таким же образом и получали в виде желтого масла с выходом 50% (6,0 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=461$ .

Синтез 2-((3S,4R)-3-фтор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-4,6-диметил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-8-карбонитрила (Соединение **248**)

Смесь **Int-245-1** (20 мг, 0,067 ммоль), **Int-245-8** (34,4 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (47 мкл, 0,268 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (250 мкл) нагревали при  $125^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5). Соединение **248** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 46% (14,3 мг). ЖХМС: (M+1)  $m/z=465$ .

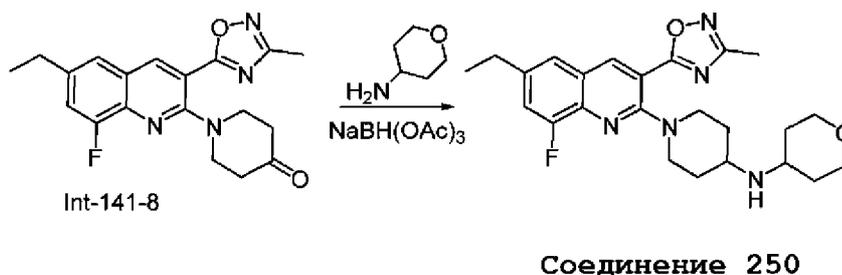
#### ПРИМЕР 249



Синтез (R)-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)-6-(трифторметокси)хинолин-8-карбонитрила (Соединение **249**)

Смесь кетона **Int-85-43** (5 мг, 0,012 ммоль), 3-(R)-аминотетрагидропирана HCl (3,3 мг, 0,024 ммоль), DIPEA (4,2 мкл, 0,024 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5 мг, 0,024 ммоль) и AcOH (1,3 мкл, 0,024 ммоль) в 1,2-дихлорэтане перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=95:5) с получением соединения **249** (4,1 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (M+1) m/z=503.

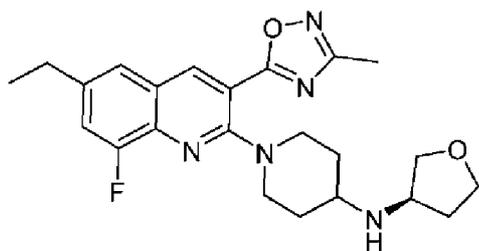
#### ПРИМЕР 250



Синтез 1-(6-этил-8-фтор-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин (Соединение 250).

Смесь **Int-141-8** (8 мг, 0,022 ммоль), 4-аминотетрагидропирана (3,4 мг, 0,034 ммоль), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (7,2 мг, 0,034 ммоль) и AcOH (1,9 мкл, 0,13 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3ч. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=95:5) с получением соединения **250** в виде желтого твердого вещества (8,1 мг, выход 82%). ЖХМС: (M+1) m/z=440.

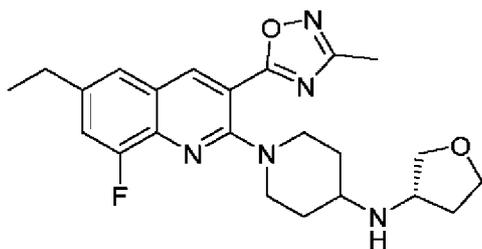
#### ПРИМЕР 251



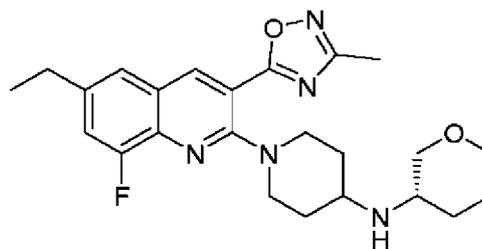
Синтез (R)-1-(6-этил-8-фтор-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (Соединение 251).

Смесь **Int-141-8** (10 мг, 0,028 ммоль), (R)-тетрагидрофуран-3-амин гидрохлорида (4,2 мг, 0,034 ммоль) и DIPEA (5,9 мкл, 0,11 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8,9 мг, 0,042 ммоль) и AcOH (2,3 мкл, 0,042 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=95:5) с получением соединения **251** в виде желтого твердого вещества (8,1 мг, выход 68%). ЖХМС: (M+1) m/z=426.

## ПРИМЕР 252–253



Соединение 252



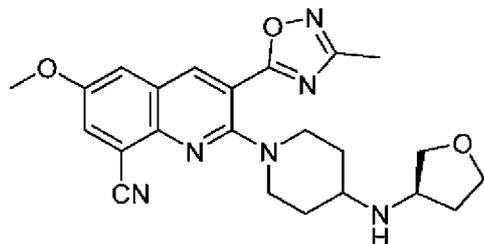
Соединение 253

(S)-1-(6-этил-8-фтор-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 252**) синтезировали таким же образом, как соединение 251, и получали в виде желтого твердого вещества с выходом 82% (9,8 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=426.

Синтез (S)-1-(6-этил-8-фтор-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиперидин-4-амин (**Соединение 253**) осуществляли таким же образом, как синтез соединения 251, и получали продукт в виде желтого твердого вещества с выходом 84% (10,4 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=440.

## ПРИМЕР 254

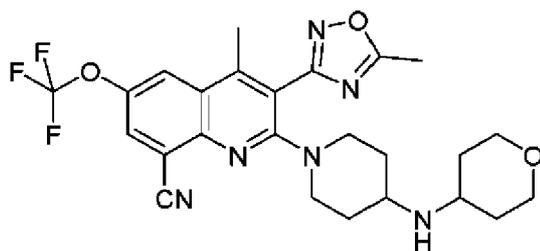
Синтез соединений 254



Соединение 254

Соединение **254** (7,6 мг, выход 40% на конечной стадии) получали в виде белого твердого вещества, следуя процедуре синтеза соединения 170, заменяя 6-бром-4-метил-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)хинолин-8-карбонитрил на 6-бром-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)хинолин-8-карбонитрил. ЖХМС (ESI): m/z 435 (M+H); Время удерживания: 1,86 минут (Метод 1).

## ПРИМЕР 255



Соединение 255

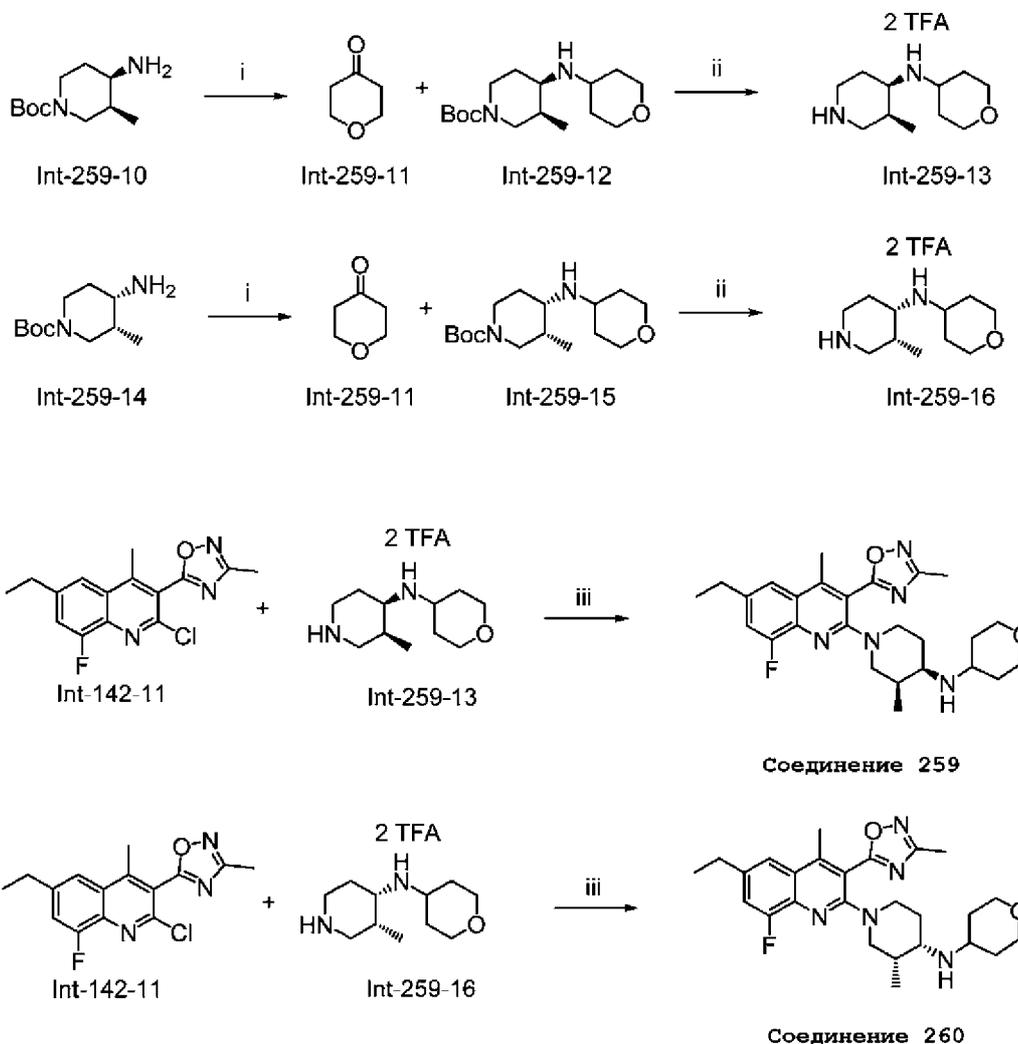
Соединение **255** получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения **85**, заменяя исходный альдегид **Int-85-38** подходящим метилкетоном.

ПРИМЕР 256–258



Соединения 256–258 получали в соответствии с процедурой, описанной для соединений 174–176, заменяя амин **Int-174-4** амином с подходящей стереохимией.

ПРИМЕР 259 и 260



Синтез (3*S*,4*R*)-3-метил-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин **Int-259-13**

Смесь **Int-259-10** (100 мг, 0,46 ммоль), **Int-259-11** (86 мкл, 0,93 ммоль),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (197 мг, 0,93 ммоль) и  $\text{AcOH}$  (51,6 мкл, 0,93 ммоль) в  $\text{DCE}$  (2 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили раствором 1M NaOH и экстрагировали при помощи EtOAc (4×). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, с получением соединения **Int-259-12** в виде белого твердого вещества (122 мг, выход 89%). ЖХМС: (M+1) m/z=299.

Смесь **Int-259-12** (120 мг, 0,402 ммоль) и TFA (615 мкл, 3,61 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт, **Int-259-13**, использовали без дополнительной очистки (белое твердое вещество). ЖХМС: (M+1) m/z=199.

Синтез (3R,4S)-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина, **Int-259-16**

**Int-259-16** синтезировали таким же образом, как **Int-259-13**, заменяя **Int-259-10** на **Int-259-14**, и получали в виде белого твердого вещества (выход 87%, две стадии). ЖХМС: (M+1) m/z=199.

Синтез (3S,4R)-1-(6-этил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина,

#### Соединения 259

Смесь **Int-142-11** (15 мг, 0,049 ммоль), **Int-259-13** (31 мг, 0,074 ммоль) и DIPEA (42 мкл, 0,245 ммоль) в iPrOH (250 мкл) нагревали при 125°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) в качестве элюента. Соединение **259** получали в виде желтого твердого вещества с выходом 31% (7,1 мг). (M+1) m/z=468.

Синтез (3R,4S)-1-(6-этил-8-фтор-4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амина,

#### Соединения 260

Соединение **260** синтезировали из **Int-142-11** и **Int-259-16** с использованием тех же условий, которые использовали для синтеза соединения **259**, и получали в виде желтого твердого вещества с выходом 36% (8,3 мг). ЖХМС: (M+1) m/z=468.

Примеры 261–265

**Соединения 261–265** получали с использованием общих процедур, подробно описанных для соединений **33–39** и **198–203**, используя циклопропанол для замены KB(OMe)<sub>4</sub> на стадии этерификации и подходящий амин с получением целевых продуктов.

ПРИМЕР В-1

#### АКТИВНОСТЬ IN VITRO

В экспериментальных данных, представленных ниже, 1-(6-этил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хинолин-2-ил)-N-((3-метилоксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-амин (Соединение А), PF-04455242 и LY2456302 использовали в качестве эталонных соединений. Соединение А получали с использованным процедуры синтеза, описанной в патенте США № 9682966. PF-04455242 является известным антагонистом KOR, раскрытым в WO 2009/156889. LY2456302 является известным антагонистом KOR,

раскрытым в WO 2009/094260.

#### Анализ антагонистов KOR

Клеточная линия для анализа антагонистов OPRK1 стабильно экспрессирует следующие элементы: карбокси-конец OPRK1 рецептора содержит 7-аминокислотный линкер, за которым следует сайт расщепления протеазой TEV и слитый белок GAL4-VP16. Клеточная линия также экспрессирует слитый белок b-аррестин-2-TEV протеаза и содержит репортерную конструкцию, состоящую из элемента ответа UAS и репортерного гена b-лактамазы (bla). При активации рецептора, киназа связанного с g-белком рецептора (GRK) фосфорилирует специфические внутриклеточные остатки, и это индуцирует рекрутинг B-аррестин2-TEV протеазы. TEV протеаза распознает и расщепляет TEV сайт, высвобождая GAL4-VP16 слитый белок, который затем транслоцируется в ядро. GAL4-V16 связывается с UAS элементом, управляющим экспрессией гена b-лактамазы. Детекцию экспрессии b-лактамазы осуществляют с использованием способного проникать в клетки флуоресцентного субстрата CCF4-AM. Этот субстрат состоит из кумарина, связанного с флуоресцеином через b-лактаманное кольцо. В отсутствие b-лактамазы возбуждение красителя 405 нм светом приводит к FRET от кумарина к флуоресцеину и эмиссии зеленого (525 нм максимум) света. Расщепление субстрата B-лактамазой высвобождает кумариновый флуорофор из флуоресцеина и 405 нм возбуждение приводит к синей (460 нм максимум) эмиссии. Анализ контролируют отношением синей/зеленой эмиссии.

OPRK1 TANGO U2OS клетки культивируют в питательной среде (McCoy's 5A среда, 10% диализованной FBS, заменимые аминокислоты, 25мМ HEPES, 1мМ пирувата натрия, пенициллин/стрептомицин). Два миллиона клеток добавляют в T175 колбу в 30 мл питательной среды и инкубируют при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение четырех дней, в это время они становятся на □70–90% конфлюентными. Питательную среду удаляют аспирацией, в колбу добавляют 5 мл 0,25% Трипсина/EDTA и осторожно промывают по поверхности клеток. Трипсин затем удаляют аспирацией. Клетки оставляют для прилипания и отделяют осторожным постукиванием колбы. Клетки суспендируют в среде для анализа (DMEM с высоким содержанием глюкозы с 1% очищенного на активированном угле-декстрани FBS, заменимыми аминокислотами, 25мМ HEPES, 1мМ пирувата натрия, пенициллином/стрептомицином), растирают в порошок, подсчитывают и осаждают центрифугированием. Клетки ресуспендируют при 1,6 миллиона клеток на мл и 10мкл добавляют в каждую лунку черного 384-луночного аналитического планшета с прозрачным дном (Greiner part number 788092). Аналитические планшеты помещают во влажную камеру и инкубируют 16–24 часов при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Соединения, растворенные в DMSO, серийно разводят в DMSO в 384-луночном полипропиленовом планшете. 50нл каждого разведения соединений добавляют в лунки аналитического планшета с использованием игольчатых инструментов. В контрольные лунки добавляют 50нл DMSO. Планшеты возвращают в инкубатор на 30 минут. После предварительной инкубации с соединением 50нл 600нМ (–)–U–50,488 (стимуляция агонистом) добавляют в содержащие

соединение лунки аналитического планшета. В контрольные лунки добавляют 50нл 5,6мкМ (-)–U–50,488 (контроль с 100% ответом), 50нл 600нМ (-)–U–50,488 (EC80 контроль) или 50нл DMSO (контроль с 0% ответом). Аналитические планшеты возвращают в инкубатор на 4 часа при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Аналитические планшеты затем удаляют из инкубатора и добавляют 2,5мкл LiveBlazer CCF4–AM субстрата–красителя (Invitrogen) в каждую лунку. Аналитические планшеты затем помещают на стеллаж на два часа при комнатной температуре закрытыми от света фольгой.

Планшеты затем считывают на флуоресцентном планшет–ридере с длиной волны возбуждения 405нм и длинами волн эмиссии 460нм и 525нм. Результаты рассчитывают с использованием отношения синей/зеленой эмиссии. Процент ингибирования рассчитывают с использованием следующего уравнения, где IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию соединения, необходимую для достижения 50% ингибирования:

$$\% \text{ Ингибирования} = 100 - \left( 100 \left( \frac{\text{лунка с соединением} - \text{лунка с 0\% ответа}}{\text{EC80 контрольная лунка} - \text{лунка с 0\% ответа}} \right) \right)$$

Для того, чтобы периферический каппа–антагонист был эффективным с минимальными побочными эффектами, желательно, чтобы он не взаимодействовал ни в какой существенной степени с другими опиоидными рецепторами. Таким образом, анализы антагонистов дельта и мю опиоидных рецепторов использовали для оценки активации на мю или дельта рецепторах.

#### Анализ антагонистов OPR Дельта

Клеточная линия для анализа антагонистов OPR ДЕЛЬТА стабильно экспрессирует следующие элементы: карбокси конец OPR ДЕЛЬТА рецептора содержит 7–аминокислотный линкер, за которым следует сайт расщепления протеазой TEV и слитый белок GAL4–VP16. Клеточная линия также экспрессирует слитый белок b–аррестин–2–TEV протеаза и содержит репортерную конструкцию, состоящую из элемента ответа UAS и репортерного гена b–лактамазы (bla). При активации рецептора, киназа связанного с g–белком рецептора (GRK) фосфорилирует специфические внутриклеточные остатки, и это индуцирует рекрутинг b–аррестин2–TEV протеазы. TEV протеаза распознает и расщепляет TEV сайт, высвобождая GAL4–VP16 слитый белок, который затем транслоцируется в ядро. GAL4–V16 связывается с UAS элементом, управляющим экспрессией гена b–лактамазы. Детекцию экспрессии b–лактамазы осуществляют с использованием способного проникать в клетки флуоресцентного субстрата CCF4–AM. Этот субстрат состоит из кумарина, связанного с флуоресцеином через b–лактаманное кольцо. В отсутствие b–лактамазы возбуждение красителя 405 нм светом приводит к FRET от кумарина к флуоресцеину и эмиссии зеленого (525 нм максимум) света. Расщепление субстрата b–лактамазой высвобождает кумариновый флуорофор из флуоресцеина и 405 нм возбуждение приводит к синей (460 нм максимум) эмиссии. Анализ контролируют отношением синей/зеленой эмиссии.

OPR ДЕЛЬТА TANGO U2OS клетки культивируют в питательной среде (McCoy's

5А среда, 10% диализованного FBS, заменимые аминокислоты, 25мМ HEPES, 1мМ пирувата натрия, пенициллин/стрептомицин). Два миллиона клеток добавляют в T175 колбу в 30 мл питательной среды и инкубируют при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение четырех дней, в это время они становятся на 70–90% конфлюентными. Питательную среду удаляют аспирацией, в колбу добавляют 5 мл 0,25% Трипсина/EDTA и осторожно промывают по поверхности клеток. Трипсин затем удаляют аспирацией. Клетки оставляют для прилипания и отделяют осторожным постукиванием колбы. Клетки суспендируют в среде для анализа (DMEM с высоким содержанием глюкозы с 1% очищенного на активированном угле–декстрани FBS, заменимыми аминокислотами, 25мМ HEPES, 1мМ пирувата натрия, пенициллином/стрептомицином), растирают в порошок, подсчитывают и осаждают центрифугированием. Клетки ресуспендируют при 1,6 миллиона клеток на мл и 10мкл добавляют в каждую лунку черного 384–луночного аналитического планшета с прозрачным дном (Greiner part number 788092). Аналитические планшеты помещают во влажную камеру и инкубируют 16–24 часов при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Соединения, растворенные в DMSO, серийно разводят в DMSO в 384–луночном полипропиленовом планшете. 50нл каждого разведения соединений добавляют в лунки аналитического планшета с использованием игольчатых инструментов. В контрольные лунки добавляют 50нл DMSO. Планшеты возвращают в инкубатор на 30 минут. После предварительной инкубации с соединением 50нл 35мкМ SNC80 (стимуляция агонистом) добавляют в содержащие соединение лунки аналитического планшета. В контрольные лунки добавляют 50нл 2мМ (контроль с 100% ответом), 50нл 35мкМ SNC80 (EC80 контроль) или 50нл DMSO (контроль с 0% ответом). Аналитические планшеты возвращают в инкубатор на 4 часа при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Аналитические планшеты затем удаляют из инкубатора и добавляют 2,5мкл LiveBlazer CCF4–AM субстрата–красителя (Invitrogen) в каждую лунку.

Аналитические планшеты затем помещают на стеллаж на два часа при комнатной температуре закрытыми от света фольгой. Планшеты затем считывают на флуоресцентном планшет–ридере с длиной волны возбуждения 405нм и длинами волн эмиссии 460нм и 525нм. Результаты рассчитывают с использованием отношения синей/зеленой эмиссии. Процент ингибирования рассчитывают с использованием уравнения, указанного выше, где IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию соединения, необходимую для достижения 50% ингибирования.

Репрезентативные соединения, перечисленные в Таблице 2 ниже, все показали IC<sub>50</sub> значение больше чем 3000 нМ на DOR МЮ.

#### Анализ антагонистов OPR МЮ

Целью этого анализа является подтверждение активности и селективности соединений, синтезированных как антагонисты OPRK1. Этот анализ контролирует активацию OPRMu1 при рекрутинге β–аррестина в мембране. Анализ контролирует близость GPCR–β–аррестина с использованием комплементации низкоаффинного фрагмента бета–галактозидазы (бета–гал). В нем используют клетки U20S, которые экспрессируют OPRMu1, слитый с комплементарным бета–гал фрагментом (акцептор

фермента). Как и предполагалось, соединения, которые действуют как антагонисты, будут предотвращать активацию рецептора, что приводит к уменьшению люминесценции в лунках. Соединения испытывали в трех повторах, используя 10-точечные 1:3 серии разведений, начиная с номинальной концентрации 10 мкМ.

Клеточную линию Discover X OPRMu1-U20S обычным образом культивировали в T175 колбах при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и относительной влажности (RH) 95%. Питательная среда состояла из DMEM/F12 1:1 Сред, дополненных 10% об/об термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки, 25мМ HEPES, заменимыми аминокислотами, 1мМ пирувата натрия, 1X смесью антибиотиков пенициллина и стрептомицина) плюс 500 мкг/мл Генетицина и 300 мкг/мл Гигромицина (выбранные антибиотики).

В День 1 анализа 5000 клеток в 20 мкл аналитического буфера (реагент 5 для выращивания клеток от Discover X) высевали в каждую лунку 384 Corning 3570 стандартного белого планшета и инкубировали 16–24 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95%(RH). В День 2 100 нл испытываемого соединения в DMSO добавляли в соответствующие лунки, 100 нл DMSO добавляли в контрольные лунки и планшеты инкубировали в течение 30мин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% (RH). Затем 100нл DAMGO OPRMu1 или DMSO в среде для анализа (EC80 Challenge состоит из 100нл 50мкМ DAMGO, конечная анализируемая концентрация =250нМ, в лунки с 100% ответом добавляют 100нл 200мкМ DAMGO). После инкубации в течение 3 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95%(RH), в каждую лунку добавляли 10 мкл смеси для детекции Path Hunter Detection Mix, планшет помещали на вращательное/смешивающее устройство для планшетов на □10 минут и затем инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 1 часа. Люминесценцию в лунках измеряли на Perkin Elmer's Envision.

Процент ингибирования рассчитывали из среднего отношения следующим образом:

$$\% \text{ Ингибирования} = 100 - \left( 100 \left( \frac{\text{лунка с соединением} - \text{лунка с 0\% ответа}}{\text{EC80 контрольная лунка} - \text{лунка с 0\% ответа}} \right) \right)$$

где:

ЛУНКА С СОЕДИНЕНИЕМ определяется как лунка, содержащая испытываемое соединение;

EC80 КОНТРОЛЬНАЯ ЛУНКА определяется как лунка, содержащая DAMGO стимулятор (конечная концентрация 250нМ) = 0% ингибирование; и

ЛУНКА С ОТВЕТОМ 0% определяется как лунка, содержащая DMSO=ингибирование 100%.

IC<sub>50</sub> определяется как концентрация соединения, необходимая для достижения 50% ингибирования.

Активность, выраженная как IC<sub>50</sub> репрезентативных соединений против каппа-опиоидного рецептора (KOR) и мю-опиоидного рецептора (MOR), представлена в Таблице 2 ниже. Что касается активности в отношении KOR: “++++” означает IC<sub>50</sub>

меньше чем 1 нМ; “+++” означает IC<sub>50</sub> от 1 нМ до меньше чем 10 нМ; “++” означает IC<sub>50</sub> от 10 нМ до меньше чем 100 нМ; и “+” означает IC<sub>50</sub> 100 нМ или больше. Что касается активности в отношении MOR: “++++” означает IC<sub>50</sub> меньше чем 1 нМ; “+++” означает IC<sub>50</sub> от 1 нМ до меньше чем 10 нМ; “++” означает IC<sub>50</sub> от 10 нМ до меньше чем 100 нМ; “+” означает IC<sub>50</sub> от 100 нМ до меньше чем 1,000 нМ; и “-” означает IC<sub>50</sub> больше чем 1000 нМ.

Каппа-специфичность репрезентативных соединений также показана в Таблице 2 (*m.e.* MOR IC<sub>50</sub>/KOR IC<sub>50</sub>). Диапазон селективности обозначается следующим образом: ++++ означает селективность более чем в 1000 раз бóльшую по сравнению с мю-опиоидным рецептором (MOR), +++ означает селективность в 100–1000 раз бóльшую, ++ означает селективность в 10–100 раз бóльшую, и+ означает селективность в 10 раз меньшую.

Таблица 2

## Активность репрезентативных соединений

Соед.№	KOR IC <sub>50</sub> (нМ)	MOR IC <sub>50</sub> (нМ)	Селективность
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	+++	-	++
83	++	-	++
84	+	-	++
85	+	-	++
86	++++	+	+++
87	++	-	+++
88	+++	+	++
89	++++	+	+++
90	++++	+	++++
91	++++	++	+++
92	+++	+	+++
93	+++	-	++++
94	++	-	++
95	++	-	+++
96	++	-	+++
97	+++	+	+++

98	+++	+	+++
99	++++	+	+++
100	++++	+	+++
101	++++	-	++++
102	++	-	+++
103	+	-	++
104	++	-	+++
105	++	-	+++
106	++	-	++
107	+	-	++
108	++	-	+++
109	+++	-	+++
110	+++	-	++++
111	+++	+	+++
112	++++	+	++++
113	++++	+	++++
114	+++	-	++++
115	+++	-	++++
116	+	-	++
117	+	-	++
118	+++	++	++
119	++++	++	+++
120	++++	+	+++
134	+++	+	+++
135	+++	+	+++
136	+++	+	+++
137	+++	+	++
138	++	-	+++
139	+	-	++
140	++	-	+++
141	+++	-	++++
142	++++	+	+++
143	+++	+	+++
144	++++	+	+++

145	++++	-	++++
146	++++	-	++++
147	+++	+	+++
148	++++	+	+++
149	+++	-	+++
150	+++	-	+++
151	+++	-	++++
152	+++	+	+++
153	++	-	+++
154	++	-	+++
155	++	-	+++
156	+++	+	++
157	++++	+	+++
158	+++	+	+++
159	++	-	+++
160	+++	-	+++
161	+	-	++
162	++	-	+++
163	++	-	+++
164	+	-	++
165	+	-	++
177	+++	+	++
178	++	-	+++
179	++	-	+++
180	++	-	+++
193	++	-	+++
194	++	-	+++
195	++++	-	++++
196	+++	-	++++
197	+++	-	+++
198	++	-	+++
199	++	-	+++
200	++	-	+++
201	++	-	+++

202	++	-	+++
203	+	-	++
206	++	-	+++
207	++	-	+++
208	++	-	+++
209	+++	-	++++
210	++	-	++++
218	+++	-	+++
219	+++	+	+++
220	+++	+	+++
221	+++	-	+++
222	+++	-	++++
223	++	+	++
223	++	-	++
224	++	+	++
226	+++	-	+++
227	+++	-	+++
40	++	-	+++
41	+	-	++
43	++	-	+++
55	++	-	+++
58	++	-	+++
78	++	-	+++
80	++	+	++
166	+++	-	+++
172	+++	++	++
173	++	-	++
174	++++	++	++
175	+++	+	+++
176	++++	++	+++
181	++++	+++	++
182	++++	+	++
183	++++	+	++
184	++	-	+++

185	++	–	+++
186	++	–	+++
187	++	–	++
188	++	–	+++
189	++	–	+++
190	++++	++	+++
191	++++	+	+++
210	+++	–	++++
211	+++	–	++++
212	++	–	+++
213	++++	+	++++
214	+++	+	+++
215	++++	++	++
228	+++	–	+++
236a/236b	+++	+	+++
237a/237b	+++	+	+++
229/243	++++	++	++
241	+++	+	+++
240	+++	+	+++
248	+++	++	++
242	+++	–	+++
246	++++	++	++
247	++++	++	++
245	+++	++	++
249	–	–	+
250	+++		
251	+++	–	++++
252	+++	–	++++
253	+++	–	++++
254	+	–	++
259	+++	+	+++
260	+++	+	+++
A	+++	–	+++

Динорфин А–индуцированная активация пути  $\beta$ –аррестина

Соединение 142 также оценивали на смещенную сигнальную активность на OPRK1 с использованием анализа  $\beta$ -аррестина PathHunter® (DiscoverX, Fremont CA). В этом анализе клетки предварительно инкубировали с Соединением 142 (5,1 мкМ с последующей стимуляцией агонистом с использованием Динорфина А (0,0498 мкМ) при EC<sub>80</sub> концентрации (осуществляли в пяти повторах). Соединение 142 блокировало динорфин А-индуцированную активацию пути  $\beta$ -аррестина (IC<sub>50</sub>=3,1 нМ), что предполагает сбалансированные антагонистические свойства, и оказывало антагонистическое действие на динорфин А-индуцированную интернализацию рецептора (IC<sub>50</sub>=6,1 нМ). Фиг. 7.

#### Анализ связывания радиолиганда

Соединение 142 продемонстрировало сильное ингибирование на опиоидном рецепторе каппа 1 человека (hOPRK1; K<sub>i</sub>=1,5 нМ) и показало в >300 раз бóльшую селективность по сравнению с опиоидный рецептором мю 1 человека (hOPRM1; K<sub>i</sub>=0,45 мкМ) в анализах связывания радиолиганда с использованием [<sup>3</sup>H]дипренорфина (600 пМ) (испытывали в трех повторах, N=3). Среднее значение  $\pm$  SEM. Фиг. 8

#### ПРИМЕР В-2

##### АКТИВНОСТЬ IN VIVO

##### Испытание на мышах с отдергиванием хвоста

Эффективность системного введения соединения 142 для блокирования (–)–U–50,488-индуцированной острой антиноцицепции испытывали на ICR мышах, не использовавшихся ранее в опытах, с использованием теста отдергивания хвоста. Вкратце, мышей испытывали на базовый ответа для определения их латентностей отдергивания хвоста при погружении в горячую 50°C воду (с ограничением 15 сек для предотвращения повреждения ткани). Введение агониста OPRK1 (–)–U–50,488 (15 мг/кг, и/п), испытываемого соединения (1 мг/кг, и/п) или носителя (10% DMSO/10% Tween 80/80% физиологического раствора, 5 мл/кг, и/п) осуществляли путем инъекции через 1 или 24 ч, (–)–U–50,488 (15 мг/кг, и/п) вводили всем мышам. Отдельные группы мышей обрабатывали в разных временных точках предварительной обработки. Латентности отдергивания хвоста оценивали снова через 30 минут после введения (–)–U–50,488. В этом испытании (–)–U–50,488 обеспечивал сильную анальгезию у не использовавшихся ранее в опытах мышей, которая блокировалась Соединением 142, вводимым за 1 ч, но не за 24 ч, до (–)–U–50,488. Соединение 142 не имело никакого эффекта при введении в отсутствие (–)–U–50,488.

Взрослым самцам CD-1 мышей вводили Соединение 142 (30 мг/кг, п/о) или носитель (10% DMSO/10% Tween 80/80% физиологического раствора с последующим введением (–)–U–50,488 (20 мг/кг, и/п, в физиологическом растворе) через 1 или 24 ч в отдельных когортах мышей. Измеряли латентность отдергивания хвоста из 50°C водной бани. В этом испытании Соединение 142 (30 мг/кг, п/о), вводимое за 1 ч, но не за 24 ч, до (–)–U–50,488 блокировало анальгетический эффект, индуцированный (–)–U–50,488, в анализе отдергивания хвоста мыши, демонстрируя обратимое действие этого антагониста OPRK1 in vivo. Фиг. 9.

### Исследование уровня пролактина у мышей

Каппа–опиоидные антагонисты солюбилизировали в воде при концентрации 0,5 мг/мл. 8–10–недельных самцов C57BL/6J мышей обрабатывали интраперитонеальным введением 10 мг/кг массы тела каппа–опиоидного антагониста или носителя–воды в течение одного часа. U–69593 каппа–опиоидный агонист (Sigma) солюбилизировали в 45% 2–гидроксипропилциклодекстрине при концентрации 10 мг/мл.

Через один час после обработки антагонистом вводили 0,3 мг/кг U–69593 или носитель, 0,3% 2–гидроксипропилциклодекстрин, подкожно в затылочную часть шеи. Через 30 минут после обработки агонистом мышей умерщвляли при помощи CO<sub>2</sub> и делали сердечную пункцию. Кровь собирали и помещали в микроконтейнер, покрытый K<sub>2</sub>EDTA, и хранили на холоде. Кровь центрифугировали при 4°C, 1000 × g в течение 10 минут. Плазму удаляли и 10 мкл использовали для определения уровней пролактина с использованием Milliplex Mouse Pituitary Magnetic Bead Panel (MPTMAG–49K). 50 пролактиновых анализов собирали из каждой параллельной пробы с использованием Milliplex Analyzer Luminex 200 и определяли пг/мл пролактина с использованием программы Milliplex Analyst 5.1.

Соединение 142 испытывали на антагонистические свойства *in vivo* с использованием подхода с OPRK1 агонист–индуцированной стимуляцией пролактина у 8–10–недельных самцов C57BL/6J мышей (n=3–4/группа). В частности, после введения мышам соединения 142 (0,01–3,0 мг/кг, и/п; вода [носитель]; 1ч РТТ) или соединения 142 (3, 10 или 30 мг/кг, п/о; вода [носитель]; 2ч РТТ) вводили инъекцию OPRK1–агониста U69593 (0,3 мг/кг, п/к; 5% циклодекстран [носитель]; 0,5ч РТТ) и образцы плазмы собирали через сердечную пункцию в завершающей процедуре через 0,5 ч. В этих исследованиях U69593 существенно повышал концентрацию пролактина в плазме ( $p \leq 0,05$  vs носитель), а соединение 142 подавляло повышение пролактина дозозависимым образом ( $p \leq 0,05$  vs U69593 в отдельности). Как показано на Фиг. 1, после интраперитонеальной (и/п) инъекции соединение 142 эффективно блокировало U69593–индуцированное повышение пролактина с минимально эффективной дозой (MED)  $\leq 0,01$  мг/кг (см. Фиг. 1А); а после перорального (п/о) введения соединение 142 существенно подавляло агонист–индуцированное повышение пролактина при 10 мг/кг (см. Фиг. 1В).

Дополнительные соединения испытывали таким же способом. Таблица 3 показывает результаты перорального введения выбранных соединений на уровни пролактина в плазме. Результаты оценивали на основании снижения уровней пролактина по сравнению с результатами U69593–стимулированной группы и контрольной группы введения носителя: NA означает отсутствие значимого снижения, + означает частичное снижение (< 50%), ++ означает снижение (>50%), +++ означает снижение до уровней в контрольной группе введения носителя. Фиг. 2 показывает результаты после и/п инъекции (Фиг. 2А) или п/о введения (Фиг. 2В) соединения 141. Фиг. 3 показывает результаты после и/п инъекции (Фиг. 3А) или п/о введения (Фиг. 3В) соединения 145. Фиг. 4 показывает результаты после и/п инъекции (Фиг. 4А) или п/о введения (Фиг. 4В) соединения 146.

Фиг. 5 показывает результаты после и/п инъекции (Фиг. 5А) или п/о введения (Фиг. 5В) соединения 147. Фиг. 6 показывает результаты после и/п инъекции тартратной соли соединения А.

Таблица 3

## Уровни пролактина при пероральном введении (мышь)

Соединение №	1мг/кг	3мг/кг	10мг/кг	30мг/кг	Время
34			+		2 ч
109		NA	NA	NA	2 ч
110		NA	NA	NA	2 ч
134		++	+	++	2 ч
136		+	++	+++	2 ч
141		+	++	+++	2 ч
142		++	+++	+++	2 ч
145		+	+	++	2 ч
146		++	++	+++	2 ч
147		NA	NA	++	2 ч
175	+	NA	++		1 ч
176	NA	NA	+		1 ч
181		+++	+++		1 ч
182		++	+++		1 ч
183		NA	+++		1 ч
196			++		1 ч
197	++	NA	++		2 ч
214		NA	+++		1 ч
215		++	++		1 ч
219		+++	+++	+++	1 ч
220		NA	++		1 ч
250		NA	NA	NA	2 ч
251		NA	++	+	2 ч

NA: отсутствие значимого снижения

## Исследование пролактина у крыс

Соединение 142 испытывали на антагонистические свойства *in vivo* с использованием подхода с OPRK1 агонист–индуцированной стимуляцией пролактина. В этом испытании после введения соединения 142 (10 и 30 мг/кг, п/о; вода [носитель]; 1ч PTT) самцам крыс Sprague–Dawley; n=8–10) вводили инъекцию OPRK1–агониста

спирадолина (0,32 мг/кг, п/к; 5% циклодекстран [носитель]; 0,08ч РТТ). Образцы крови брали за 5 минут до перорального введения (В1) и 5 минут до введения спирадолина (В2), а затем через 5, 30 и 60 минут после введения спирадолина путем канюлирования хвостовой вены. В этих исследованиях спирадолин существенно повышал концентрацию пролактина в плазме, а соединение 142 подавляло повышение пролактина с MED  $i$ 10 мг/кг в временных точках 5 и 60 минут. В качестве сравнительного препарата использовали антагонист OPRK1 LY-2345302 (10 мг/кг, PO; 1ч РТТ), и он подавлял спирадолин-индуцированное повышение пролактина в временных точках 5, 30 и 60 минут. Фиг. 10.

#### Стресс-индуцированная аллодиния кожи у крыс (животная модель мигрени)

Оценивали эффективность Соединения 142 после системного введения на способность блокировать вызванную ярким световым стрессом (BLS) периорбитальную аллодинию и аллодинию задней лапы у крыс с суматриптан-индуцированной латентной сенсбилизацией. В этой модели крысам вводили суматриптан (0,6 мг/кг/день, п/к) в течение 7 дней с использованием осмотических миниасосов. В Дни (Д) 20 и 21 после инфузии суматриптана ежедневно применяли одночасовую процедуру BLS в течение 2 последовательных дней. Соединение 142 (1 мг/кг, и/п) или носитель (10% DMSO/10% Tween-80/80% физиологический раствор, 5 мл/кг, и/п) вводили за 30 мин до каждой процедуры BLS. Исходный тактильный порог в периорбитальной области и в задней лапе оценивали в Д21 до 2-го введения соединения 142. Тактильный порог в периорбитальной области и в задней лапе оценивали ежечасно в течение 5 часов после 2-го стресса. Рассчитывали исходные данные и площадь под кривой время-эффект (AOC, рассчитанная из исходного и ежечасного тактильного порога). Соединение 142 (1 мг/кг, и/п), вводимое за 30 мин до каждой процедуры BLS, блокировало развитие аллодинии у крыс, предварительно обработанных суматриптаном. Соединение 34 (5 мг/кг, п/о) и соединение 196 (5 мг/кг, п/о) испытывали аналогичным образом, и они блокировали развитие аллодинии у крыс, предварительно обработанных суматриптаном.

#### Исследование проникновения в головной мозг

Соединение 142 оценивали на свойства проникновения в головной мозг с использованием процедуры микродиализа *in vivo*, в которой у крыс канюлировали полосатое тело и яремную вену и образцы собирали через каждые 30 минут. В полосатом теле экспозиции соединения 142 были приблизительно в 4 раза выше, чем наблюдаемые в образцах из яремной вены, взятых у тех же животных. Хирургическая операция: Взрослых самцов крыс Sprague Dawley анестезировали и имплантировали MetaQuant (MQ) зонд (3 мм мембрана) в яремную вену (JV). Затем животных помещали в стереотаксическую раму и второй MQ микродиализный зонд (3 мм мембрана) вставляли в полосатое тело: (AP) = +0,9 мм от брегмы, латерально (L) = +3,0 мм от срединной линии и вентрально (V) = -6,5 мм от твердой оболочки мозга. Исследования осуществляли через 1 день после операции. Сбор образцов и анализа: Зонды перфундировали искусственным CSF раствором при скорости потока 0,15 мкл/мин. Образцы собирали через каждые 30 минут и анализировали методом ЖХ/МС. Эксперименты осуществляли в Brains On-Line, LLC (Brisbane, CA).

## Фиг. 11

## Электрофизиологическое исследование срезов целых клеток

К крыс, не использовавшихся ранее в опытах, селективный агонист KOR, U69593, вызывает постсинаптические гиперполяризации в субпопуляции дофаминовых нейронов вентральной области покрышки (VTA DA), но не не-DA нейронов, через активацию связанных с G-белком  $K^+$  каналов внутреннего выпрямления (GIRKs).  $EC_{50}$  для этого U69593 эффекта составляет 42 нМ. Активность, селективность и обратимость соединения 142, соединения A, PF-04455242 и LY2456302 оценивали в нативной ткани с использованием горизонтальных срезов ткани головного мозга ( $\square$  150 мкм), содержащих VTA, от самцов крыс Sprague-Dawley. Фиг. 12.

В этом исследовании осуществляли регистрации в формате целой клетки при 33°C с использованием 2,5–4 МΩ пипетки в режиме фиксации потенциала ( $V_m = -60$  мВ) для обеспечения измерения частоты пульсации и/или мембранного потенциала. Фиг. 13. Данные доза-ответ получали после осуществляемого в ванночке приложения различных концентраций соединения 142, соединения A, PF-04455242 и LY2456302 (0,1–100 нМ) к клеткам с последующим введением OPRK1 агониста U69593 (1 мкМ), доставку которого осуществляли через работающий под давлением эжектор, помещенный в 300 мкМ участок регистрации. Каждое приложение состояло из 60-сек эжекции агониста, с последующим 30-сек вымыванием контрольной искусственной цереброспинальной жидкостью (aCSF). Данные представлены как % ингибирования U69593-индуцированного выходящего тока, обеспечиваемый соответствующим антагонистом в каждой отвечающей клетке. В контрольных экспериментах повторное приложение U69593 к VTA нейронам приводит к таким же величинам ответов. В проверочных экспериментах каждую клетку калибровали по меньшей мере одним приложением базовой концентрации U69593, и клетки, которые показали фиксированный по времени ответ, использовали для характеристики антагониста.

В этом исследовании Соединение 142 продемонстрировало свойства полного антагониста и  $IC_{50}=1,3$  нМ. Обе концентрации 10 и 100 нМ соединения 142 полностью блокировали U69593 ответ. Это очень схоже с эффективной концентрацией в гетерологичной системе, экспрессирующей KOR крыс, где соединение 142 имеет  $IC_{50}$  3,2 нМ для блокирования ингибирования аденилилциклазы соединением (–)–U-50,488 (3 нМ). Фиг. 14А.

Родственное соединение, соединение A, показало  $IC_{50}=4,6$  нМ. Доза 100 нМ соединения A почти полностью блокировала U69593 ответы. Фиг. 14В.

В этом анализе также оценивали известный антагонист KOR, PF-04455242. Удивительно, но PF-04455242 только частично блокировал U69593 ответ. Наблюдалась максимальная блокада 60% U69593 ответа как при 100 нМ, так и при 1 мкМ PF-04455242, с абсолютным значением  $IC_{50}$  19,6 нМ. Относительное значение  $IC_{50}$  составляло 4,3 нМ. Фиг. 14С.

Также определяли доза-ответ LY2456302. Абсолютное значение  $IC_{50}$  0,3 нМ было

определено для LY2456302, но форма доза–ответ была необычной и не подходила для уравнения Хилла. Фиг. 14D. Еще одной неожиданной особенностью этих экспериментов было то, что при 100 нМ и 1 мкМ дозах LY2456302 подгруппа клеток отвечала на U69593 входящими токами.

Соединение 142 эффективно блокирует активность KOR в DA–нейронах VTA префронтальной коры головного мозга

Была также измерена способность соединения 142 блокировать U69593–индуцированные ответы, в частности в DA–нейронах VTA, которые выступают в медиальную префронтальную кору (mPFC). Ретроградный индикатор DiI вводили в mPFC нейроны за 7 дней до регистраций в формате целой клетки, осуществляемых специально в ретроградно меченных нейронах от mPFC до VTA. В этих выбранных нейронах IC<sub>50</sub> соединения 142 составляла 2,2 нМ, в пределах дисперсии IC<sub>50</sub> среди не выбранных нейронов. Фиг. 15

#### KOR–селективность соединения 142 по сравнению с LY2456302

Чтобы оценить селективность соединения 142 и LY2456302 в отношении KOR по сравнению с MOR и DOR, испытывали способность блокировать селективный агонист–индуцированные ответы на этих двух типах рецепторов в нейронах VTA. Селективный агонист MOR, DAMGO, или селективный агонист DOR, DPDPE, эжектировали под давлением на нейроны VTA, и в респонсивных нейронах агонист снова прилагали после приложения 10 нМ любого антагониста в ванночке в течение по меньшей мере 4 минут. Эта доза соединения 142, которая полностью блокировала ответ KOR с U69593, не влияла на ответ на DAMGO или DPDPE. Напротив, 10 нМ LY2456302 стабильно уменьшала ответ на DAMGO. Фиг. 16.

#### Однократное вымывание

NotBNI является наиболее широко используемым доклинически антагонистом KOR. Одним из основных недостатков NotBNI, для многих экспериментальных парадигм, является доказательство стойкой биологической активности даже после однократного дозирования без измеримого количества соединения в организме. Селективный антагонист короткого действия (обратимый) полезен не только для клинической разработки, но и для экспериментальных проектов, которые требуют лигандов для выведения из головного мозга в течение нескольких часов. В этом исследовании испытывали достаточно ли быстро антагонисты KOR диссоциируют из KOR в срезах VTA головного мозга для наблюдения вымывания при регистрации в формате целой клетки.

В каждом эксперименте измеряли базовый U69593 ответ, затем антагонист наносили на срез в течение 5–10 минут. Этот интервал был достаточным, чтобы полностью блокировать U69593 ответы, как это наблюдалось в экспериментах доза–ответ. Затем U69593 ответы исследовали через 10 и/или 20 минут после начала вымывания антагониста. Как и ожидалось, типичная *ex vivo* доза NotBNI не показала никакого вымывания через 20 минут ( $-27,13 \pm 17,41\%$  от базового U69593 ответа,  $n=4$ ). С другой стороны, 10 нМ доза соединения 142, достаточная для полного блокирования действий

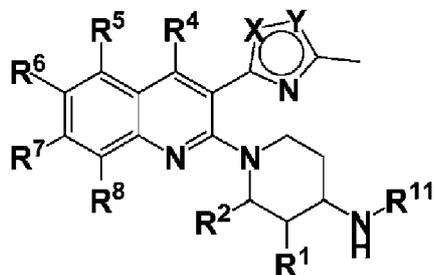
U69593, показала полное вымывание в течение 10 минут. Интересно, что соединение А не показало существенной реверсии при вымывании вплоть до 20 минут. Эти данные предполагают, что могут быть различия в обратимом действии соединений в пределах одного и того же химического ряда. PF-04455242 показал некоторое вымывание, с U69593 ответом, восстанавливающимся через 20 минут, но не через 10 минут. LY2456302 не показывал существенной реверсии через 10 или 20 минут. Фиг. 17.

Результаты этих исследований с дополнительными антагонистами KOR предполагают, что PF-04455242 проявляет частичную антагонистическую активность, а также генерирует выходящий ток в подмножестве нейронов через неизвестный рецептор. Соединение А не показало вымывание блокады KOR во время эксперимента на срезах. Кроме того, LY2456302 может иметь более одного сайта связывания, и подмножество клеток отвечало на U69593 входящими токами в присутствии 100 нМ и 1 мкМ, указывая на то, что это не нейтральный антагонист. Вместе эти данные обеспечивают электрофизиологическое доказательство того, что соединение 142 является сильным, селективным и имеющим короткое действие антагонистом KOR в нейронах, которые модулируют мозговые цепи, обычно разрегулированные при нейроповеденческих расстройствах.

Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены для обеспечения дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, указанные в настоящем описании и/или перечисленные в информационном листке заявки, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте. Аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы, если необходимо, для использования концепций различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения других дополнительных вариантов осуществления. Эти и другие изменения возможны в вариантах осуществления в свете вышеприведенного подробного описания. Как правило, в следующей формуле изобретения используемые термины не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле изобретения, но должны толковаться как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, право на которые дает такая формула изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничивается представленным раскрытием.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



(I)

где

X представляет собой O, когда Y представляет собой N, или X представляет собой N, когда Y представляет собой O;

R<sup>1</sup> представляет собой H или F;

R<sup>2</sup> представляет собой H или низший алкил;

R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой H, низший алкил, галоген или циано;

R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> каждый независимо представляет собой H, галоген, или циано;

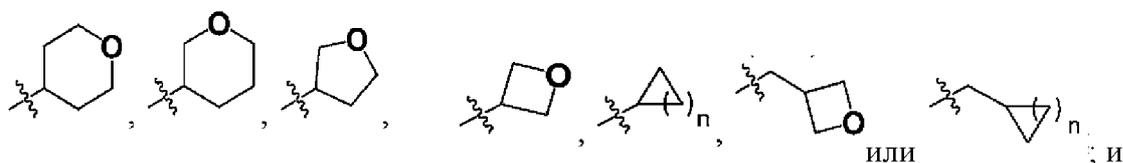
где

по меньшей мере один из R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой H, и

когда R<sup>2</sup> представляет собой H, по меньшей мере один из R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> не является H, или, когда R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> представляют собой H, R<sup>7</sup> не является H;

R<sup>6</sup> представляет собой низший алкил, низший галогеналкил, низший алкокси, низший галогеналкокси, низший алкинил, циклоалкил, галоген или циано, при этом R<sup>6</sup> не является низшим алкилом, когда R<sup>8</sup> представляет собой низший алкил;

R<sup>11</sup> представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где R<sup>12</sup> представляет собой



n представляет собой целое число, имеющее значение 1–5.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где:

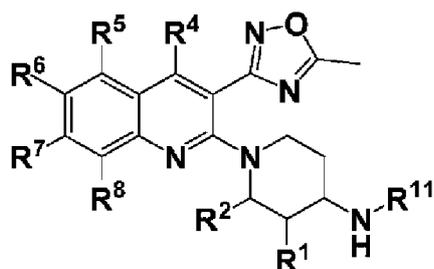
R<sup>4</sup> представляет собой H или низший алкил;

R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> каждый независимо представляет собой H или F;

R<sup>8</sup> представляет собой низший алкил, галоген или циано; и

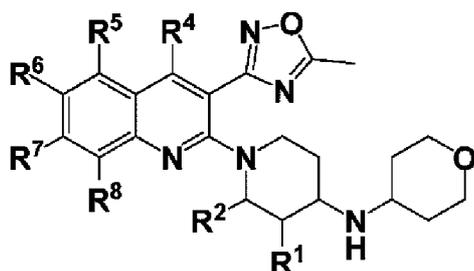
n имеет значение 1 или 2.

3. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (II), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



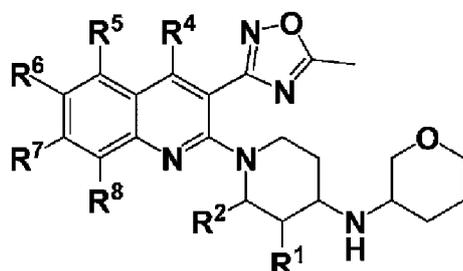
(II).

4. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (III), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



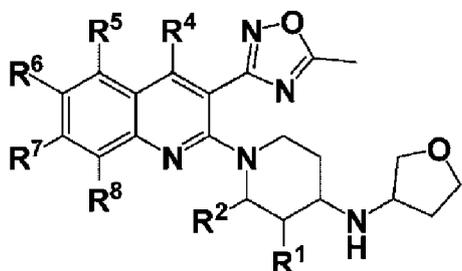
(III).

5. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (IV), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



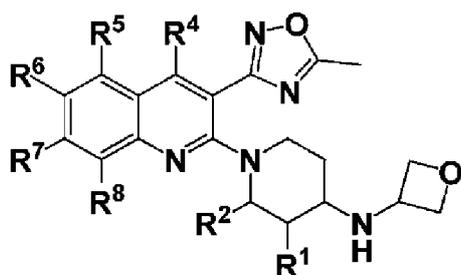
(IV).

6. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (V), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



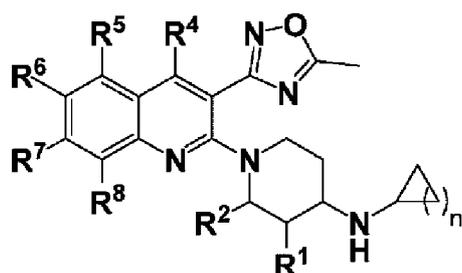
(V).

7. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (VI), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



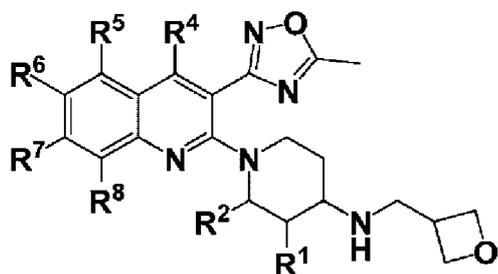
(VI).

8. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (VII), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



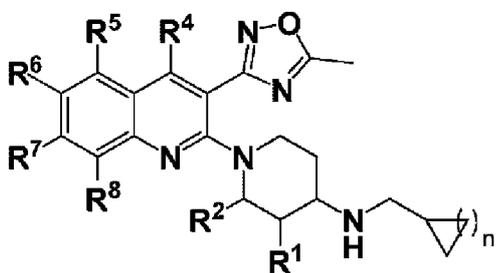
(VII).

9. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (VIII), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



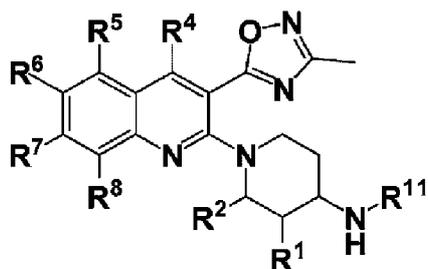
(VIII).

10. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (IX), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



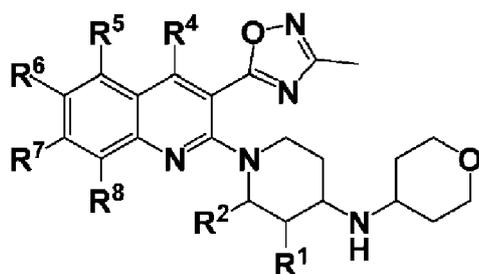
(IX).

11. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (X), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



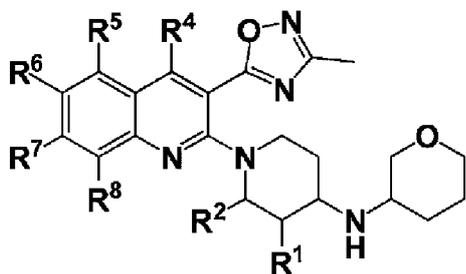
(X).

12. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XI), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



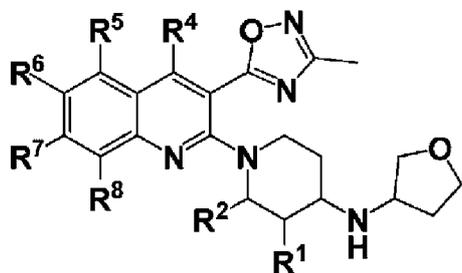
(XI).

13. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XII), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



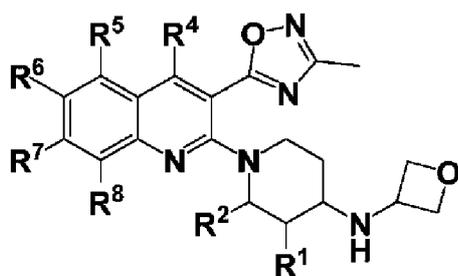
(XII).

14. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XIII), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



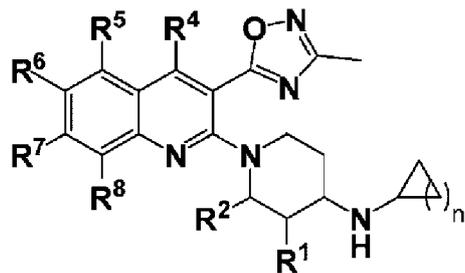
(XIII).

15. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XIV), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



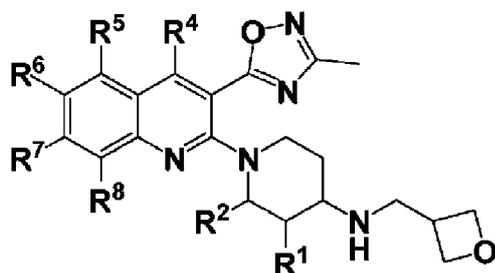
(XIV).

16. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XV), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



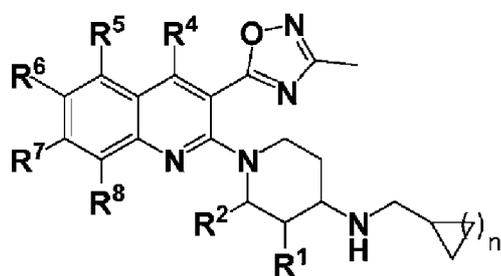
(XV).

17. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XVI), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



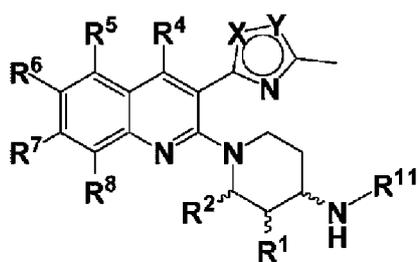
(XVI).

18. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XVII), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



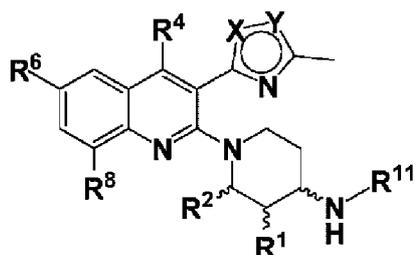
(XVII).

19. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XVIII), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



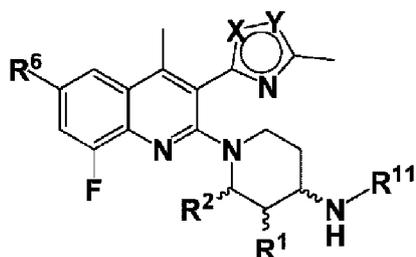
(XVIII).

20. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XIX), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



(XIX).

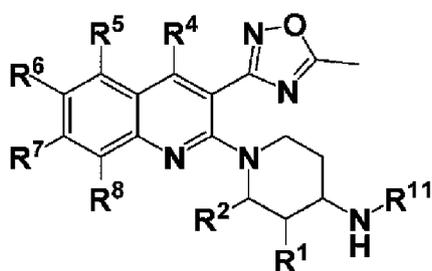
21. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (XX), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



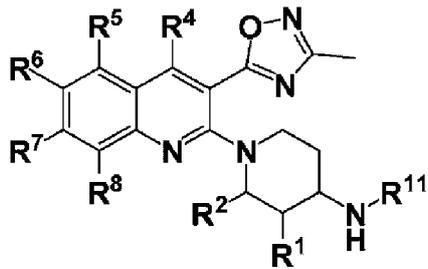
(XX).

22. Соединение по любому из пп. 1–21 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где n имеет значение 1 или 2.

23. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (II) или (X), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



(II)



(X)

где:

$R^1$  представляет собой H или F;

$R^2$  представляет собой H или низший алкил;

$R^4$  представляет собой H,  $CH_3$ , Cl или CN;

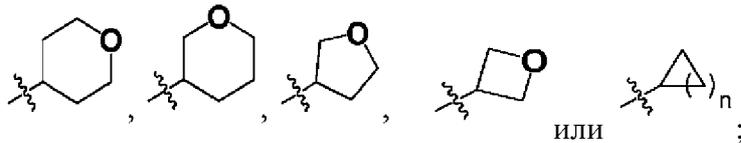
$R^5$  представляет собой H или F;

$R^6$  представляет собой Cl, Br, F, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CHFCH_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C\equiv CCH_3$ , циклопропил, циклобутил,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$  или  $OCH(CH_3)_2$ ;

$R^7$  представляет собой H или F;

$R^8$  представляет собой H, F, Cl или CN;

$R^{11}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой



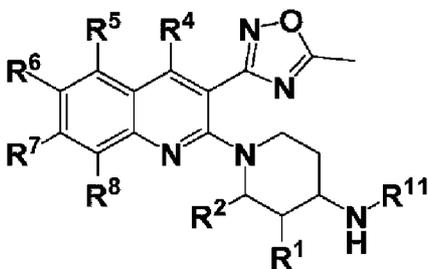
где

по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H;

когда  $R^2$  представляет собой H, по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  не является H, или, когда  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  не является H; и

$R^6$  не является низшим алкилом, когда  $R^8$  представляет собой низший алкил.

24. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (II), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



(II)

где:

$R^1$  представляет собой H или F;

$R^2$  представляет собой H или низший алкил;

$R^4$  представляет собой H,  $CH_3$ , Cl или CN;

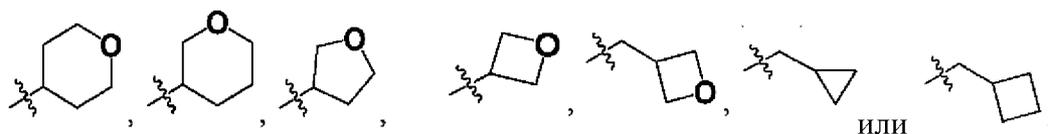
$R^5$  представляет собой H или F;

$R^6$  представляет собой Cl, Br, F, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CHFCH_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C\equiv CCH_3$ , циклопропил, циклобутил,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$  или  $OCH(CH_3)_2$ ;

$R^7$  представляет собой H или F;

$R^8$  представляет собой H, F, Cl, или CN;

$R^{11}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой



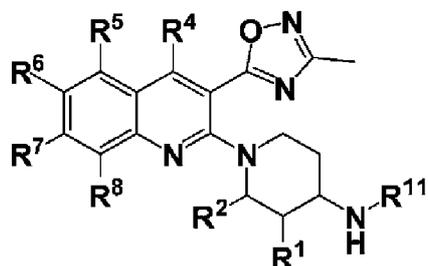
где

по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H;

когда  $R^2$  представляет собой H, по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  не является H, или, когда  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  не является H; и

$R^6$  не является низшим алкилом, когда  $R^8$  представляет собой низший алкил.

25. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (X), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат или сольват, изотоп или соль:



(X)

где:

$R^1$  представляет собой H или F;

$R^2$  представляет собой H или низший алкил;

$R^4$  представляет собой H,  $CH_3$ , Cl или CN;

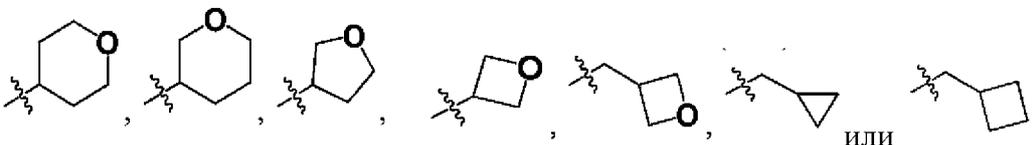
$R^5$  представляет собой H или F;

$R^6$  представляет собой Cl, Br, F, CN,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CHFCH_3$ ,  $CF_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C\equiv CCH_3$ , циклопропил, циклобутил,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_3$  или  $OCH(CH_3)_2$ ;

$R^7$  представляет собой H или F;

$R^8$  представляет собой H, F, Cl или CN;

$R^{11}$  представляет собой  $-(CH_2)_{0-1}R^{12}$ , где  $R^{12}$  представляет собой



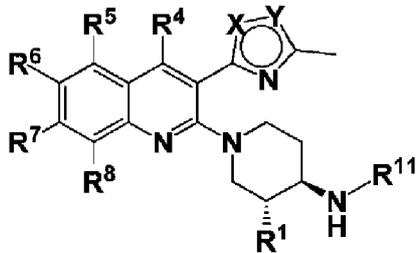
где

по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H;

когда  $R^2$  представляет собой H, по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  не является H, или, когда  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  не является H; и

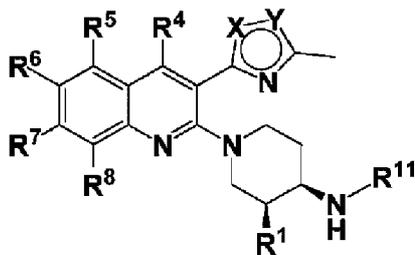
$R^6$  не является низшим алкилом, когда  $R^8$  представляет собой низший алкил.

26. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, R)–(XVIII–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



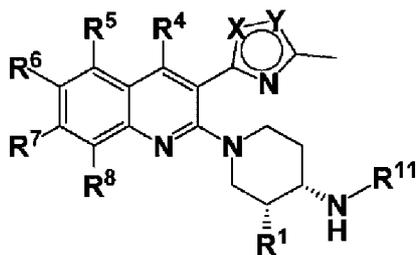
(R, R)–(XVIII–A).

27. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, R)–(XVIII–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



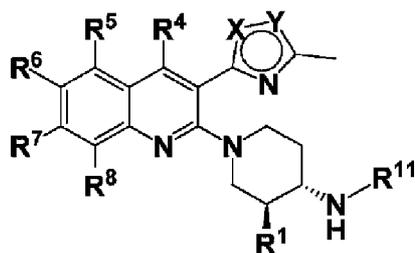
(S, R)–(XVIII–A).

28. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, S)–(XVIII–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



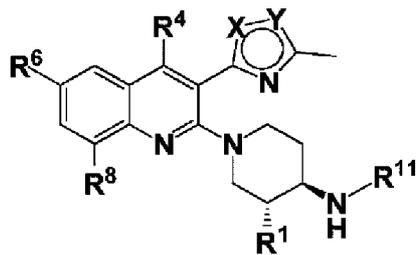
(R, S)–(XVIII–A).

29. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, S)–(XVIII–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



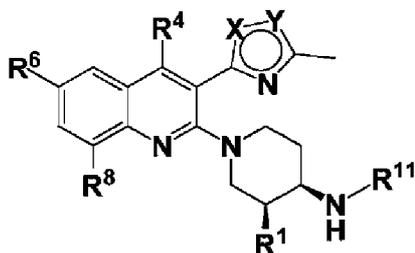
(S, S)–(XVIII–A).

30. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, R)–(XIX–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



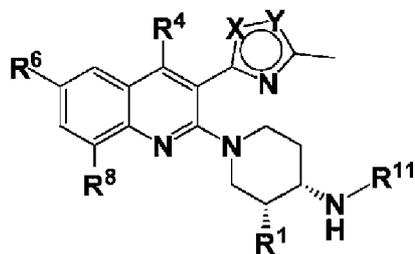
(R, R)–(XIX–A).

31. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, R)–(XIX–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



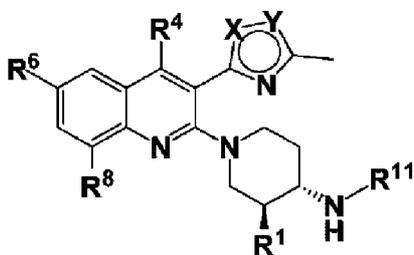
(S, R)–(XIX–A).

32. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, S)–(XIX–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



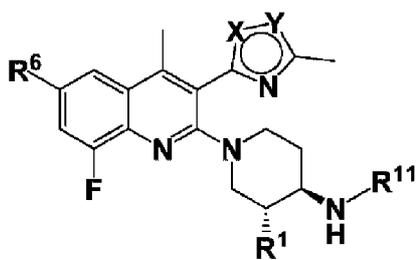
(R, S)–(XIX–A).

33. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, S)–(XIX–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



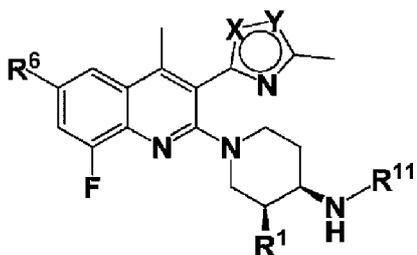
(S, S)–(XIX–A).

34. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, R)–(XX–A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



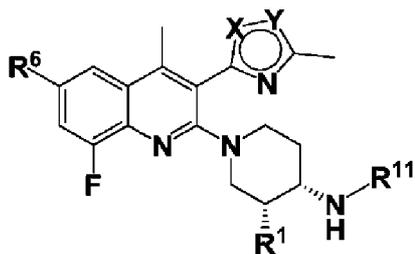
(R, R)-(XX-A).

35. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, R)-(XX-A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



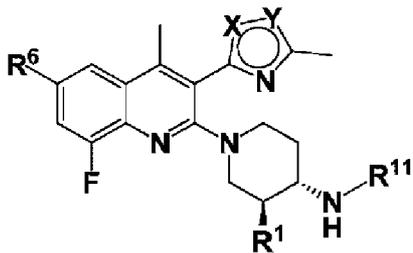
(S, R)-(XX-A).

36. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, S)-(XX-A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



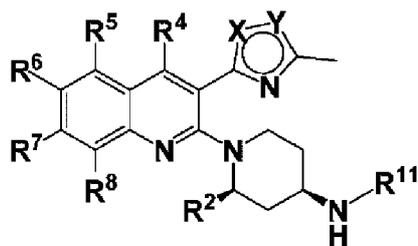
(R, S)-(XX-A).

37. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, S)-(XX-A), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



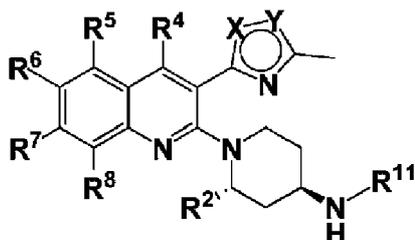
(S, S)-(XX-A).

38. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, R)-(XVIII-B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



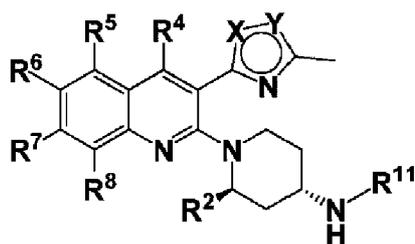
(R, R)-(XVIII-B).

39. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, R)-(XVIII-B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



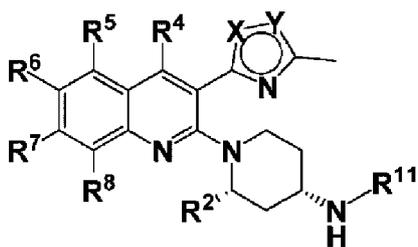
(S, R)-(XVIII-B).

40. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, S)-(XVIII-B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



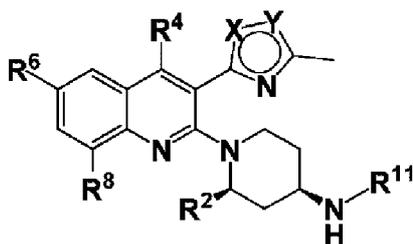
(R, S)-(XVIII-B).

41. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, S)-(XVIII-B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



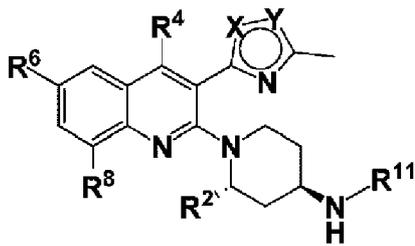
(S, S)-(XVIII-B).

42. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, R)-(XIX-B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



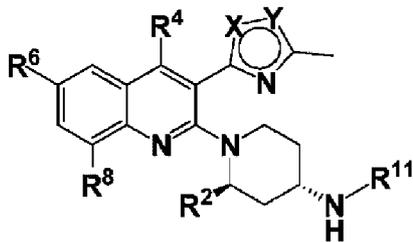
(R, R)-(XIX-B).

43. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, R)–(XIX–B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



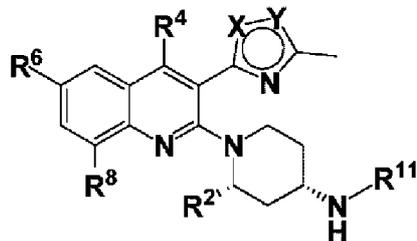
(S, R)–(XIX–B).

44. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, S)–(XIX–B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



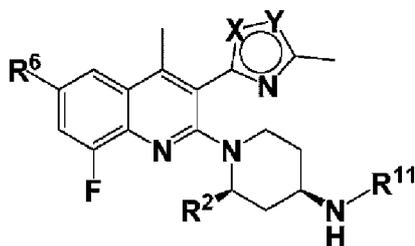
(R, S)–(XIX–B).

45. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, S)–(XIX–B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



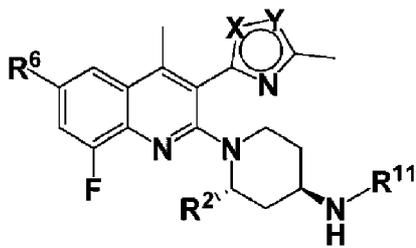
(S, S)–(XIX–B).

46. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, R)–(XX–B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



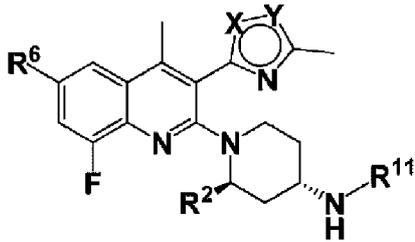
(R, R)–(XX–B).

47. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, R)–(XX–B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



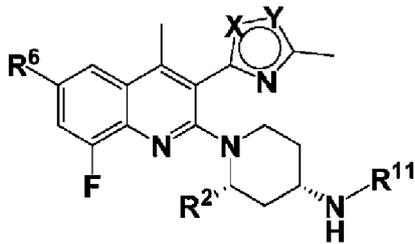
(S, R)-(XX-B).

48. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (R, S)-(XX-B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



(R, S)-(XX-B).

49. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (S, S)-(XX-B), или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, изотоп или соль:



(S, S)-(XX-B).

50. Соединение по любому из пп. 1–49 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где R<sup>1</sup> представляет собой H.

51. Соединение по любому из пп. 1–49 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где R<sup>1</sup> представляет собой F.

52. Соединение по любому из пп. 1–51 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где R<sup>2</sup> представляет собой H.

53. Соединение по любому из пп. 1–51 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где R<sup>2</sup> представляет собой низший алкил.

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где R<sup>2</sup> представляет собой метил.

55. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где R<sup>4</sup> представляет собой низший алкил, галоген или циано, а R<sup>8</sup> представляет собой H.

56. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где R<sup>4</sup> представляет собой низший алкил, а R<sup>8</sup> представляет собой H.

57. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой метил, а  $R^8$  представляет собой H.

58. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой галоген, а  $R^8$  представляет собой H.

59. Соединение по п. 58 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой F или Cl, а  $R^8$  представляет собой H.

60. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой циано, а  $R^8$  представляет собой H.

61. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой низший алкил, галоген или циано.

62. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой низший алкил.

63. Соединение по п. 62 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой метил.

64. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой галоген.

65. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль,  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой F или Cl.

66. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой H, а  $R^8$  представляет собой циано.

67. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой низший алкил, галоген или циано.

68. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой метил, F, Cl или циано.

69. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой метил, а  $R^8$  представляет собой F, Cl или циано.

70. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемый

изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^4$  представляет собой F, Cl или циано, а  $R^8$  представляет собой метил.

71. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^5$  и  $R^7$  оба представляют собой H.

72. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^5$  представляет собой H, а  $R^7$  представляет собой галоген или циано.

73. Соединение по любому из пп. 72 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^5$  представляет собой H, а  $R^7$  представляет собой F или циано.

74. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^5$  представляет собой галоген или циано, а  $R^7$  представляет собой H.

75. Соединение по п. 74 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^5$  представляет собой F или циано, а  $R^7$  представляет собой H.

76. Соединение по любому из пп. 1–75 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой низший алкил.

77. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой метил, этил или изопропил.

78. Соединение по любому из пп. 1–75 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой низший галогеналкил.

79. Соединение по п. 78 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CHFCH_3$  или  $-CF_2CH_3$ .

80. Соединение по любому из пп. 1–75 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой низший алкокси.

81. Соединение по п. 80 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой метокси или этокси.

82. Соединение по любому из пп. 1–75 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой низший галогеналкокси.

83. Соединение по п. 82 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой  $-OCF_3$ .

84. Соединение по любому из пп. 1–75 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой циклоалкил.

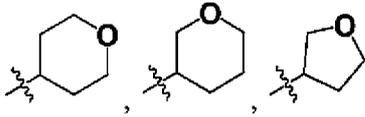
85. Соединение по п. 84 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат,

гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой циклопропил или циклобутил.

86. Соединение по любому из пп. 1–75 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой алкинил.

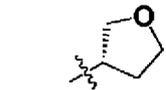
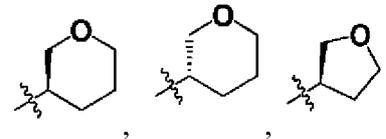
87. Соединение по п. 86 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^6$  представляет собой  $-C\equiv CCH_3$ .

88. Соединение по любому из пп. 1–87 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^{11}$  представляет собой



89. Соединение по п. 88 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат,

гидрат, сольват, изотоп или соль, где  $R^{11}$  представляет собой



или

90. Соединение по любому из пп. 1–89 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где:

$R^2$  представляет собой H или метил;

$R^4$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H;

$R^6$  представляет собой метил или этил;

$R^7$  представляет собой H;

$R^8$  представляет собой F или Cl.

91. Соединение по любому из пп. 1–89 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где:

$R^2$  представляет собой H или метил;

$R^4$  представляет собой метил;

$R^5$  представляет собой H;

$R^6$  представляет собой метил или этил;

$R^7$  представляет собой H;

$R^8$  представляет собой F или Cl.

92. Соединение по любому из пп. 1–89 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где:

$R^2$  представляет собой H или метил;

$R^4$  представляет собой метил;

$R^5$  представляет собой H;

$R^6$  представляет собой метил или этил;

$R^7$  представляет собой H;

$R^8$  представляет собой циано.

93. Соединение по любому из пп. 1–89 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль, где:

$R^2$  представляет собой H или метил;

$R^4$  представляет собой циано;

$R^5$  представляет собой H;

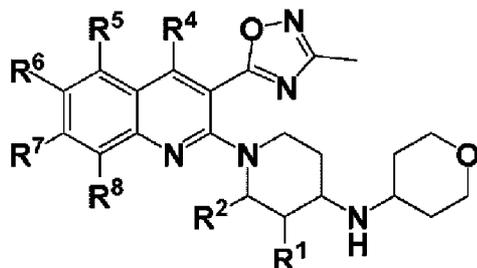
$R^6$  представляет собой метил или этил;

$R^7$  представляет собой H;

$R^8$  представляет собой H или галоген.

94. Соединение, имеющее структуру соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль.

95. Соединение, имеющее структуру формулы (XI), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль:



(XI).

где

$R^1$  представляет собой H, F или низший алкил;

$R^2$  представляет собой H или низший алкил;

$R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой H, низший алкил, галоген или циано;

$R^5$  и  $R^7$  каждый независимо представляет собой H, галоген, или циано;

где

по меньшей мере один из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H, и

(i) когда  $R^2$  представляет собой H, по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^8$  представляет собой низший алкил, галоген или циано, или (ii) когда  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  представляет собой галоген или циано; и

$R^6$  представляет собой низший алкил, низший галогеналкил, низший алкокси, низший галогеналкокси, циклоалкокси, низший алкинил, циклоалкил, галоген или циано, где  $R^6$  не является низшим алкилом, когда  $R^8$  представляет собой низший алкил.

96. Соединение по п. 95, где  $R^5$  и  $R^7$  каждый представляет собой H.

97. Соединение по п. 95 или 96, где  $R^1$  представляет собой H.

98. Соединение по любому из пп. 95–97, где  $R^2$  представляет собой H.

99. Соединение по любому из пп. 95–98, где  $R^4$  представляет собой низший алкил.

100. Соединение по любому из пп. 95–99, где  $R^4$  представляет собой метил.

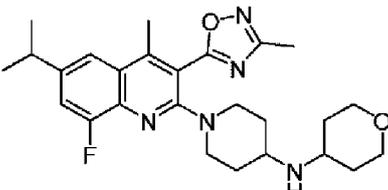
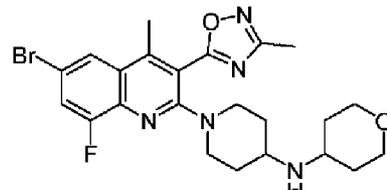
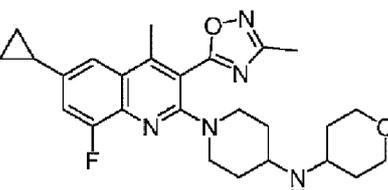
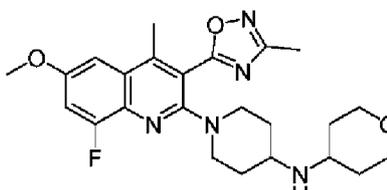
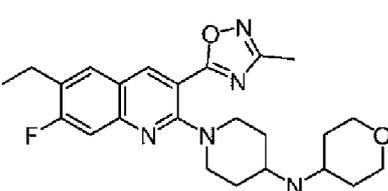
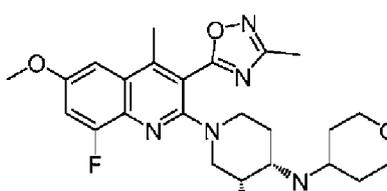
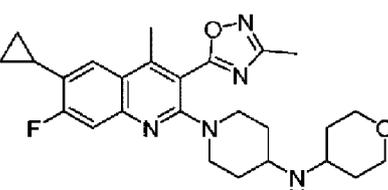
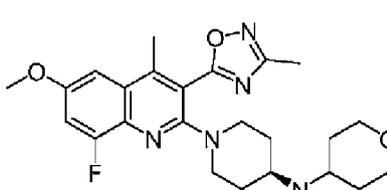
101. Соединение по любому из пп. 95–100, где  $R^6$  представляет собой низший алкил.

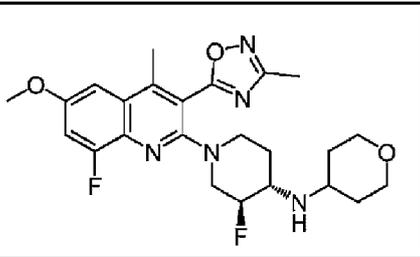
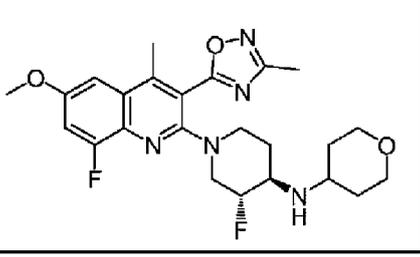
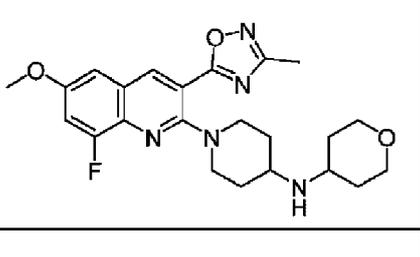
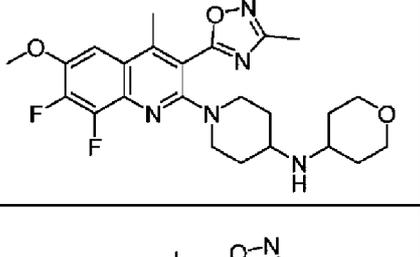
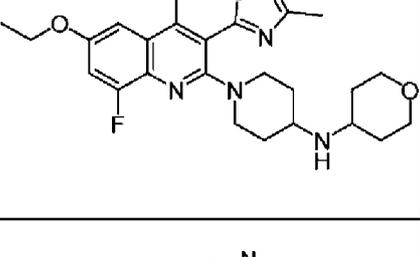
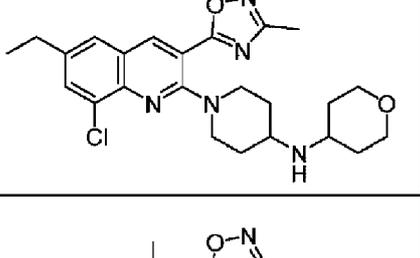
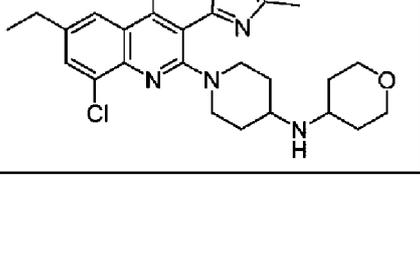
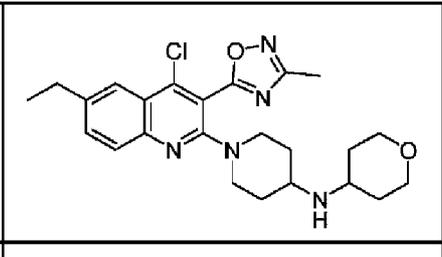
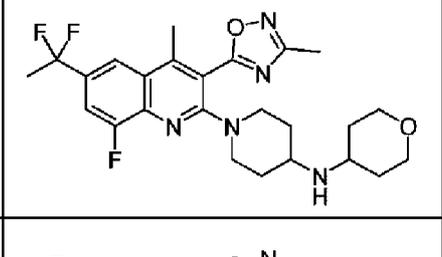
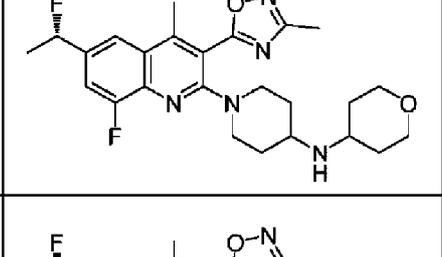
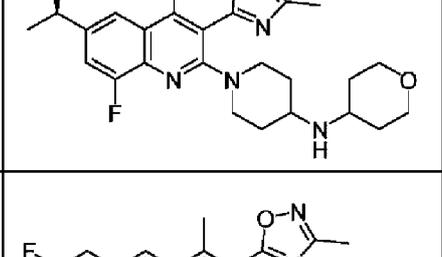
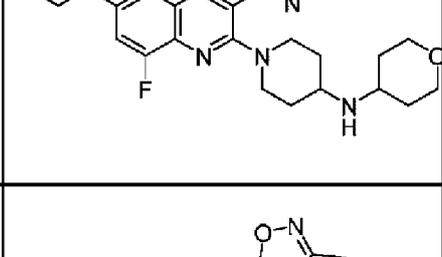
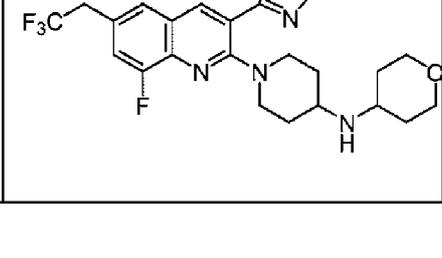
102. Соединение по любому из пп. 95–101, где  $R^6$  представляет собой метил или этил.

103. Соединение по любому из пп. 95–102, где  $R^8$  представляет собой галоген.

104. Соединение по любому из пп. 95–103, где  $R^8$  представляет собой фтор.

105. Соединение по п. 95, имеющее структуру:

1		30	
12		36	
20		54	
25		55	

56	
57	
64	
74	
80	
87	
88	
92	
94	
97	
98	
99	
108	

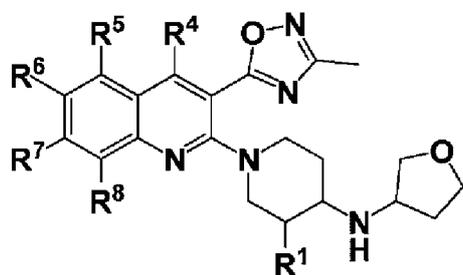
109		127	
111		128	
116		134	
118		135	
121		136	
122		137	

142	
156	
159	
161	
172	
173	
174	
177	
181	
186	
189	
190	
193	
197	

200		218	
203		221	
208		226	
211		229	
215		232	
216		235	
217		240	

243		259	
244		260	
248		265	
250			
256			

106. Соединение, имеющее структуру формулы (XIII–А), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль:



(XIII–А)

где

$R^1$  представляет собой H, F или низший алкил;

$R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой H, низший алкил, галоген или циано;

$R^5$  и  $R^7$  каждый независимо представляет собой H, галоген, или циано;

где когда  $R^4$  и  $R^8$  представляют собой H,  $R^7$  представляет собой галоген или циано;

и

$R^6$  представляет собой низший алкил, низший галогеналкил, низший алкокси, низший галогеналкокси, циклоалкокси, низший алкинил, циклоалкил, галоген или циано.

107. Соединение по п. 106, где  $R^5$  и  $R^7$  каждый представляет собой H.

108. Соединение по п. 106 или 107, где  $R^1$  представляет собой H.

109. Соединение по любому из пп. 106–108, где  $R^4$  представляет собой низший алкил.

110. Соединение по любому из пп. 106–109, где  $R^4$  представляет собой метил.

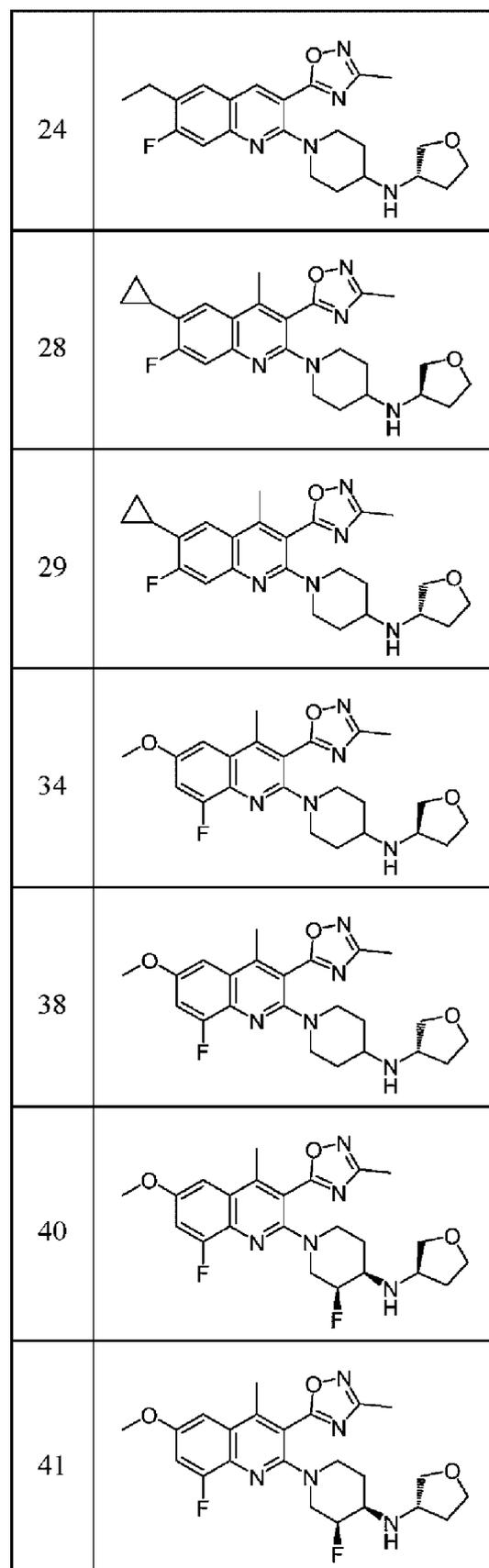
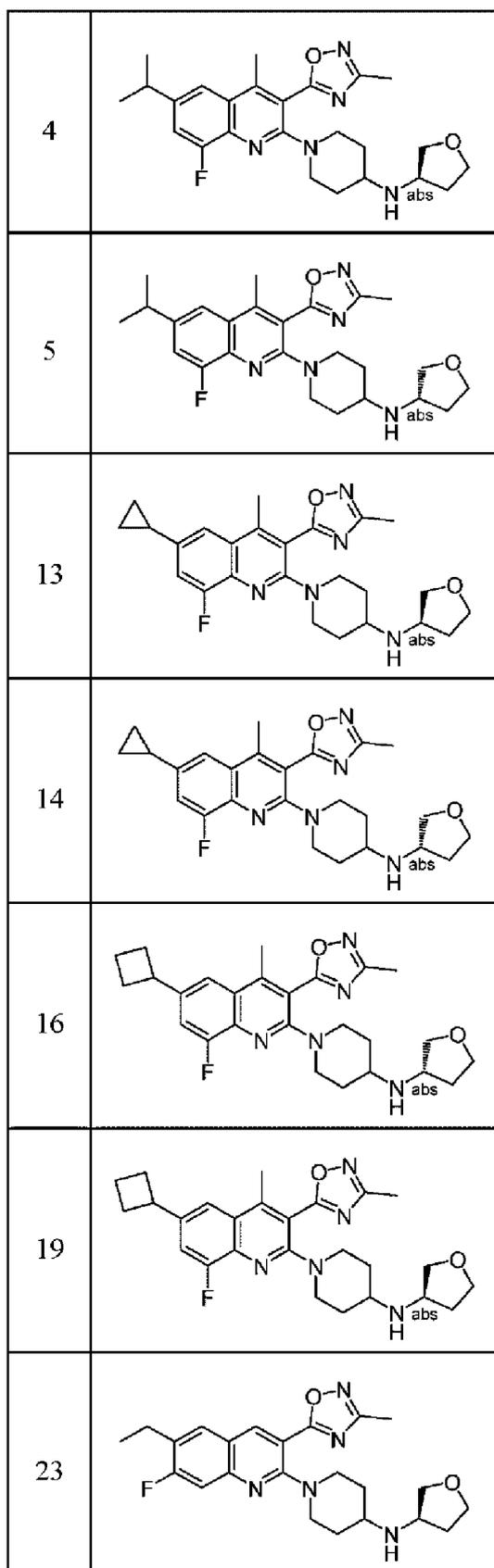
111. Соединение по любому из пп. 106–110, где  $R^6$  представляет собой низший алкокси.

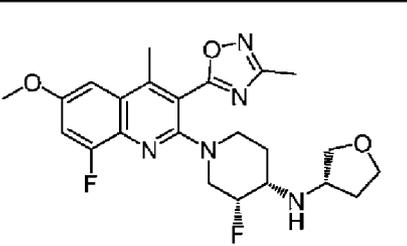
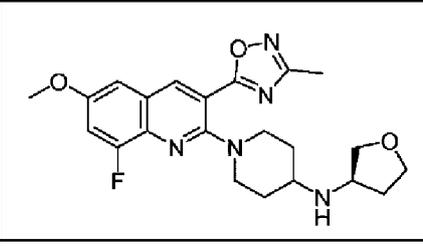
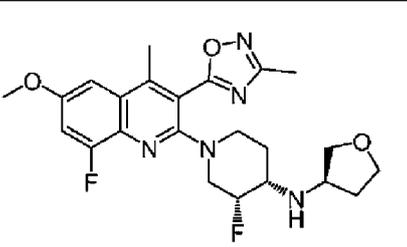
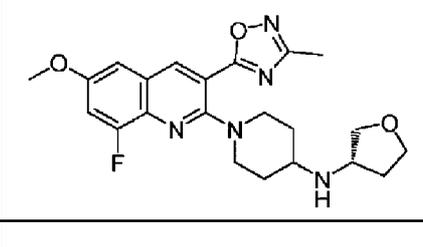
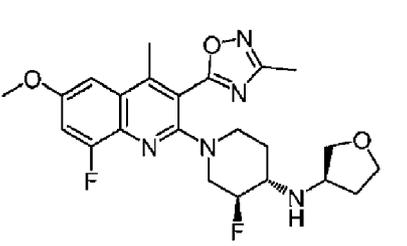
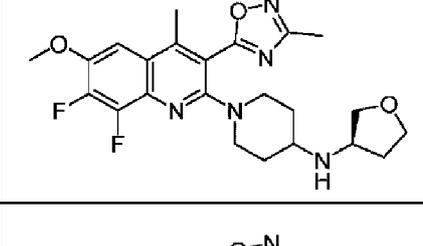
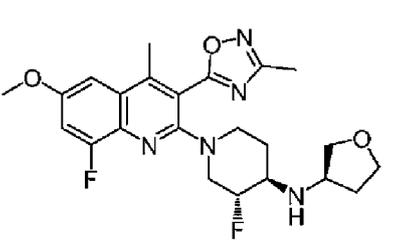
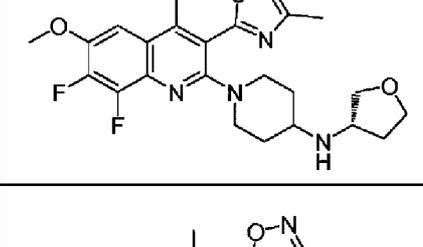
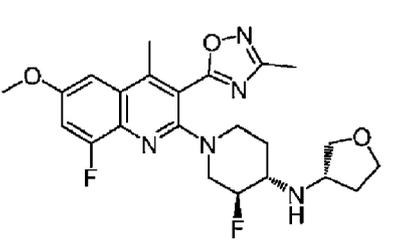
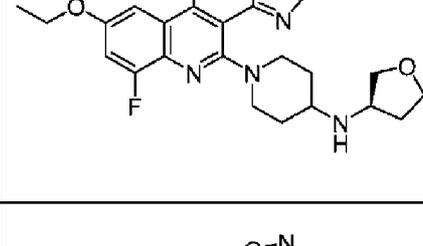
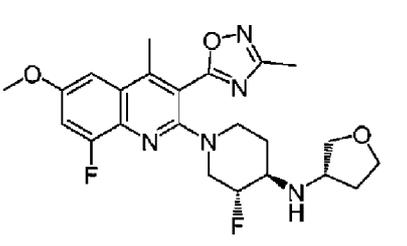
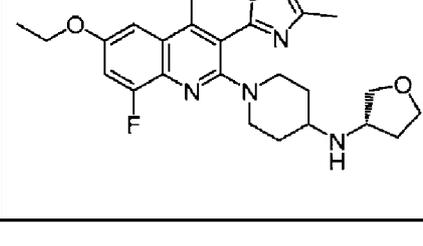
112. Соединение по любому из пп. 106–111, где  $R^6$  представляет собой метокси.

113. Соединение по любому из пп. 106–112, где  $R^8$  представляет собой галоген.

114. Соединение по любому из пп. 106–113, где  $R^8$  представляет собой фтор.

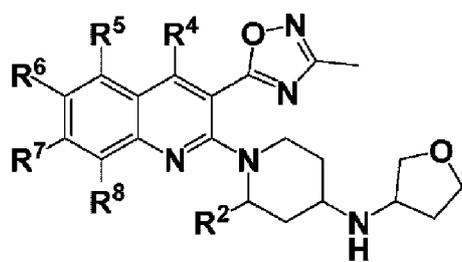
115. Соединение по п. 106, имеющее структуру:



42		63	
43		66	
48		73	
49		76	
50		78	
51		82	

84		114	
89		115	
96		145	
101		146	
106		158	
107			

116. Соединение, имеющее структуру формулы (XIII–В), или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль:



(XIII-B)

где

$R^2$  представляет собой низший алкил;

$R^4$  и  $R^8$  каждый независимо представляет собой H, низший алкил, галоген или циано;

$R^5$  и  $R^7$  каждый независимо представляет собой H, галоген или циано;

$R^6$  представляет собой низший алкил, низший галогеналкил, низший алкокси, низший галогеналкокси, циклоалкокси, низший алкинил, циклоалкил, галоген или циано.

117. Соединение по п. 116, где  $R^5$  и  $R^7$  каждый представляет собой H.

118. Соединение по п. 116 или 117, где  $R^4$  представляет собой низший алкил.

119. Соединение по любому из пп. 116–118, где  $R^4$  представляет собой метил.

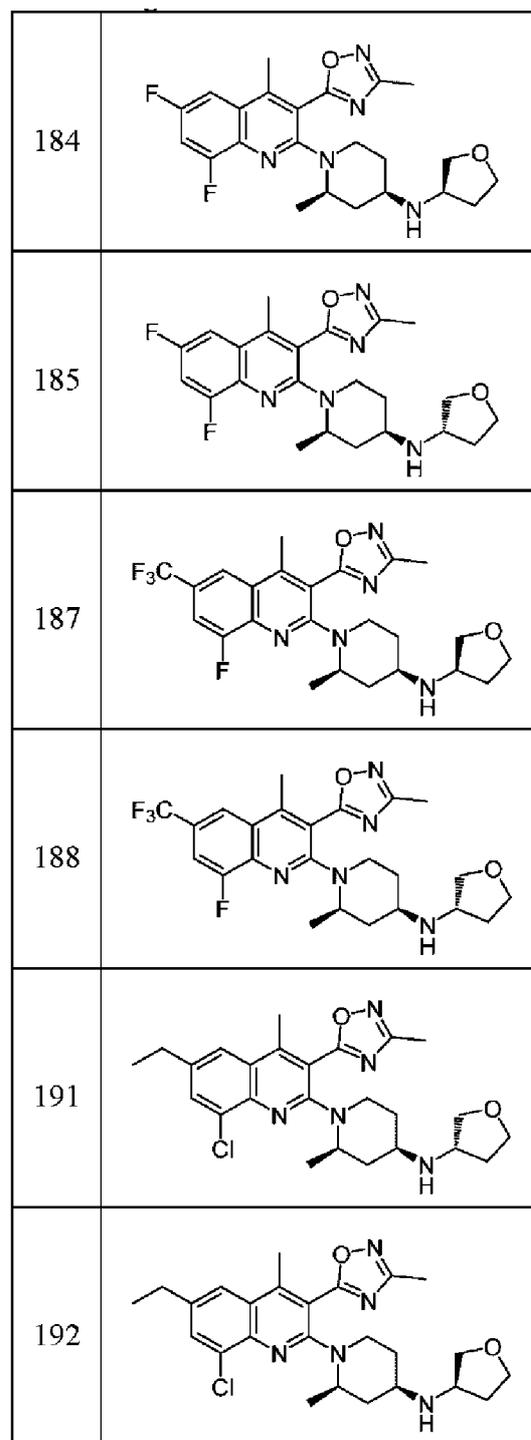
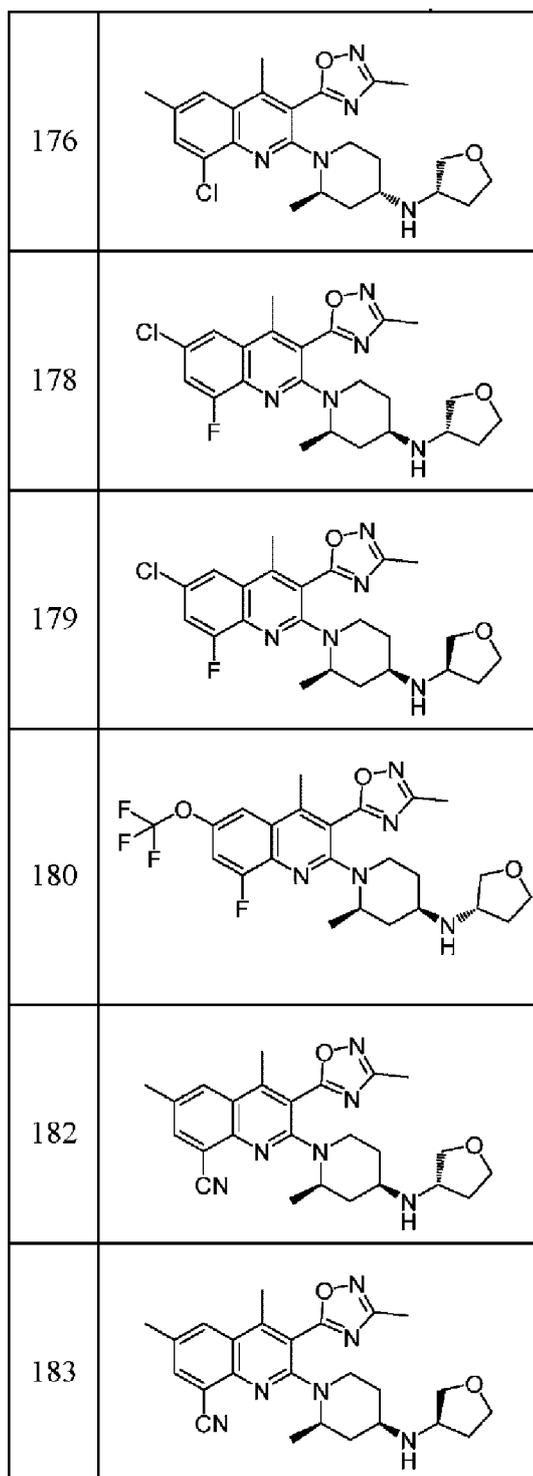
120. Соединение по любому из пп. 116–119, где  $R^6$  представляет собой низший алкил.

121. Соединение по любому из пп. 116–120, где  $R^6$  представляет собой метил или этил.

122. Соединение по любому из пп. 116–121, где  $R^8$  представляет собой галоген.

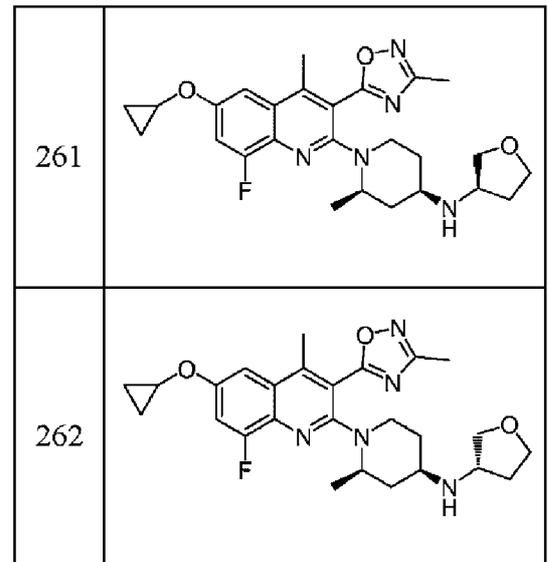
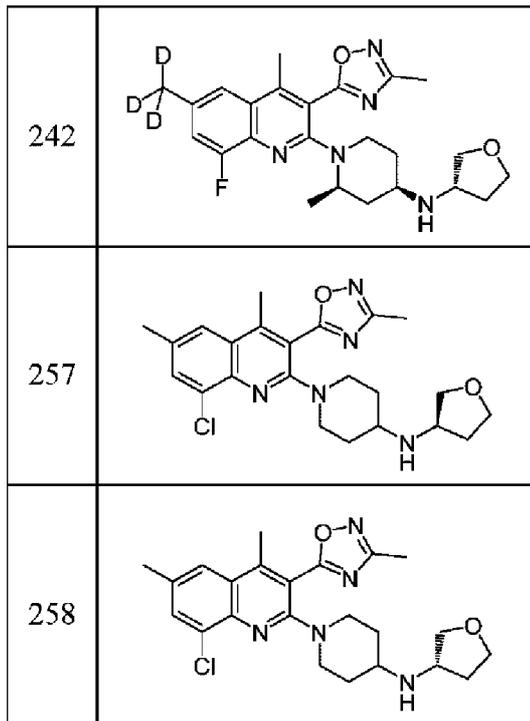
123. Соединение по любому из пп. 116–122, где  $R^8$  представляет собой фтор.

124. Соединение по п. 116, имеющее структуру:



194		204	
195		205	
196		206	
198		207	
199		209	
201		210	
202		212	

213		231	
214		233	
219 a		234	
219 b		236 a	
220 a		236 b	
220 b		237 a	
230		237 b	



125. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемый изомер, рацемат, гидрат, сольват, изотоп или соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

126. Способ антагонизирования KOR, включающий контактирование KOR с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или композиции, включающей такое соединения.

127. Способ уменьшения уровней пролактина в сыворотке, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

128. Способ лечения нейропсихиатрического или поведенческого состояния, органического, стресс-индуцированного или ятрогенного, которое характеризуется повышенными уровнями пролактина в сыворотке, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

129. Способ лечения расстройств, связанных с злоупотреблением психоактивными веществами или зависимостью от них, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его

фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

130. Способ лечения связанного с ЦНС расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

131. Способ лечения тревожного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

132. Способ по п. 131, где тревожное расстройство представляет собой социальное беспокойство.

133. Способ по п. 131, где тревожное расстройство представляет собой фобию.

134. Способ по п. 131, где тревожное расстройство представляет собой связанное со стрессом расстройство.

135. Способ по п. 131, где тревожное расстройство представляет собой PTSD.

136. Способ по п. 131, где тревожное расстройство представляет собой GAD.

137. Способ лечения депрессивного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

138. Способ по п. 137, где депрессивное расстройство представляет собой большую депрессию.

139. Способ по п. 137, где депрессивное расстройство представляет собой MDD.

140. Способ лечения расстройства настроения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

141. Способ по п. 140, где расстройство настроения представляет собой ангедонию.

142. Способ по п. 140, где расстройство настроения представляет собой большую

депрессию.

143. Способ по п. 140, где расстройство настроения представляет собой MDD.

144. Способ лечения шизофрении или шизоаффективного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

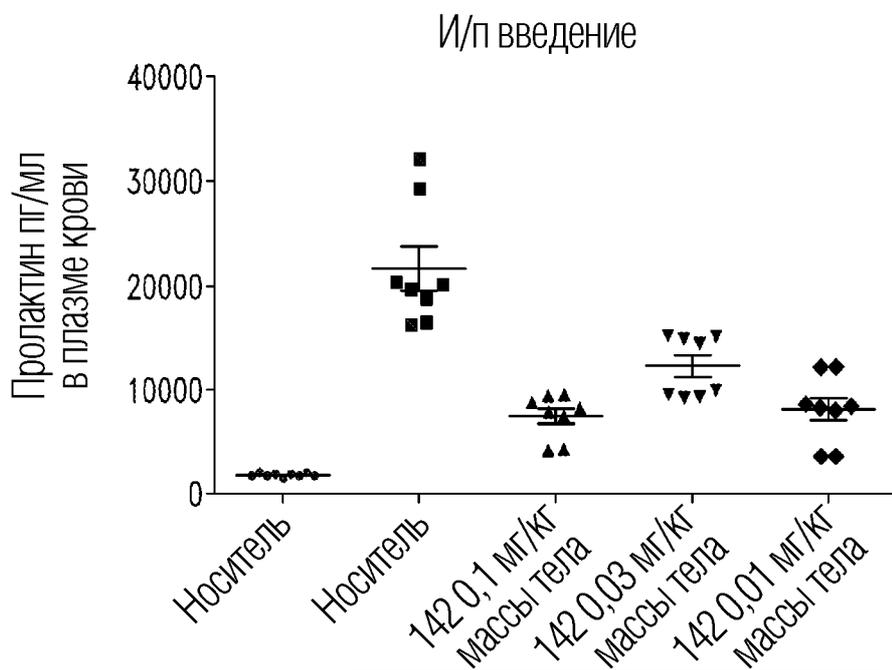
145. Способ лечения ожирения или расстройства пищевого поведения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

146. Способ лечения мигрени, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

147. Способ по п. 146, где способ лечения мигрени предназначен для профилактики мигрени.

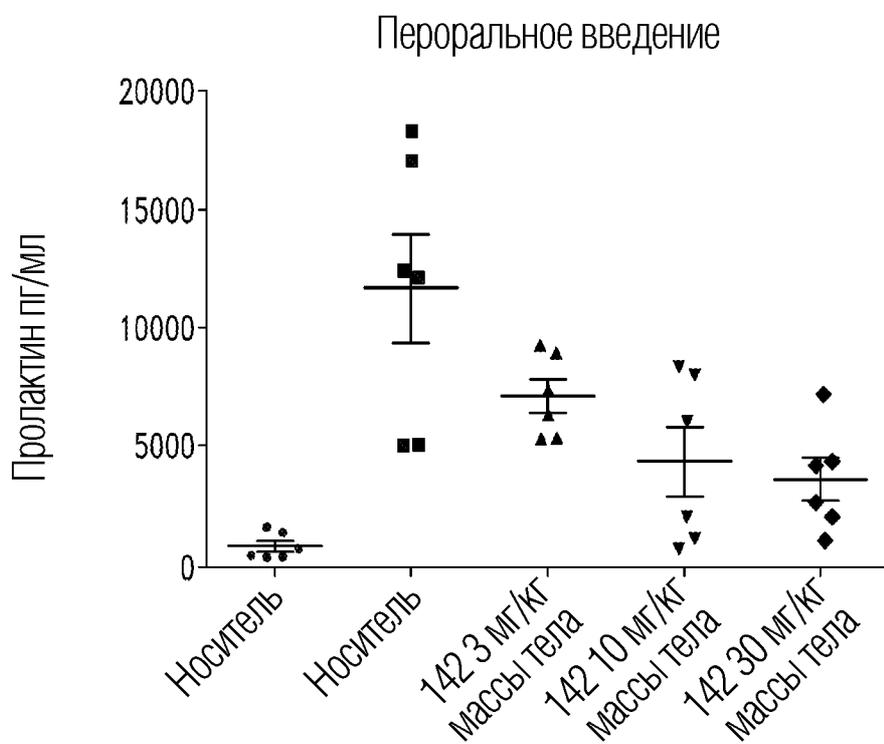
148. Способ лечения послеродовой депрессии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–124 или его фармацевтически приемлемого изомера, рацемата, гидрата, сольвата, изотопа или соли, или фармацевтической композиции, включающей такое соединение, с частотой и продолжительностью, достаточными для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта.

1/18



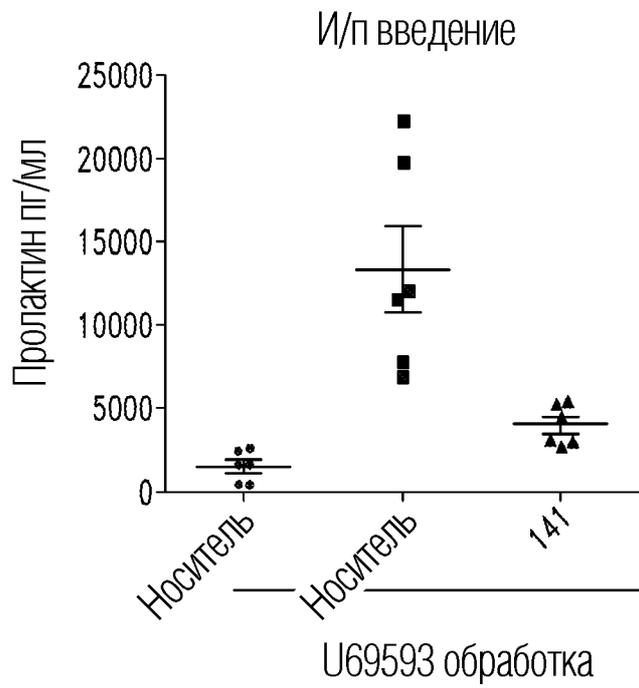
U69593 обработка

ФИГ. 1А

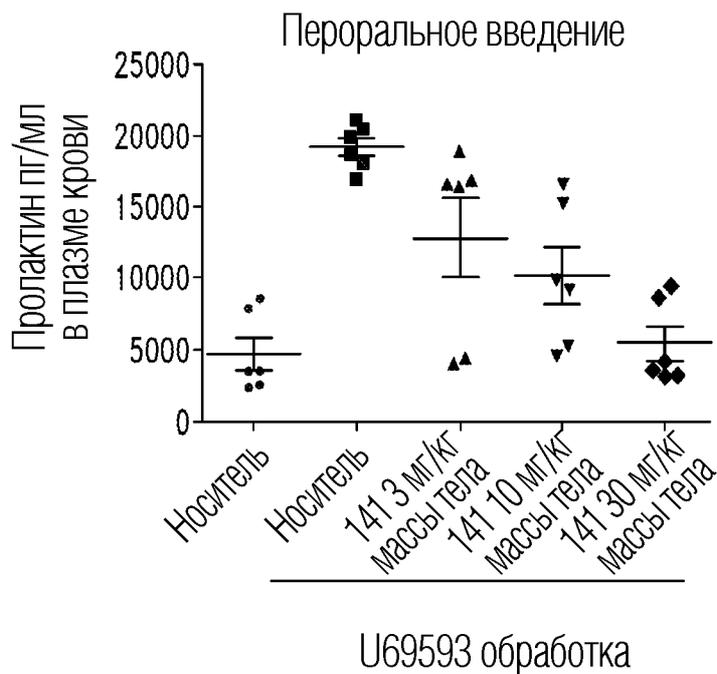


U69593 обработка

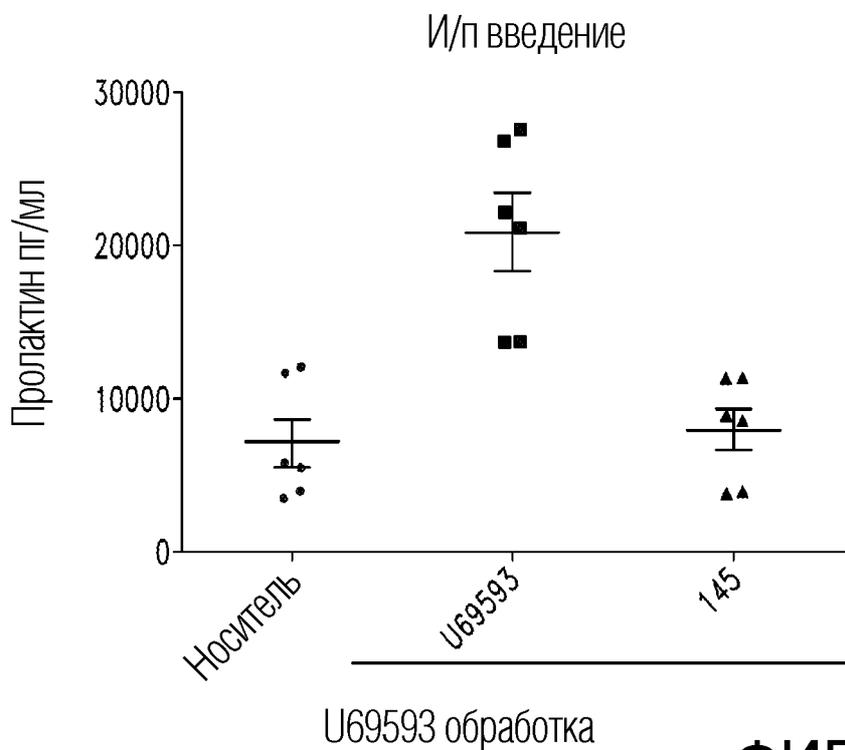
ФИГ. 1В



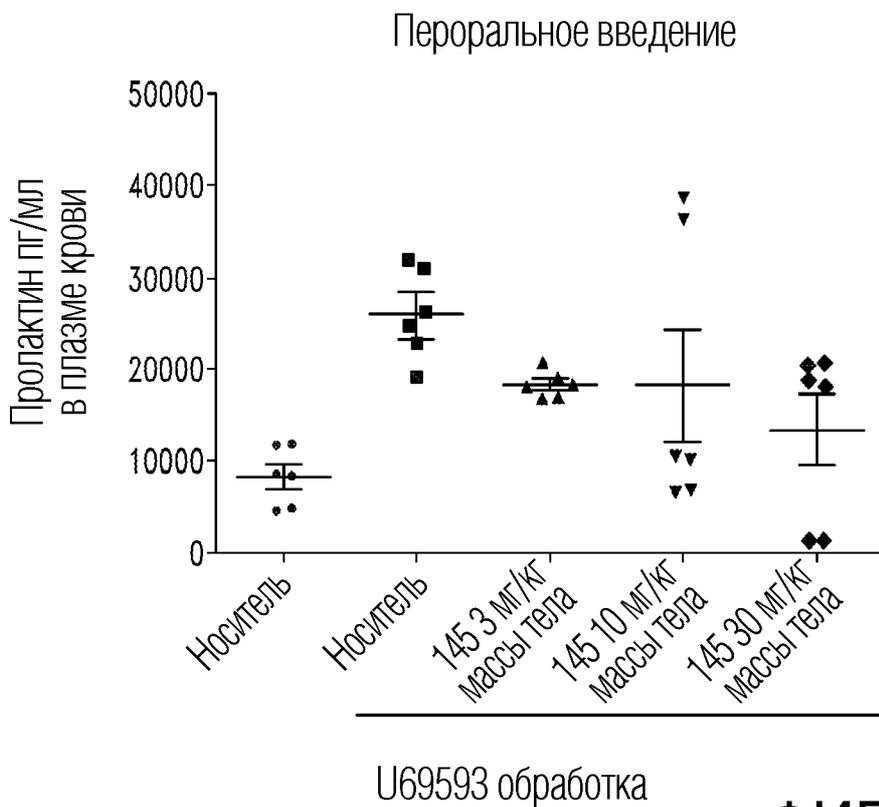
ФИГ. 2А



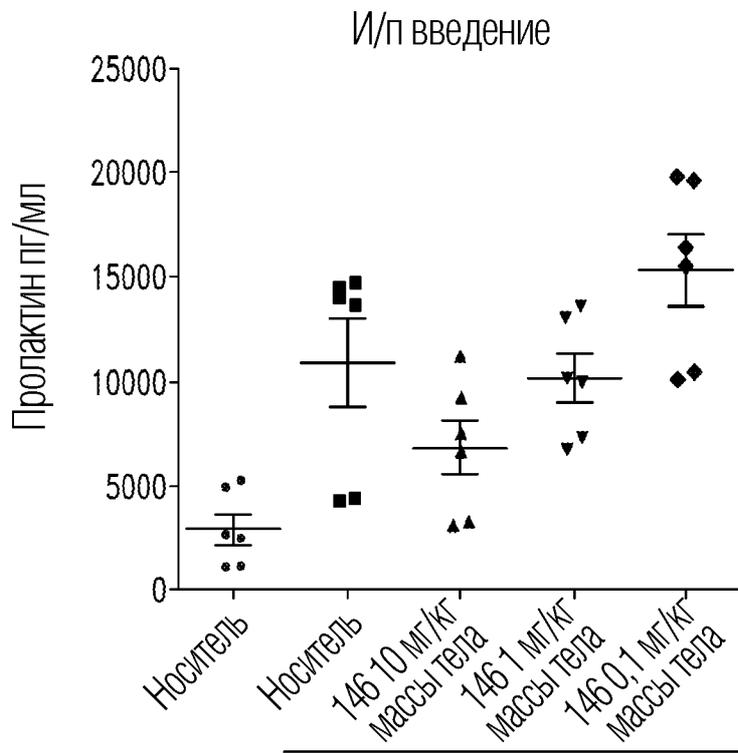
ФИГ. 2В



ФИГ. 3А

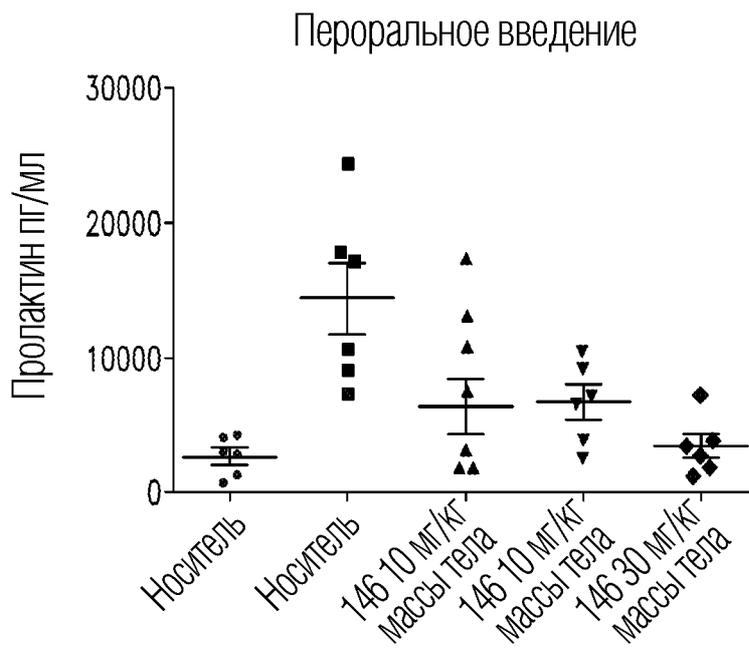


ФИГ. 3В



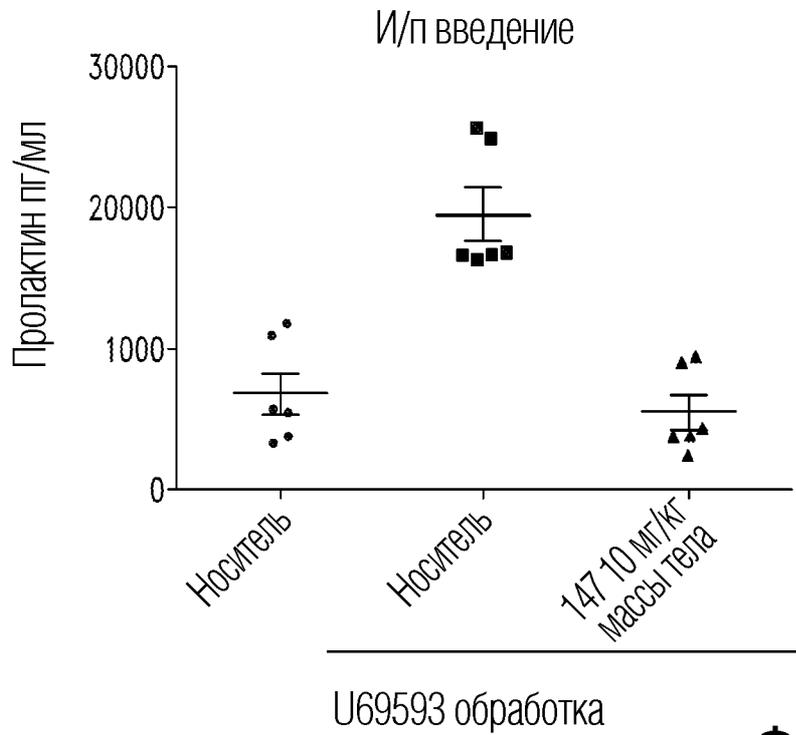
U69593 обработка

ФИГ. 4А

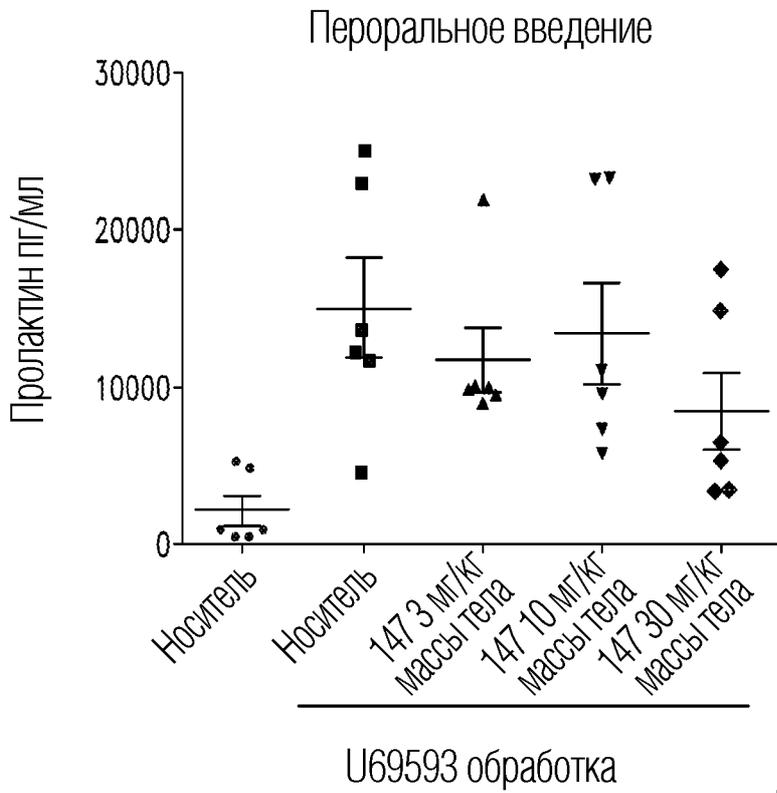


U69593 обработка

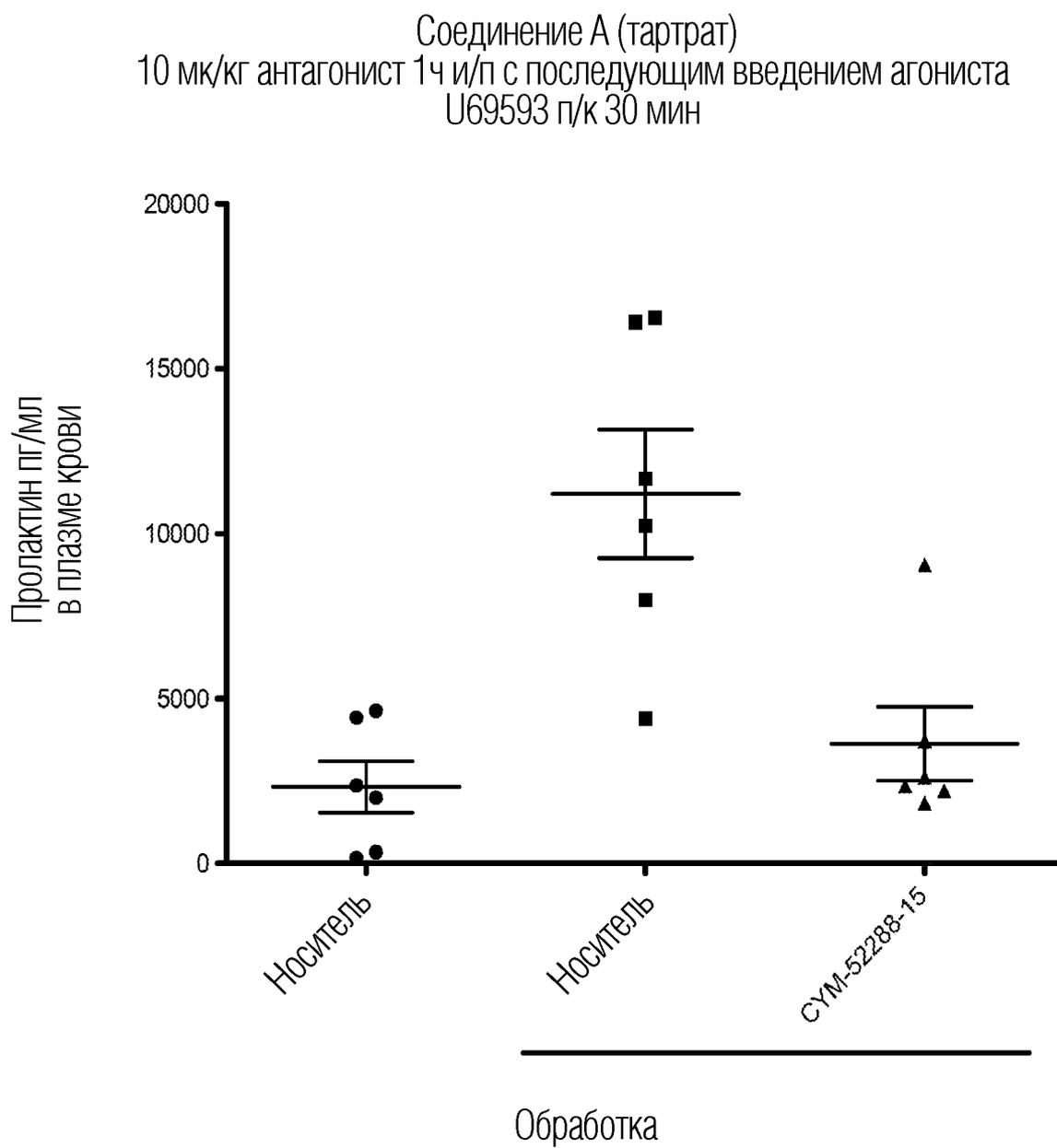
ФИГ. 4В



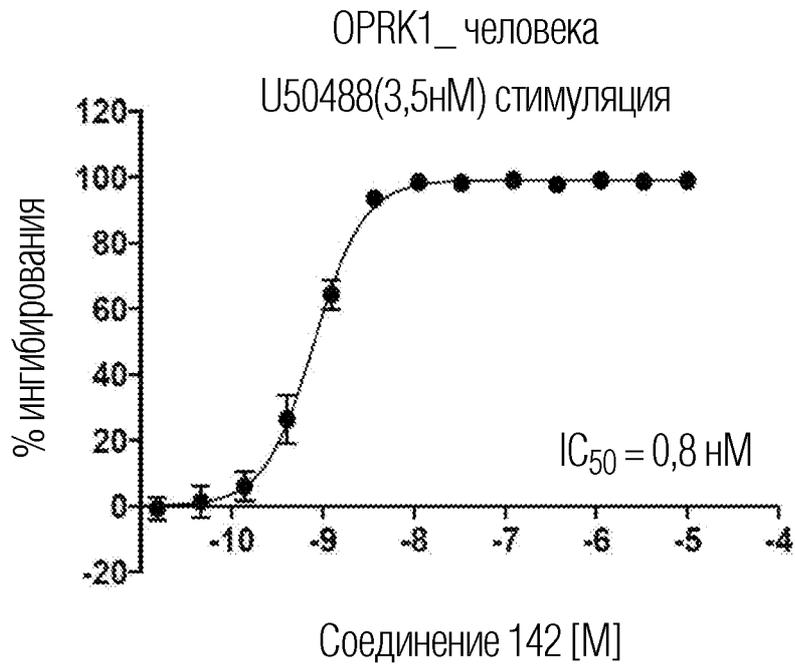
ФИГ. 5А



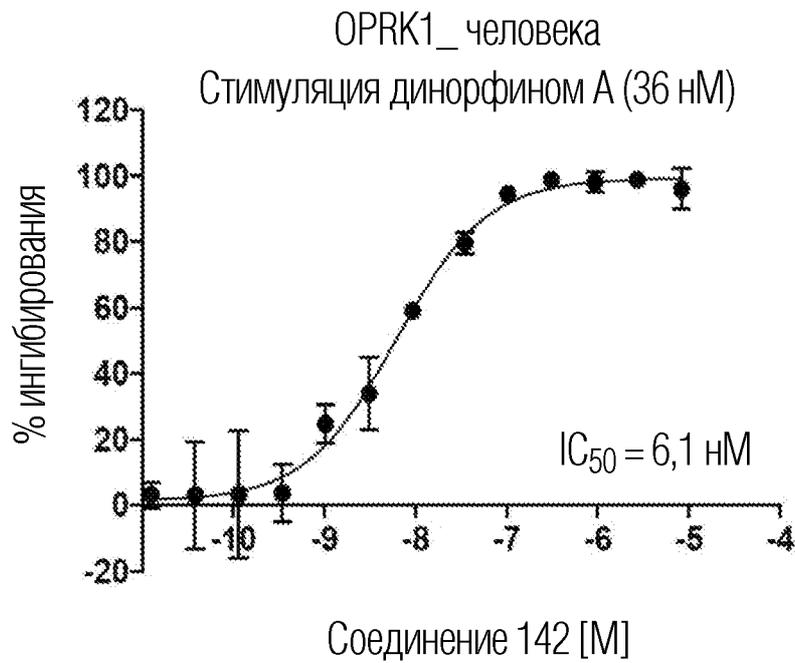
ФИГ. 5В



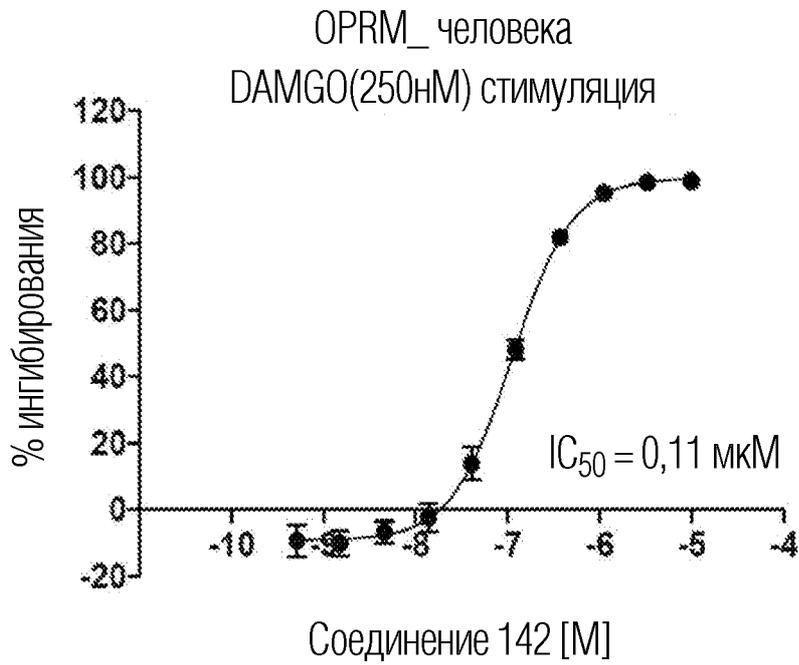
ФИГ. 6



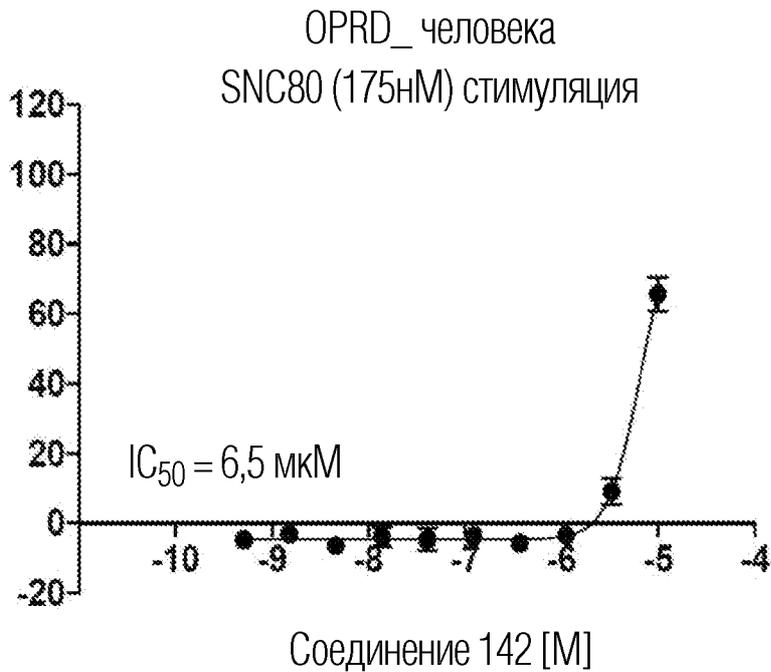
ФИГ. 7А



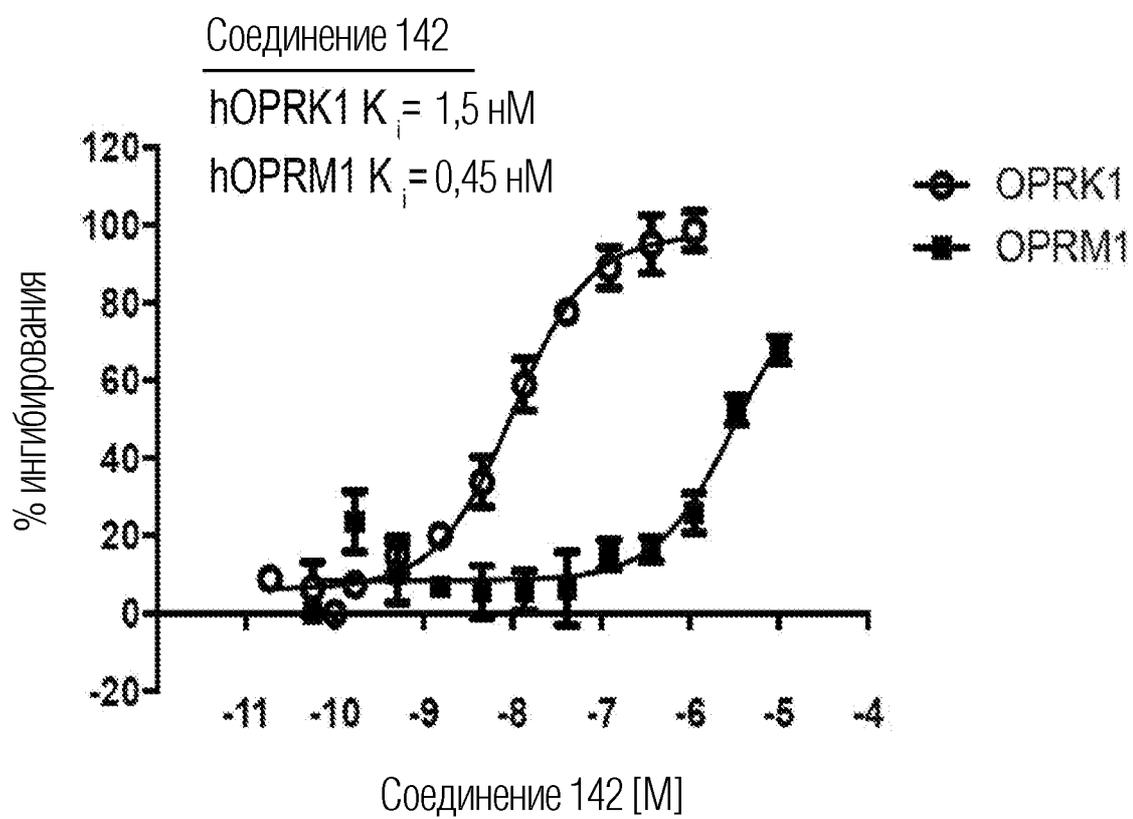
ФИГ. 7В



ФИГ. 7С

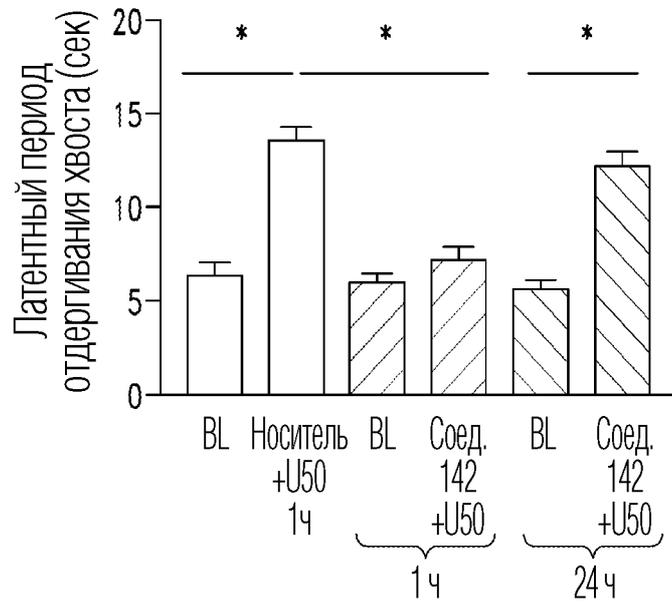


ФИГ. 7D

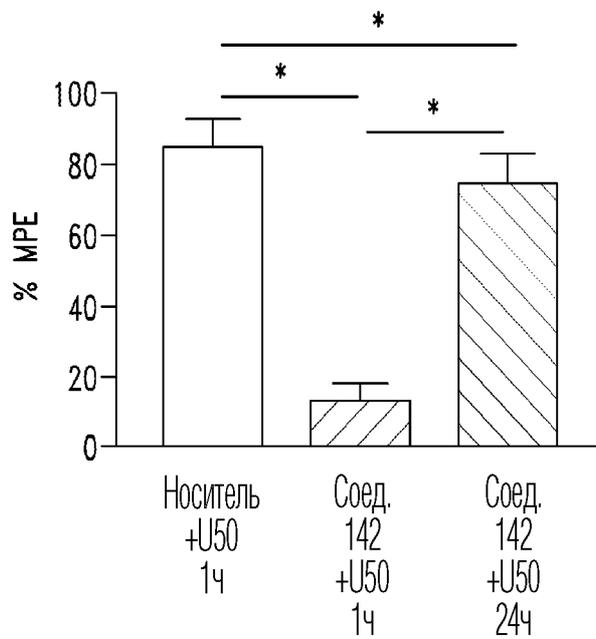


ФИГ. 8

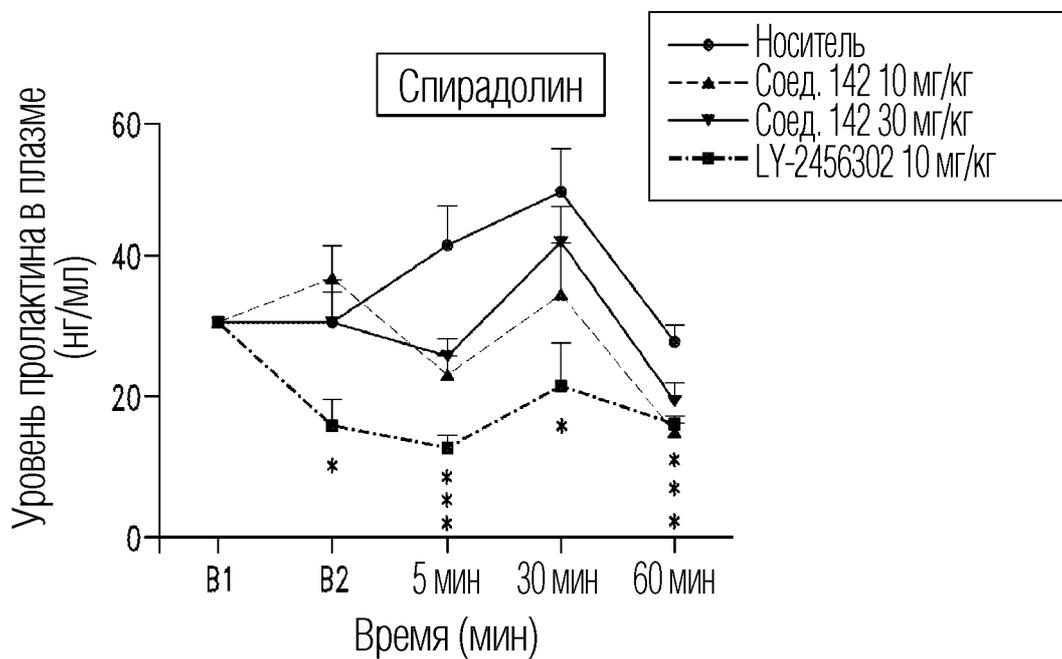
10/18



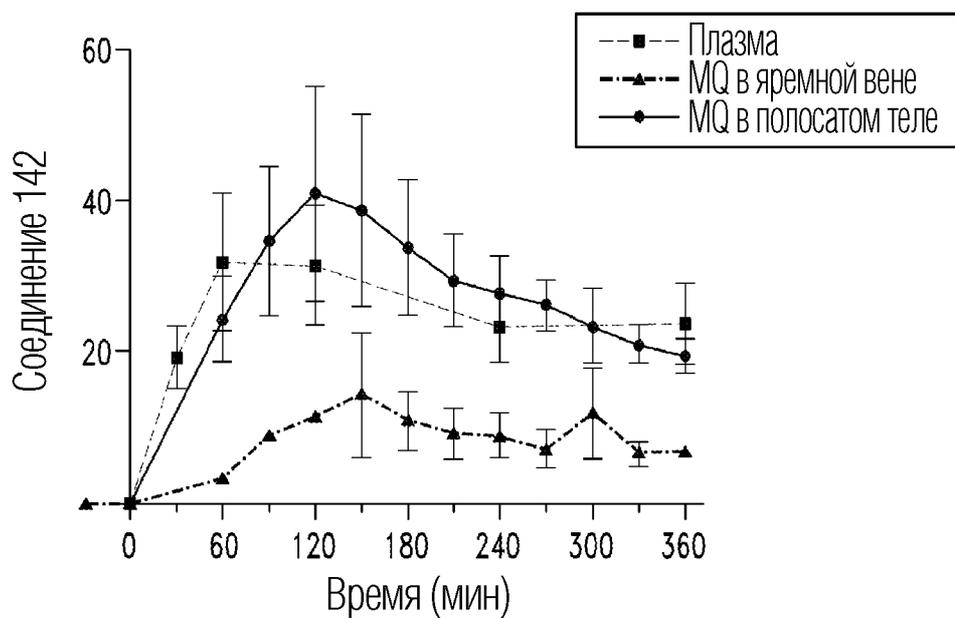
ФИГ. 9А



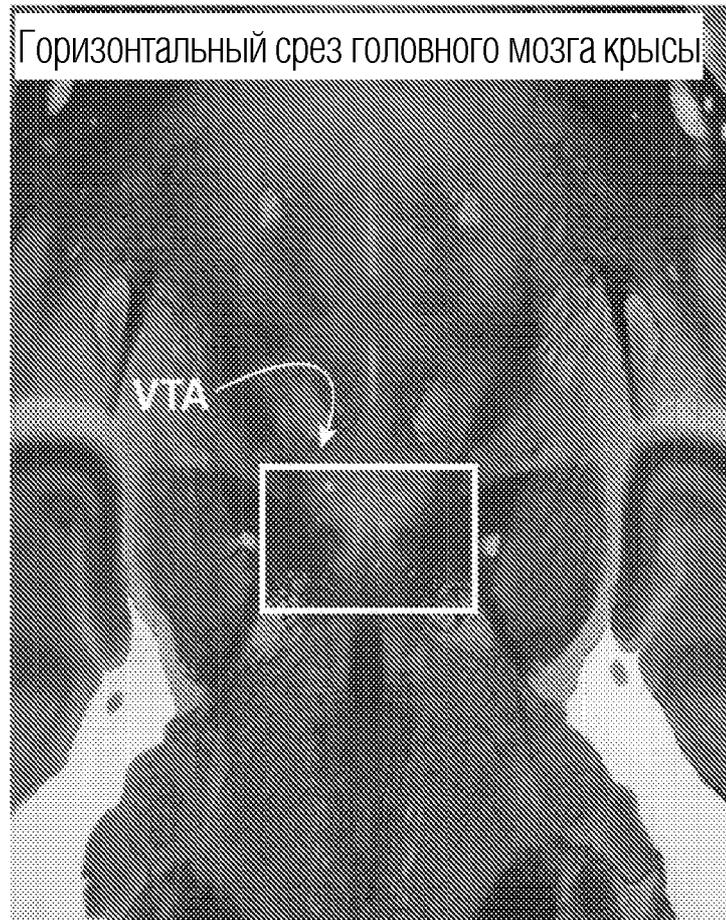
ФИГ. 9В



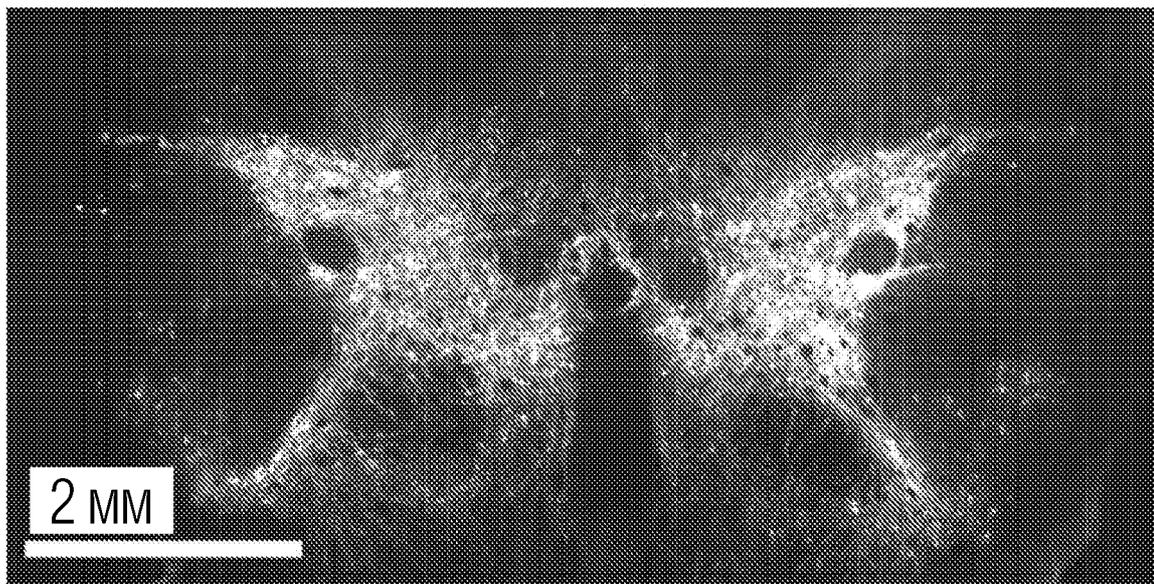
ФИГ. 10



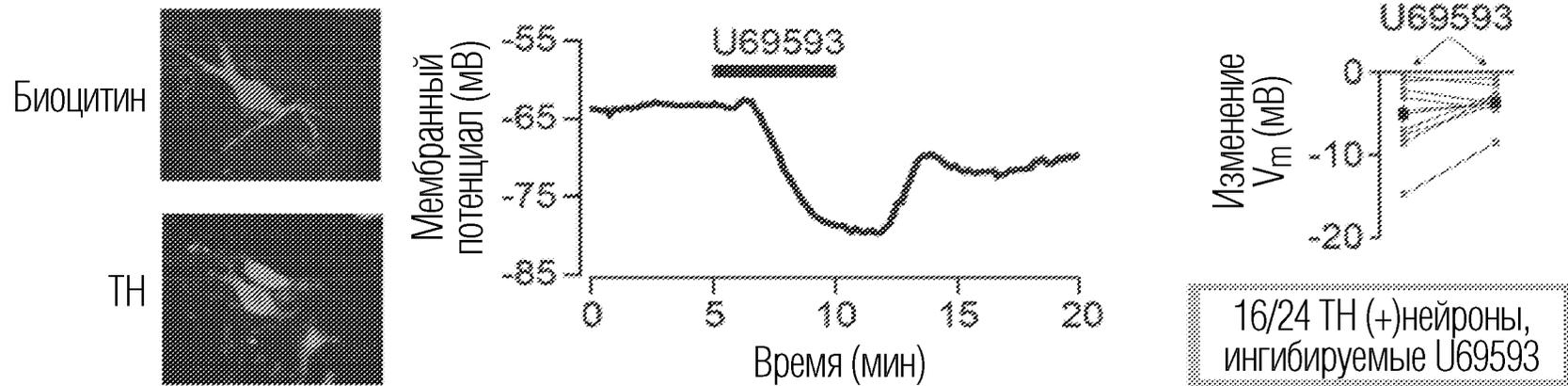
ФИГ. 11



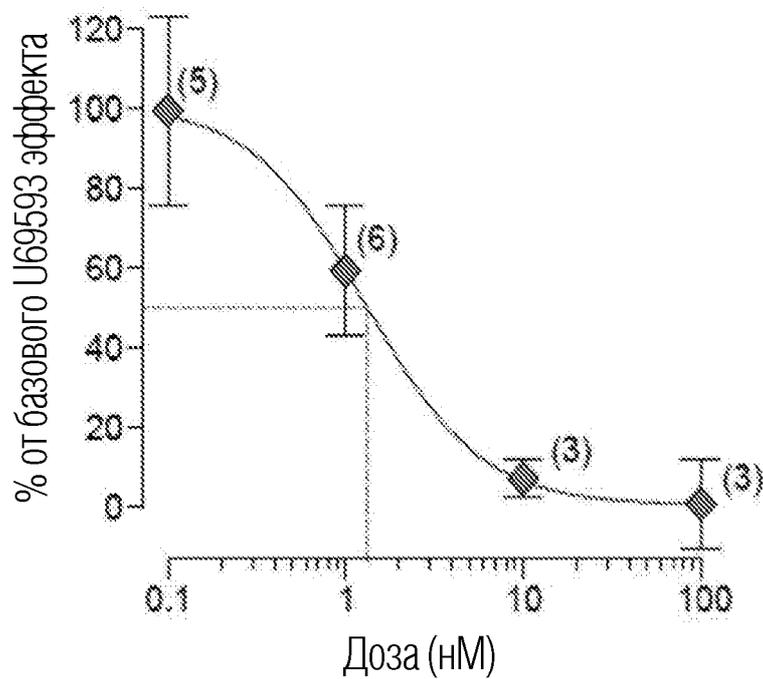
TH иммуногистохимия



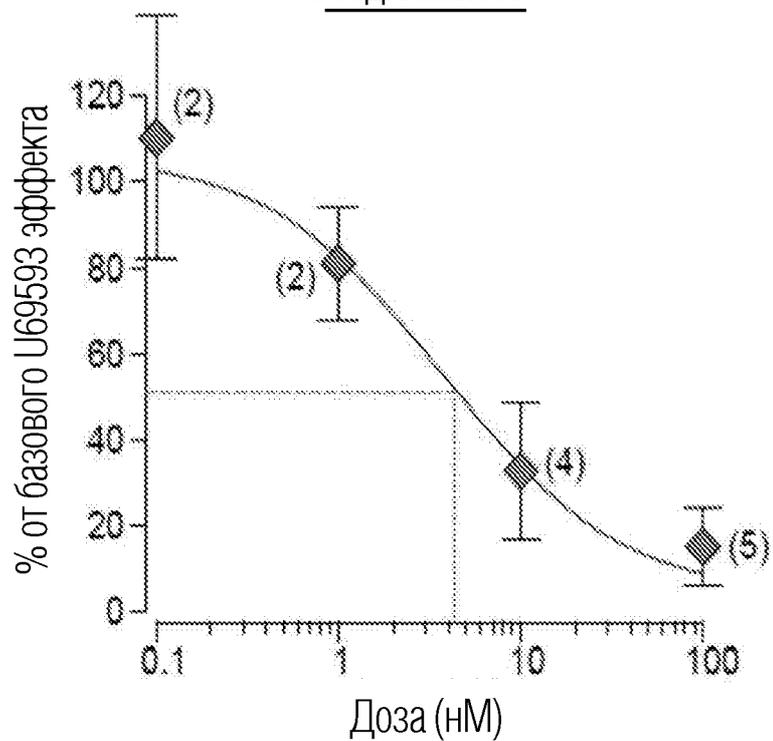
ФИГ. 12



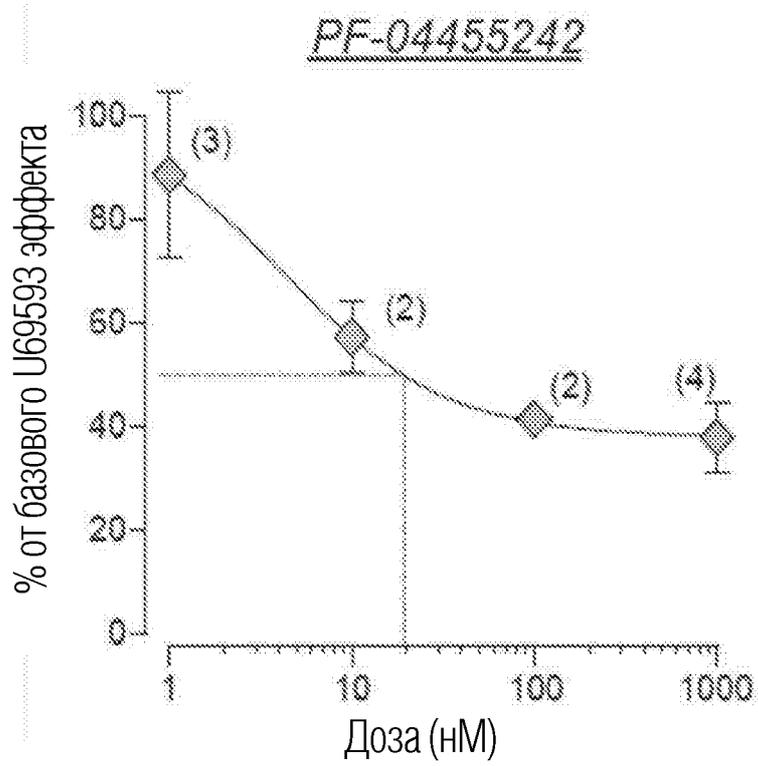
ФИГ. 13

Соединение 142

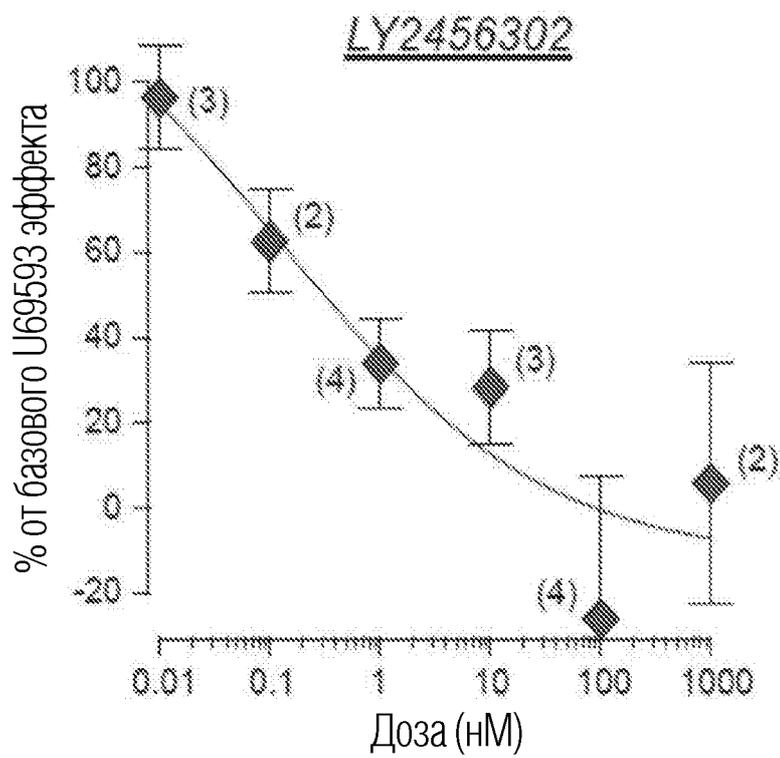
ФИГ. 14А

Соединение А

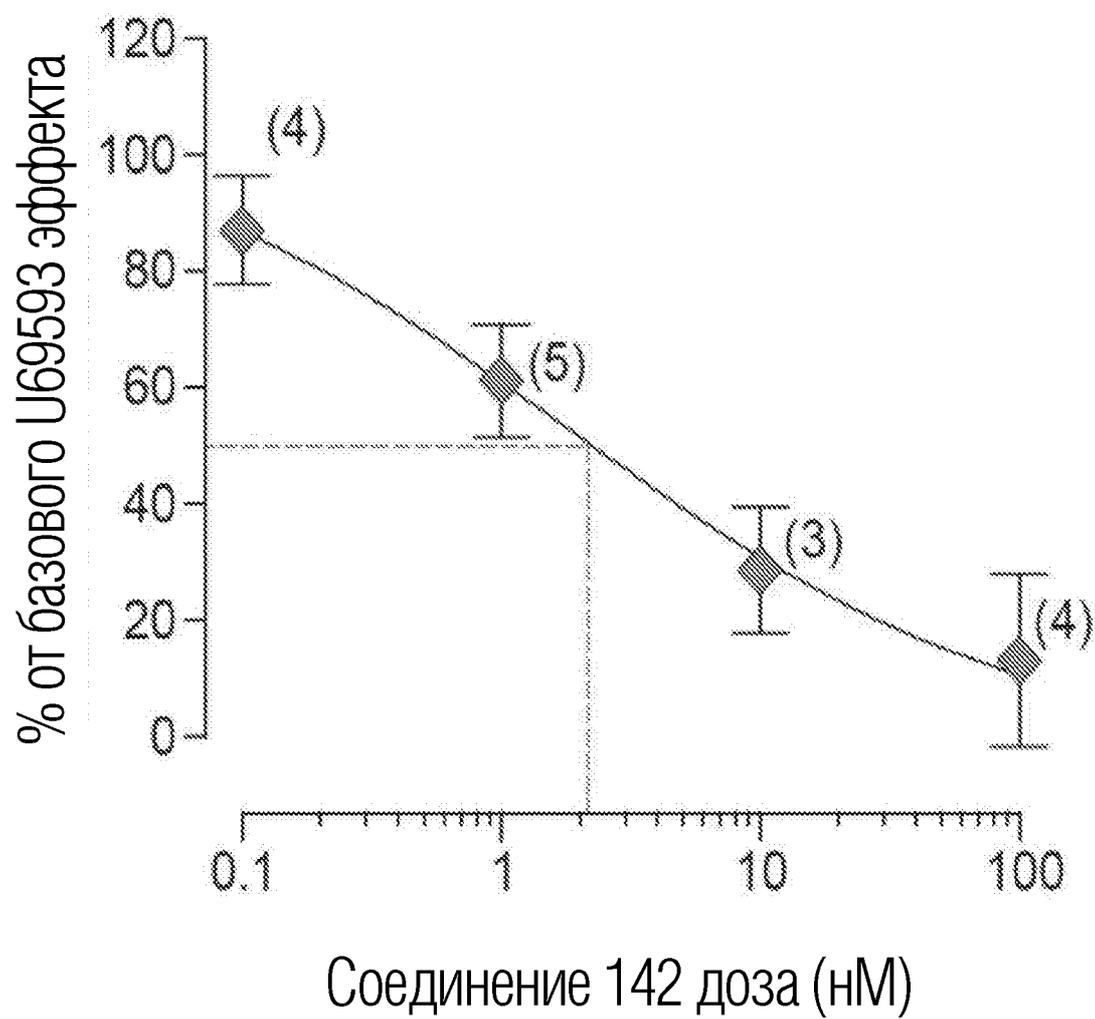
ФИГ. 14В



ФИГ. 14С

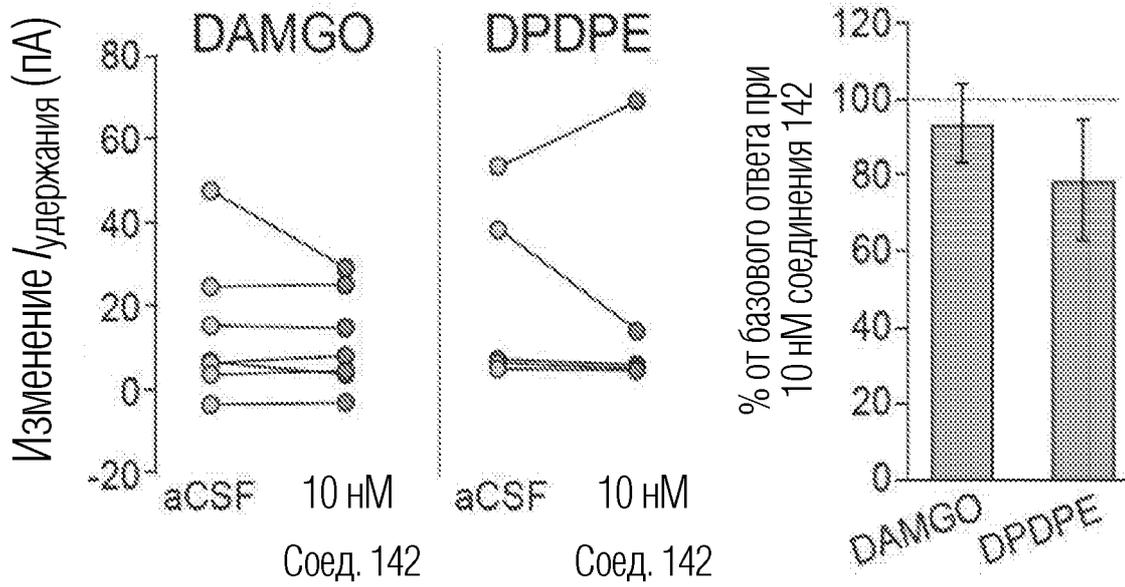


ФИГ. 14D

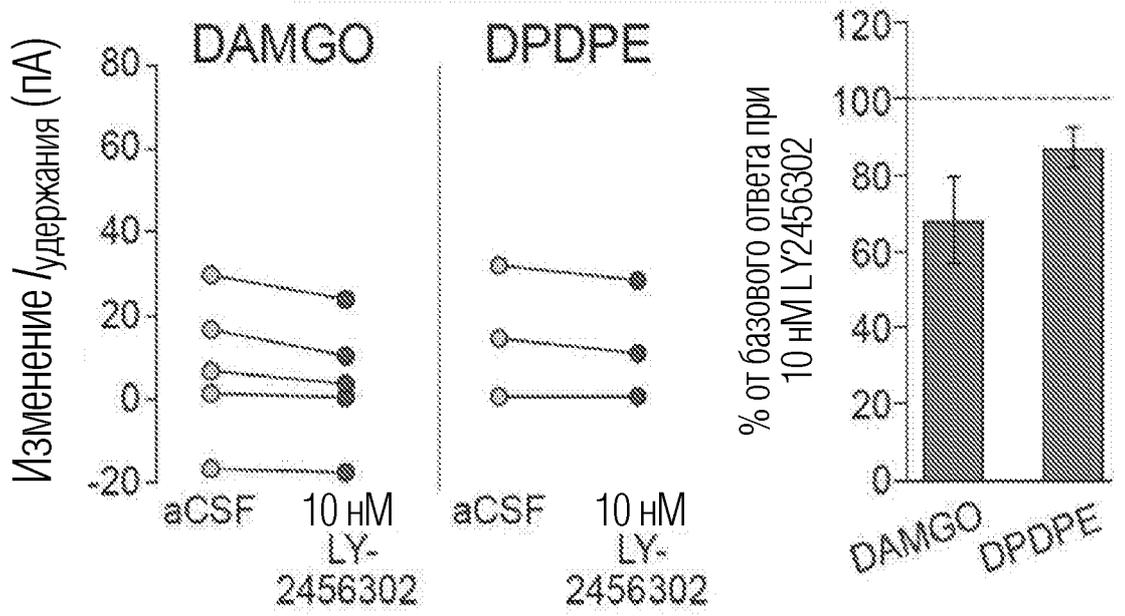


ФИГ. 15

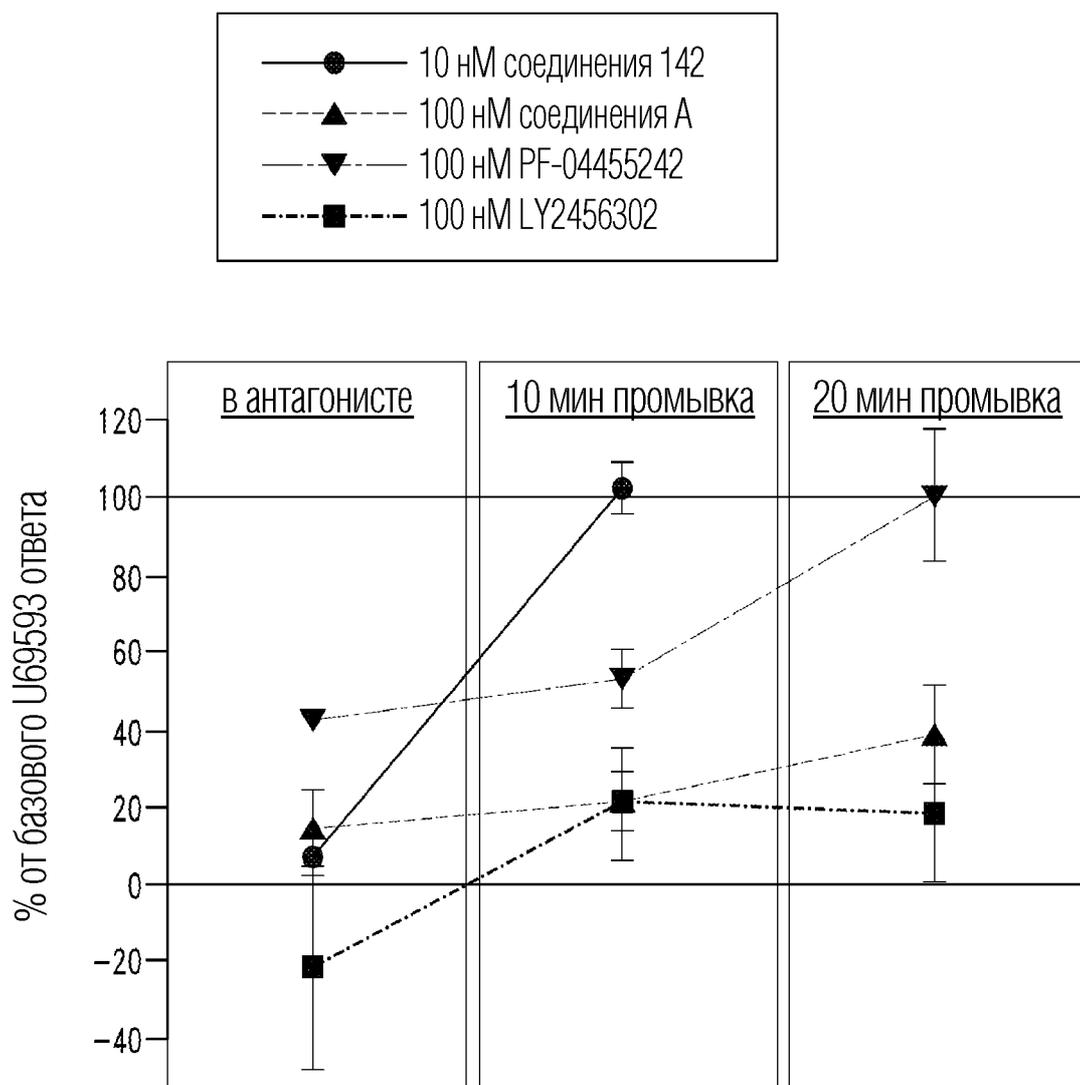
Соединение 142



LY2456302



ФИГ. 16



ФИГ. 17