

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 037300

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.03.05

(21) Номер заявки  
201892382

(22) Дата подачи заявки  
2017.04.19

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 271/04 (2006.01)  
A61K 31/4725 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/325,255

(32) 2016.04.20

(33) US

(43) 2019.03.29

(86) PCT/US2017/028231

(87) WO 2017/184662 2017.10.26

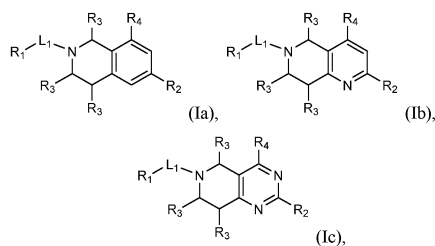
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:  
Гунага Прашанта (IN), Рихтер  
Джереми (US), Ядав Навнат  
Дняноба, Панда Маноранжан, Годеси  
Среенивасулу (IN)

(74) Представитель:  
Угрюмов В.М. (RU)

(56) WO-A2-2015095097

(57) Описаны соединения, имеющие структуру формулы (Ia), (Ib) или (Ic)



или их соль. Также описаны применения таких соединений для лечения сердечно-сосудистого заболевания и фармацевтические композиции для лечения сердечно-сосудистого заболевания, содержащие такие соединения.

B1

037300

037300

B1

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/325255, поданной 20 апреля 2016 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

### Описание

Настоящее изобретение в общем относится к замещенным бициклическим гетероциклическим соединениям, полезным в качестве ингибиторов активности канала ROMK. В настоящем документе представлены замещенные бициклические гетероциклические соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение по изобретению, которые полезны для лечения состояний, связанных с активностью канала ROMK, включая сердечно-сосудистые заболевания.

Почечный наружный медуллярный калиевый канал (ROMK, Kir1.1) представляет собой  $K^+$  канал аномального входящего выпрямления с ключевой ролью в почечном рециклинге и секреции  $K^+$  (Ho et al., *Nature*, 1993, 362, 31-38; Shuck et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(39), 24261-24270; Lee and Hebert, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1995, 268(6), F1124-F1131; Lu et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277, 37881-37887 и Hebert et al., *Physiological Reviews*, 2005, 85:319-371). В толстой восходящей части петли (TAL) нефрона активность ROMK канала обеспечивает градиент  $K^+$ , необходимый для реабсорбции Na и Cl с помощью котранспортера  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-(NKCC2)$ . В дистальном извитом канальце (DCT) и кортикальном собирающем протоке (CCD) каналы ROMK образуют основной секреторный путь  $K^+$  и в результате играют важную роль в гомеостазе  $K^+$  в физиологических условиях (Welling and Ho, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2009, 297(4): F849-F863).

Множество доказательств указывает на то, что ингибирование активности канала ROMK приводит к натрийурезу, диурезу и пониженному артериальному давлению. Таким образом, ингибирование ROMK может предложить новый механизм регуляции кровяного давления и диуреза у пациентов, страдающих от гипертензии, застойной недостаточности кровообращения или любых других эдематозных болезненных состояний. Активность транспортера NKCC2 тесно связана с активностью ROMK в области TAL, и гомозиготные мутации потери функции в ROMK у людей приводят к фенотипу заболевания (почечный сольтеряющий синдром, повышенные уровни альдостерона, метаболический алкалоз, снижение артериального давления), очень похожему на гомозиготные мутации NKCC2, но с более легкой степенью гипокалиемии (Simon et al., *Nature Genetics*, 1996, 14: 152-156). Кроме того, у людей с установленными гетерозиготными мутациями ROMK из Фремингемского исследования сердца выявлено пониженное артериальное давление (Ji et al., *Nature Genetics*, 2008, 40(5): 592-599). По аналогии с генетикой человека, генетика мыши также подтверждает роль ROMK в реабсорбции  $Na^+$  в почках и общей регуляции кровяного давления (Lu et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277, 37881-37887 и Lorenz et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277: 37871-37880). Кроме того, было показано, что фармакологическая блокада канала ROMK индуцирует натрийурез и диурез у крыс в результате однократной дозы, и у собак как при однократном, так и при пролонгированном дозировании (Tang et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter*, 2013, 23: 5829-5832; Garcia et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2014, 348: 153-164; Walsh et al., *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 6: 747-752; и Daj ee et al., *Circulation*, 2014, 130: A12397). Поскольку канал ROMK также участвует в регуляции сетчатой секреции  $K^+$  в дистальной части нефрона, считается, что ингибирование ROMK в этой области уменьшит истощение  $K^+$  и гипокалиемию, связанную с петлевыми и тиазидными диуретиками. Острый или длительный (до 122 дней) ROMK антагонизм не приводит к калийурезу или гипокалиемии у собак (Garcia et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2014, 348: 153-164; Walsh et al., *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 6: 747-752; Dajee et al., *Circulation*, 2014, 130: A12397). Вместе эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование ROMK может давать диуретическую эффективность, которая эквивалентна или лучше, чем эффективность имеющихся в настоящее время петлевых диуретиков, и с потенциально более низкой частотой гипокалиемии.

WO 2015/095097 описывает соединения, полезные в качестве ингибиторов ROMK. Другие публикации, описывающие соединения, полезные в качестве ингибиторов ROMK, включают

WO 2010/129379, WO 2010/136144, WO 2012/058116, WO 2012/058134, WO 2013/028474, WO 2013/039802, WO 2013/062892, WO 2013/062900, WO 2013/066714, WO 2013/066717, WO 2013/066718, WO 2013/090271, WO 2014/015495, WO 2014/018764, WO 2014/085210, WO 2014/099633, WO 2014/126944, WO 2014/150132, WO 2015/017305, WO 2015/065866, WO 2015/095097, WO 2015/100147, WO 2015/105736, WO 2016/008064, WO 2016/010801, WO 2016/010802, WO2016/060941, WO2016/065582, WO2016/065602, WO2016/065603, WO2016/069426, WO2016/069427, WO2016/069428, WO2016/069430, WO2016/091042, WO2016/122994, WO2016/127358, WO2016/130444 и CN105693706.

Принимая во внимание многочисленные условия, которые, как предполагается, будут полезны при лечении, включающем ингибирование ROMK, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные ингибировать ROMK, и способы применения этих соединений должны предоставлять значитель-

ные терапевтические преимущества для широкого круга пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных бициклических гетероциклических соединений, которые проявили себя как эффективные ингибиторы ROMK. Эти соединения предназначены для применения в качестве лекарственных средств с желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для их способности представлять собой лекарственные средства.

### Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), которые являются полезными в качестве ингибиторов ROMK и полезны для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики и/или лечения диуреза или натрийуреза.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic) или его стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования ROMK, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic) или его стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic) или его стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Один вариант осуществления относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания. В частности, сердечно-сосудистые заболевания включают, но не ограничиваются ими, гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность, острую декомпенсированную сердечную недостаточность, послеоперационную объемную перегрузку, идиопатический отек, легочную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, нефротический синдром и острую почечную недостаточность.

Один вариант осуществления относится к способу стимуляции диуреза или натрийуреза.

Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания или профилактики и/или стимулирования диуреза или натрийуреза.

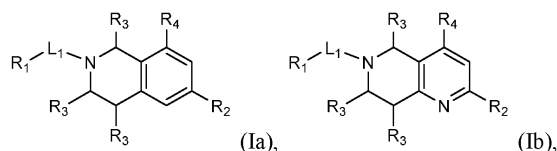
Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или к фармацевтической композиции в наборе с инструкциями по применению соединения или композиции.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

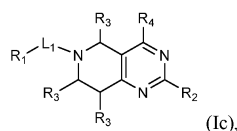
Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутом виде по мере продолжения данного описания.

### Подробное описание

В первом аспекте настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному соединению формулы (Ia), (Ib) или (Ic):

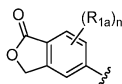


или

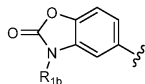


или его соли, где

R<sub>1</sub> представляет собой



или



каждый  $R_{1a}$  независимо выбран из F, Cl,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ фторалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R_{1b}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$n$  равен нулю, 1, 2 или 3;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_2OH)-$  или  $-CH(OH)CH_2-$ ;

$R_2$  представляет собой  $R_{2a}$  или  $-L_2-R_{2b}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$ ;

$R_c$  представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ фторалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $(C_{1-3}алкокси)-(C_{1-3}алкиленил)$ ;

$R_{2a}$  представляет собой связанный с азотом гетероарил, выбранный из бензо[d]имидазолила, индазолила, индолила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразоло[3,4-c]пиридинила, пиразоло[4,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-c]пиридинила и пирроло[3,2-b]пиридинила, где каждый указанный гетероцикл замещен от нуля до 4  $R_d$ ;

$R_{2b}$  представляет собой фенил или связанный с углеродом гетероарил, выбранный из пиридинила, пиримидинила, изобензофуранонила, бензо[d]оксазолонила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила, где каждый указанный фенил и указанный гетероцикл замещен от нуля до 4  $R_d$ ;

каждый  $R_d$  независимо представляет собой F, Cl,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ,

$R_3$  представляет собой H и

$R_4$  представляет собой H.

Один вариант осуществления относится к соединению или его соли, где указанное соединение представляет собой

2-фтор-4-((2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (4);

2-фтор-4-((2-(2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (6);

2-фтор-4-(((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)метил)бензонитрил (10);

3-метил-5-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (14);

5-(((6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)изобензофуран-1(3H)-он (15);

1-(2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-индол-4-карбонитрил (24);

2-фтор-4-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (30);

2-фтор-4-((2-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (32);

2-фтор-4-((2-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (33);

4-метил-6-((2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)никотинитрил (34);

2-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (37);

4-метил-5-(((6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)изобензофуран-1(3H)-он (38);

2-фтор-6-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (39) или

2-фтор-4-((2-((3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (48).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (Ib) или его соли, где указанное соединение представляет собой 2-фтор-4-(((6-(2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)амино)бензонитрил (7).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (Ic) или его соли, где указанное соединение представляет собой

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил (1);

2-фтор-5-(((6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (2);

1-(6-(2-гидрокси-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо-



до[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (49) или

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-5-карбонитрил (50).

В другом аспекте раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и любое одно или более из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic), как описано в любом из других вариантов осуществления, или аспектов, или примеров, или их фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте раскрыт способ лечения одного или более заболеваний или расстройств, которые могут модулироваться путем ингибирования ROMK, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic), как описано в любом из других вариантов осуществления, или аспектов, или примеров, где указанное заболевание или расстройство лечится путем стимуляции диуреза или натрийуреза.

В другом аспекте раскрыт способ лечения или профилактики одного или более заболеваний или расстройств, которые могут модулироваться ингибированием ROMK, где соединение любого из вариантов осуществления вводится в комбинации, по меньшей мере с одним другим типом терапевтического агента.

В другом аспекте раскрыт способ лечения или профилактики множественных заболеваний или расстройств, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic), как описано в любом из других вариантов осуществления или аспектов, где указанное заболевание или расстройство подвергается лечению путем стимуляции диуреза или натрийуреза, или ROMK-ассоциированных расстройств.

В другом аспекте раскрыт способ лечения или профилактики заболеваний или расстройств, где соединение любого из вариантов осуществления вводится в комбинации по меньшей мере с одним другим типом терапевтического агента. В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из приведенных примеров, или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из любого подмножества соединений в пределах указанных примеров.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено лечение гипертензии или сердечной недостаточности у пациентов, нуждающихся в диурезе или натрийурезе.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено лечение гипертензии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено лечение гипертензии, идиопатической гипертензии, рефрактерной гипертензии и/или легочной гипертензии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено лечение сердечной недостаточности.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено лечение отеков, сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности, диастолической сердечной недостаточности, диабетической сердечной недостаточности и/или острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах в пределах объема изобретения или его существенных особенностей. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных здесь. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

#### **Определения**

Отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания изобретения. Следует принимать во внимание, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые по соображениям ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть объединены для образования одного варианта осуществления изобретения. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые по причинам краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть объединены для образования их подкомбинаций. Варианты осуществления изобретения, указанные здесь как примерные или предпочтительные, являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем документе специально не указано иное, ссылки, сделанные в единственном числе, могут также включать множественное число.

Используемый здесь термин "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению.

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями



Термин "бензил" в контексте данного документа относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой. Фенильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или более заместителей, как позволяет валентность.

Термин "гетероатом" относится к кислороду (O), сере (S) и азоту (N).

Термин "гетероцикл" в контексте данного документа относится к замещенным и незамещенным насыщенным, частично насыщенным и ароматическим от 3- до 7-членным моноциклическим группам, от 7-до 11-членным бициклическим группам и от 10- до 15-членным трициклическим группам, в которых по меньшей мере одно из колец содержит по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), при этом указанное кольцо, содержащее гетероатом, содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, S, и N. Каждое кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше, и также при условии, что кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода.

Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Конденсированные кольца, составляющие бициклические и трициклические группы, могут содержать другие гетероатомы или только атомы углерода; и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ароматическими. Группа гетероцикло может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода в гетероциклогруппе. Термин "гетероцикл" включает "гетероарил" группы. Поскольку валентность позволяет, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено = O (оксо). Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и от 11-до 14-членным трициклическим группам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, при этом указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, составляющие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать другие гетероатомы или только атомы углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Бициклические и трициклические гетероарильные группы должны включать только ароматические кольца. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Гетероарильная кольцевая система может быть незамещенной или может содержать один или более заместителей.

Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы включают пирролил, пиразолил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Примерные бициклические гетероарильные группы включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, квиноксалинил, индазолил и пирролопиридил.

Термин "гетероцикл, связанный с атомом азота" относится к замещенным и незамещенным гетероциклическим группам, которые включают по меньшей мере один гетероатом азота и присоединены с помощью связи к гетероатому азота в гетероциклической группе.

Термин "гетероарил, связанный с атомом азота" относится к замещенным и незамещенным гетероарильным группам, которые включают по меньшей мере один гетероатом азота и присоединены с помощью связи к гетероатому азота в гетероарильной группе.

Термин "связанный с атомом углерода гетероцикл" относится к замещенным и незамещенным гетероциклическим группам, которые присоединены с помощью связи к атому углерода в гетероциклической группе.

Термин "связанный с атомом углерода гетероарил" относится к замещенным и незамещенным гетероарильным группам, которые присоединены с помощью связи к атому углерода в гетероарильной группе.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением выгоды/риска.

Соединения формулы (I) могут быть представлены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизацию можно использовать для получения соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic) в виде аморфных твердых веществ.

Следует также понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic)



также входят в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения Формулы (I) с одной или более молекулами растворителя, или органического, или неорганического. Эта физическая ассоциация

включает водородное связывание. В некоторых случаях сольват можно будет отделять, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" охватывает как фазу раствора, так и отделяемые сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты ацетонитрила и сольваты этилацетата. Способы сольватации известны в данной области техники. Различные виды пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31 (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991) и
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество по массе, равное или большее чем 99% соединения формулы (I) ("по существу чистое"), которую затем используют или составляют рецептуру, как описано здесь. Такие "по существу чистые" соединения формулы (I) также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения. "Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраниться в результате выделения из реакционной смеси до полезной степени чистоты и преобразования в эффективный терапевтический агент. Настоящее изобретение предназначено для воплощения стабильных соединений.

"Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению отдельно, или количества комбинации заявленных соединений, или количества соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективными для действия в качестве ингибитора ROMK или эффективными для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания.

В другом аспекте раскрыт способ лечения или профилактики одного или более заболевания или расстройства, которые могут модулироваться путем ингибирования ROMK, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic), как описано в любом из других вариантов осуществления или аспектов, где заболевание или расстройство лечится путем стимулирования диуреза или натрийуреза. В другом аспекте раскрыт способ лечения одного или более заболевания или расстройства, которые можно лечить путем стимулирования диуреза или натрийуреза, где сердечно-сосудистые заболевания включают, но не ограничиваются ими, гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность, острую декомпенсированную сердечную недостаточность, послеоперационную объемную перегрузку, идиопатический отек, легочную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, рефрактерную гипертензию, сердечную недостаточность, нефротический синдром и острую почечную недостаточность. Используемый здесь термин "лечить" или "лечение" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и включает: (a) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к такому болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) ингибирование болезненного состояния; то есть, прекращение его развития и/или (c) облегчение болезненного состояния, то есть, регресс болезненного состояния.

Соединения по настоящему изобретению предназначены для включения всех изотопов атомов, встречающихся в предлагаемых соединениях. Изотопы включают атомы с одинаковым атомным номером, но с разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Изотопно-меченые соединения по изобретению обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента взамен немеченого реагента, применяемого в противном случае. Например, метил ( $-\text{CH}_3$ ) также включает дейтерированные метальные группы, такие как  $-\text{CD}_3$ .

Соединения в соответствии с формулой (I) могут быть введены любыми способами, подходящими для состояния, подлежащего лечению, которое может зависеть от необходимости определенного типа терапии или количества вводимого соединения формулы (I). Также в настоящее изобретение включен класс фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы (I) и один или более нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или адьювантов (в совокупности именуемых здесь как вещества "носители") и, при желании, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтиче-

ской композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению могут, например, быть введены перорально, через слизистую оболочку или парентерально, включая интраваскулярно, внутривенно, внутривнутрино, подкожно, внутримышечно и интратерально в единичных лекарственных формах, содержащих типичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и вспомогательные транспортные вещества. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллическую целлюлозу. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающий агент, например, стеарат магния, и дезинтегрирующий агент, такой как кросповидон. Смесь носителей может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде лекарственной формы для перорального применения или, например, инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно изготавливают в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от около 0.1 до 1000 мг, предпочтительно от около 0.25 до 250 мг и более предпочтительно от около 0.5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но может быть определена с использованием рутинных методов.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая здесь, может, например, доставляться перорально с помощью любых приемлемых и подходящих пероральных лекарственных средств. Иллюстративные пероральные лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены в соответствии с любыми способами, известными в данной области для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Чтобы обеспечить фармацевтически приемлемые лекарственные средства, фармацевтическая композиция по изобретению может содержать по меньшей мере один агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, разрыхлителей, антиоксидантов и консервантов. Таблетка, например, может быть приготовлена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и арабийская камедь; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой оболочкой, либо покрытой известными способами, чтобы либо маскировать плохой вкус неприятного лекарственного средства, либо замедлять распад и абсорбцию активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая действие активного ингредиента в течение более длительного периода. Иллюстративные водорастворимые маскирующие вкус вещества включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Иллюстративные задерживающие по времени вещества включают, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин. Мягкие желатиновые капсулы могут, например, быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I), по меньшей мере с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль, и по меньшей мере одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло. Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Примеры эксципиентов, подходящих для изготовления водной суспензии, включают, но не ограничиваются ими, суспендирующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и арабийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как, например, фосфатид природного происхождения, например лецитин; продукты конденсации алкиленового оксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтилен стеарат; продукты конденсации этиленового оксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксиэтанол; продукты конденсации этиленового оксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитол моноолеат; и продукты конденсации этиленового оксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтилен сорбитан моно-

олеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил и н-пропил п-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подслащивающий агент, включая, но не ограничиваясь ими, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии могут быть получены, например, суспендированием по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия может также содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин и цетиловый спирт. Для обеспечения приемлемой масляной суспензии по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор может быть добавлен к масляной суспензии. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, включая, но не ограничиваясь ими, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере одним суспендирующим агентом и/или по меньшей мере одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты являются такими, как уже описано выше. Типичные консерванты включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы могут также содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, включая, но не ограничиваясь ими, например, подсластители, ароматизаторы и красители. Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I) может быть получена, например, в виде эмульсии типа "масло-в-воде". Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть получена, но не ограничиваясь ими, например, из растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Хотя эта фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или с жиром и маслом. Подходящие эмульгирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например лецитин из соевых бобов; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитан моноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленовым оксидом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включается вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов. Эмульсия также может содержать подслащивающий агент, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и эмульсионные стабилизаторы, подходящие для применения в составе по настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, дистеарат глицерина один или с воском, или другие вещества, хорошо известные в данной области. Соединения формулы (I) также могут вводиться, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно путем любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. Иллюстративные инъекционные формы включают, но не ограничиваются ими, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии типа масло-в-воде и водные или масляные суспензии. Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких носителей или разбавителей, упомянутых для использования в составах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие адъюванты и способы введения хорошо и широко известны в фармацевтической области. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (то есть, с Captisol), сорастворительной солубилизацией (то есть, с пропиленгликолем) или мицеллярной солубилизацией (то есть, с Tween 80).

Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут применяться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды.

Для этой цели может применяться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов.

Стерильная микроэмульсия для инъекций типа "масло-в-воде" может быть получена, например, путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения формулы (I), содержащей масляную фазу, со смесью воды и глицерина; и 3) обработки комбинации для образования микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена в соответствии со способами, уже известными в данной области. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с нетоксичным парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть получена со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и транспортные вещества, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтилтенгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tweens, полиэтоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие аналогичные полимерные матрицы доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтилтенгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блокполимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтилтенгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета-, гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солибилизирующие производные также могут быть предпочтительно использованы для улучшения доставки соединений формул, описанных здесь.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в упаковке или раздаточном устройстве, которое может содержать одну или более единичных лекарственных форм, включая соединение формулы (I). Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или раздаточное устройство могут сопровождаться инструкциями по применению.

Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению могут быть подвергнуты обработке в соответствии с общепринятыми способами фармацевтики для получения лекарственных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать известные адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты. Количества вводимых соединений и режим дозирования для лечения заболевания с помощью соединений и/или композиций по настоящему изобретению зависит от множества факторов, включая возраст, вес, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частота введения и конкретного применяемого соединения. Таким образом, режим дозирования может широко варьироваться, но может определяться согласно обычной практике с использованием стандартных методов. Целесообразной может быть суточная доза от около 0.001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от около 0.0025 до около 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от около 0.005 до 10 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить от одной до четырех доз в день. Другие схемы дозирования включают одну дозу в неделю и одну дозу за двухдневный цикл.

В терапевтических целях активные соединения по настоящему изобретению обычно объединяют с одним или более адъювантами, соответствующими указанному пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, сложными алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, и затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением, как это может быть предусмотрено в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительный агент, выбранный из любого фармацевтически приемлемого носителя, адьюванта и несущей среды. Альтернативные композиции этого изобретения содержат соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, или его пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или несущую среду.

Фармацевтические композиции могут содержать другие терапевтические агенты и могут быть составлены, например, с применением известных твердых или жидких несущих сред или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, подходящего для способа желаемого введения (например, вспомогательных веществ, связующих, консервантов, стабилизаторов и ароматизаторов) в соответствии с такими методиками, которые хорошо известны в области приготовления фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Используемый здесь термин "изделие" предназначен для включения, но не ограничивается ими, наборы и упаковки. Изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, где указанная композиция содержит первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) инструкцию по применению лекарственного препарата, в которой говорится, что фармацевтическая композиция может применяться для лечения сердечно-сосудистого расстройства и/или стимулировать диурез и/или натрийурез. В другом варианте осуществления в инструкции по применению лекарственного препарата указывается, что фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения сердечно-сосудистого расстройства и/или стимулирования диуреза и/или натрийуреза. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит элемент в пределах его границ. Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для производства, хранения, транспортировки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для охвата бутылки, баночки, склянки, флакона, шприца, тубы (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для производства, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта. Второй контейнер используется для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции-вкладыша по применению лекарственного препарата. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные пачки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешочки. Инструкция-вкладыш может быть физически прикреплена к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скрепок или другого способа крепления или может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция-вкладыш расположена снаружи второго контейнера. При расположении снаружи второго контейнера предпочтительно, чтобы инструкция-вкладыш была физически прикреплена с помощью ленты, клея, скрепок или другого способа крепления. В качестве альтернативы, она может располагаться рядом или касаться внешней стороны второго контейнера, не будучи физически прикрепленной.

Инструкция-вкладыш представляет собой этикетку, бирку, ярлык или другой лист с описанием, который содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Изложенная информация, как правило, будет определяться регламентирующим органом, регулирующим район, в котором должно продаваться изделие (например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов). Предпочтительно, чтобы в инструкции-вкладыше конкретно указывались показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция-вкладыш может быть изготовлена из любого материала, на котором специалист может прочитать информацию, содержащуюся в ней или на ней. Предпочтительно, чтобы инструкция-вкладыш была печатным материалом (например, бумагой, пластиком, картоном, фольгой, наклеиваемой бумагой или пластиком), на котором сформирована требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

#### **Полезность**

Соединения по изобретению ингибируют активность ROMK. Соответственно соединения формулы (I) обладают полезностью при лечении состояний, связанных с ингибированием ROMK.

Соединения, описанные в настоящем документе, предназначены для лечения и/или профилактики любых расстройств, эффективны при повышенном выделении воды и натрия из организма, или для любого пациента, нуждающегося в диурезе или натрийурезе. Указанные расстройства будут включать любую форму гипертензии или сердечной недостаточности (острую декомпенсированную и хроническую, диастолическую и систолическую). Для лечения сердечной недостаточности соединения будут использоваться при лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности для уменьшения отека и других симптомов, и/или для преодоления резистентности к другим классам диуретиков, или для сокращения пребывания в больнице. Соединения могут также использоваться при сердечной недостаточности после выписки из больницы или во время длительной терапии для лечения симптомов и уменьшения рецидивов острых декомпенсаций и случаев госпитализации. Другие расстройства, для которых диуре-

тик или натрийуретик, или они оба имели терапевтическую или профилактическую пользу, включают послеоперационную объемную перегрузку, любые отечные состояния, включая идиопатический отек, легочную гипертензию, включая легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, нефротический синдром и острую почечную недостаточность.

Соединения по настоящему изобретению полезны при лечении и/или предотвращении различных заболеваний человека. Соединения по настоящему изобретению могут быть полезными либо как самостоятельная терапия, либо в сочетании с другими видами лечения, которые терапевтически могут обеспечить большую пользу. Заболевания, для которых соединения в настоящем изобретении могут принести пользу, включают сердечно-сосудистые заболевания и профилактику и/или лечение диуреза или натрийуреза. Один вариант осуществления предусматривает способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, сердечно-сосудистые заболевания включают, но не ограничиваются ими, гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность, острую декомпенсированную сердечную недостаточность, послеоперационную объемную перегрузку, идиопатический отек, легочную гипертензию, легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, нефротический синдром и острую почечную недостаточность. Например, терапевтически эффективное количество для лечения расстройства может быть введено в способе по настоящему варианту осуществления. В одном варианте осуществления предложен способ стимуляции диуреза или натрийуреза. Один или более дополнительных фармакологически активных агентов может быть введено в комбинации с описанными здесь соединениями, включая любой другой диуретик из любого другого диуретического класса (тиазидов, петлевых, калийсберегающих, осмотических, ингибиторов карбоангидразы, антагонистов минералокортикоидного рецептора), ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, двойные антагонисты рецепторов ангиотензина и ингибиторы нейтральной эндопептидазы, антагонисты альдостерона, натрийуретические пептиды, блокаторы кальциевых каналов, релаксин или миметики релаксина, инотропные агенты, периферические вазодилататоры или антагонисты минералокортикоидного рецептора. В одном варианте осуществления изобретения предложены соединения формулы (I) для применения в терапии. В настоящем варианте осуществления применение в терапии может включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic) для изготовления лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания. В настоящем варианте осуществления использование для изготовления лекарственного средства может включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения сердечно-сосудистого заболевания. Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic) для изготовления лекарственного средства для стимулирования диуреза или натрийуреза.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) ингибируют активность ROMK с величинами  $IC_{50}$  менее чем 10 мкМ, например от 0.001 до менее чем 10 мкМ, как измерено с помощью анализа транспорта таллия. Предпочтительно соединения формулы (I) ингибируют активность ROMK с величинами  $IC_{50}$  менее чем 1 мкМ, например, от 0.001 до менее чем 1 мкМ. Другие предпочтительные соединения ингибируют активность ROMK с величинами  $IC_{50}$  100 нМ и менее, например, от 1 до 100 нМ.

Примеры соединений формулы (Ia), (Ib) или (Ic), которые приведены в разделе "Примеры" ниже, были протестированы в одном или нескольких анализах, описанных ниже.

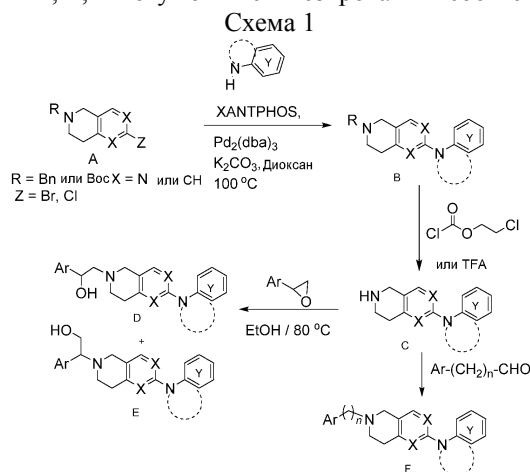
#### Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы многими способами, доступными специалистам в области органической химии. Полный перечень способов синтеза, которые могут применяться для получения соединений по настоящему изобретению, может быть найден в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989). Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые могут быть использованы специалистом в данной области для получения соединений, описанных здесь. Специалистам в данной области техники будут очевидны различные способы получения соединений по настоящему изобретению. В описании приведенных ниже способов синтеза следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, реакционной температуры, продолжительности эксперимента и методик обработки, обычно выбираются как условия, стандартные для такой реакции, которая должна быть без труда узнаваема специалистом в данной области техники. Ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и в таком случае должны применяться альтернативные способы. Также будет отмечено, что еще одним важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях. Авторитетным руководством, описывающим множество альтернатив, является Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1991)). Кроме того, различные стадии

синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности, чтобы получить целевое соединение или соединения. Примеры соединений по настоящему изобретению, полученные способами, описанными в общих схемах, приведены в разделах "Получение" и "Примеры", изложенных ниже. Получение гомохиральных примеров может быть осуществлено способами, известными специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с помощью препаративной ВЭЖХ с хиральной фазой. Альтернативно, примерные соединения могут быть получены способами, которые, как известно, дают энантиомерно обогащенные продукты.

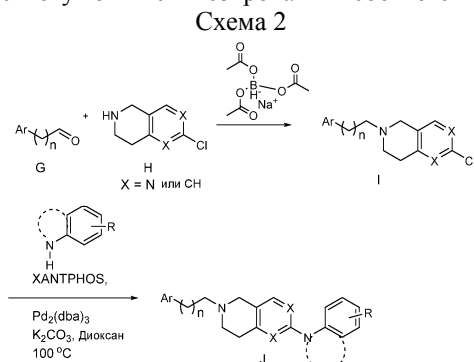
Реакции и способы, описанные в этом разделе, выполняются в растворителях, подходящих для применяемых реагентов и материалов, и пригодны для осуществления преобразований. Также при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, реакционной температуры, продолжительности эксперимента и методик обработки, выбираются как условия, стандартные для этой реакции, которая должна быть легко узнаваема специалистом в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональность, присутствующая на различных участках молекулы, должна отвечать требованиям предложенных реагентов и реакций. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и в таком случае должны быть использованы альтернативные способы. Это иногда потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса вместо другой для получения целевого соединения по изобретению. Также будет отмечено, что еще одним важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным руководством, описывающим множество альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999)).

Соединения общей формулы D, E, F могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1.



Соединение А может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными в литературе. Соединение А подвергают реакциям сочетания Бухвальда с присоединением различных замещенных групп, связанных с атомом азота, с получением В. С соединения В снимают защиту с использованием хлорэтилхлорформата или TFA с получением соединения С. Соединение С обрабатывают эпоксидами, альдегидами или галометилкарбонильными соединениями с последующим восстановлением для получения соединений общей формулы D, E и F.

Соединения общей формулы J могут быть синтезированы в соответствии со схемой 2.



Замещенный ацетальдегид (G) может быть преобразован в (I) путем восстановительного аминирования соединением Н и триацетоксиборгидридом натрия. Соединение I подвергают реакциям сочетания

Бухвальда с присоединением различных соответствующим образом замещенных групп, связанных с атомом азота, с получением соединений общей формулы J.

#### Аббревиатура

Ar	арил
ACN	ацетонитрил
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбонил
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	дихлорметан
CHCl <sub>3</sub>	хлороформ
CDCl <sub>3</sub>	дейтерированный хлороформ
CD <sub>3</sub> OD	дейтерированный метанол
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	дейтерированный диметилсульфоксид
Et	этил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HCOOH	муравьиная кислота
IPA	изопропиловый спирт
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
Me	метил
MeOH	метанол
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NH <sub>4</sub> OAc	ацетат аммония
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)
PdCl <sub>2</sub> (dppf)CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном
POCl <sub>3</sub>	оксихлорид фосфора
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
XANTPHOS	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
ВЭЖХ/МС	высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LC	жидкостная хроматография
мин	минута (минуты)
ммоль	миллимоль (миллимоли)
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия

#### Примеры

Следующие примеры иллюстрируют конкретные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Химические сокращения и символы, а также научные сокращения и символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Дополнительные сокращения, используемые в примерах и в других разделах настоящей заявки, определены выше. Общие промежуточные соединения обычно применимы для получения более чем одного примера и указываются последовательно (например, Промежуточное соединение 1, Промежуточное соединение 2 и т. д.) и сокращаются как Int. 1, Int. 2 и т. д. Соединения примеров идентифицируют по примеру и стадии, на которых они были получены (например, "1-A" обозначает Пример 1, стадия А), или по примеру, только если соединение представляет собой указанное в заголовке соединение примера (например, "1" обозначает указанное в заголовке соединение примера 1). В некоторых случаях описаны альтернативные способы получения промежуточных соедине-



ний или примеров. Часто химики, обладающие знаниями в области синтеза, могут разработать альтернативные способы получения, которые могут быть желательными исходя из одного или нескольких соображений, таких как более короткое время реакции, менее дорогостоящие исходные материалы, простота проведения, пригодность для катализа, исключение токсичных реагентов, доступность специализированных приборов и уменьшенное количество линейных стадий. Цель описания альтернативных способов получения заключается в том, чтобы дополнительно обеспечить условия для получения примеров по этому изобретению. В некоторых случаях некоторые функциональные группы в изложенных примерах и формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерическими заменами, известными в данной области, например, замена группы карбоновой кислоты тетразолом или фосфатным фрагментом.

Общие методы:

В рабочих примерах использовались следующие методы, за исключением случаев, когда указано иное.

#### **Аналитические методы ВЭЖХ и ВЭЖХ/МС, используемые в определении характеристик примеров**

Аналитическую ВЭЖХ/МС с обратной фазой проводили на системах Shimadzu LC10AS в сочетании с масс-спектрометрами Waters ZMD или Waters Aquity в сочетании с масс-спектрометром Waters Micro-mass ZQ. Хиральную аналитическую ЖХ проводили на приборе Berger Analytical SFC.

Метод А: Ascentis Express C18 (2.1 × 50 мм) размер частиц 2.7 мкм; растворитель А: 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.1% TFA; растворитель В: 95% ацетонитрил, 5% вода, 0.1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.1 мл/мин.

Метод В: Ascentis Express C18 (2.1 × 50 мм) размер частиц 2.7 мкм; растворитель А: 95% вода, 5% ацетонитрил с 10 мМ ацетата аммония; растворитель В: 95% ацетонитрил, 5% вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.1 мл/мин. УФ 220 нм.

Метод С: колонка SunFire C18 (4.6 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 12 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм, УФ 220 нм.

Метод D: колонка XBridge Phenyl (4.6 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 12 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA, и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод E: Kinetex, XБ C18 (2.6 мкм × 75.3 мм). Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 20-100% растворителя В в течение 4 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 0.6 мин. Растворитель А - 10 мМ NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H в 98% воды, 2% ацетонитрила, и растворитель В - 10 мМ NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H в 2% воды, 98% ацетонитрила, УФ 220 нм.

Метод F: Ascentis Express C18 (2.1 × 50 мм) размер частиц 2.7 мкм; растворитель А: 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.1% TFA; растворитель В: 95% ацетонитрил, 5% вода, 0.1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 4 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.1 мл/мин. УФ 220 нм.

Метод G: Ascentis Express C18 (2.1 × 50 мм) размер частиц 2.7 мкм; растворитель А: 95% вода, 5% ацетонитрил с 10 мМ ацетата аммония; растворитель В: 95% ацетонитрил, 5% вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 4 мин, затем 1-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.1 мл/мин. УФ 220 нм.

Метод H: Sunfire C18 (3.0 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 12 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA, и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод I: XBridge Phenyl C18 (3.0 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 12 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод J: Sunfire C18 (3.0 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 25 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA, и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод K: XBridge C18 (3.0 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 25 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA, и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA,

УФ 220 нм.

Метод L: Sunfire C18 (4.6 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 25 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод М: XBridge Phenyl (4.6 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 25 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод N: Sunfire C18 (4.6 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 18 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод O: XBridge Phenyl (4.6 × 150 мм) 3.5 мкм. Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 18 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод P: Sunfire C18 (3.5 мкм, 4.6 × 250 мм). Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 12 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA, и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод Q: колонка Eclipse XDB-C18 (4.6 × 150 мм). Градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя В в течение 7 мин и затем применяли 100% растворителя В в течение 3 мин. Растворитель А - 95% вода, 5% ацетонитрил, 0.05% TFA и растворитель В - 5% вода, 95% ацетонитрил, 0.05% TFA, УФ 220 нм.

Метод R: Acquity VEN C8 (2.1 × 50 мм) 1.7 мкм. Градиентное элюирование (0.5 мл/мин) от 20-90% растворителя В в течение 1.1 мин, затем применяли 90% растворителя В в течение 0.7 мин. Растворитель А: 95% вода, 5% ацетонитрил с 10 мМ ацетата аммония; растворитель В: 95% ацетонитрил, 5% вода с 10 мМ ацетата аммония; УФ 220 нм.

Метод S: Sunfire OBD (30 × 250 мм) 5 мкм. Градиентное элюирование (28 мл/мин) от 30-100% растворителя В в течение 55 мин. Растворитель А: 10 мМ ацетата аммония в H<sub>2</sub>O, растворитель В: ацетонитрил. УФ 220 нм.

Метод T: Acquity VEN C8 (2.1 × 50 мм) 1.7 мкм. Градиентное элюирование (0.5 мл/мин) от 10-90% растворителя В в течение 1.1 мин, затем применяли 90% растворителя В в течение 0.6 мин. Растворитель А: 95% вода, 5% ацетонитрил с 0.1% TFA; растворитель В: 95% ацетонитрил, 5% вода с 0.1% TFA; УФ 220 нм.

Методы SFC и хиральной очистки:

Метод I: Chiralpak AD-H (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% {0.2% DEA в IPA: ACN (1:1)}, общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 100 бар, температура: 25°C, УФ 218 нм.

Метод II: Chiralpak OD-H (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% {0.2% DEA в IPA: ACN (1:1)}, общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 104 бар, температура: 24.9°C, УФ 287 нм.

Метод III: Chiralpak OJ-H (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 30% (0.3% DEA в MeOH), общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 101 бар, температура: 23.6°C, УФ 272 нм.

Метод IV: Chiralpak AS-H (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.3% DEA в MeOH), общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 102 бар, температура: 25.4°C, УФ 272 нм.

Метод V: Chiralcel OJ-H (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.2% DEA в MeOH), общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 102 бар, температура: 24.6°C, УФ 272 нм.

Метод VI: Luxcellulose-2 (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 35% (0.2% DEA в MeOH), общая скорость потока: 3.0 мл/мин, обратное давление: 101 бар, температура: 23.6°C, УФ 260 нм.

Метод VII: Chiralcel AS-H (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.2% DEA в MeOH), общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 101 бар, температура: 24.4°C, УФ 270 нм.

Метод VIII: Chiralpak IC (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.2% DEA в EtOH), общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 101 бар, температура:

24.4°C, УФ 270 нм.

Метод IX: Chiralpak IF (250 × 4.6 мм) 5 микрон; 0.2% DEA в н-гексане: EtOH: MeOH:1:1:1, скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 270 нм.

Метод X: Lux Amylose 2 (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.2% DEA в н-гексане: EtOH: 5:95; скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 270 нм.

Метод XI: Chiralcel OD-H (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.2% DEA в н-гексане: EtOH: 70:30; скорость потока: 1.0, мл/мин, температура: 25°C, УФ 260 нм.

Метод XII: Chiralpak ID (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.1% DEA в MeOH, скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 270 нм.

Метод XIII: ChiralpakAD-H (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.1% DEA в н-гексане:EtOH:70:30, скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 270 нм.

Метод XIV: Luxcellulose-2 (250 × 4.6 мм) 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.2% DEA в н-гексане:EtOH: 80:20), общая скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 260 нм.

Метод XV: Chiralpak AD-H (250 × 4.6 мм) 5.0 мкм. CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.2% DEA в MeOH); общая скорость потока: 4.0 мл/мин, обратное давление: 100 бар, температура: 30°C, УФ 218 нм.

Метод XVI: Chiralpak AD-H (250 × 4.6 мм) 5.0 мкм. CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.2% DEA в EtOH); общая скорость потока: 2.5 мл/мин, обратное давление: 98 бар, температура: 15°C, УФ 218 нм.

Метод XVII: Chiralpak ID (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.1% DEA в EtOH, скорость потока: 1.0 мл/мин; температура: 25°C, УФ 254 нм.

Метод XVIII: Chiralcell ADH (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.2% DEA в н-гексане:EtOH: 10:90, скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 272 нм.

Метод XIX: Chiralcel OJ-H (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 60%, соразтворитель: 40% (0.2% DEA в н-гексане:EtOH), общая скорость потока: 1.0 мл/мин, обратное давление: 102 бар, температура: 24.6°C, УФ 272 нм.

Метод XX: Chiralpak IE (250 × 4.6 мм) размер частиц 5.0 мкм; 0.2% DEA в EtOH, скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 220 нм.

Метод XXI: Luxcellulose-4 (250 × 4.6 мм) 5.0 мкм; CO<sub>2</sub>: 50%, соразтворитель: 50% (0.2% DEA в IPA:ACN:1:1), общая скорость потока: 4 мл/мин, температура: 25°C, УФ 260 нм.

Метод XXII: Chiralpak IC (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.1% DEA в EtOH, скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 254 нм.

Метод XXIII: Chiralpak IC (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.1% DEA в н-гексане:EtOH (50:50); скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 260 нм.

Метод XXIV: Chiralpak ID (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.2% TEA в н-гексане ксане:EtOH (10:90); скорость потока: 1.0 мл/мин, температура: 25°C, УФ 254 нм.

Метод XXV: Chiralpak IA (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.2% DEA в н-гексане:IPA (5:95); скорость потока: 1.0 мл/мин; температура: 25°C, УФ 254 нм.

Метод XXVI: Chiralpak ADH (250 × 4.6 мм) 5 мкм; 0.2% DEA в н-гексане:EtOH (5:95); скорость потока: 1.0 мл/мин; температура: 25°C, УФ 254 нм.

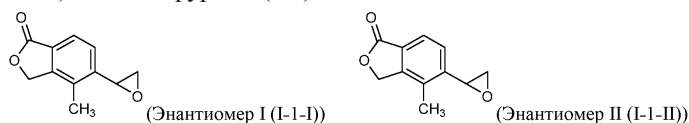
Метод XXVII: Chiralpak IA (250 × 4.6 мм) 5; 0.2% DEA в н-гексане:EtOH (10:90); скорость потока: 1.0 мл/мин; температура: 25°C, УФ 254 нм.

#### ЯМР, используемый в определении характеристик примеров

Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР были получены с помощью спектрометров Bruker или JEOL с преобразованием Фурье, работающих на следующих частотах: <sup>1</sup>H ЯМР: 400 или 300 МГц (Bruker). <sup>13</sup>C ЯМР: 100 МГц или 75 МГц (Bruker). Данные спектров представлены в формате: химический сдвиг (мультиплетность, константы связывания и количество атомов водорода). Химические сдвиги указаны в ppm (миллионных долях) в сторону слабого поля тетраметилсиланового внутреннего стандарта (5 единицы, тетраметилсилан = 0 ppm) и/или связаны с пиками растворителей, которые в <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах появляются при 2.49 ppm для CD<sub>2</sub>HSOCD<sub>3</sub>, 3.30 ppm для CD<sub>2</sub>HOD и 7.24 ppm для CHCl<sub>3</sub> и которые в <sup>13</sup>C ЯМР-спектрах появляются при 39.7 ppm для CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 49.0 ppm для CD<sub>3</sub>OD и 77.0 ppm для CDCl<sub>3</sub>. Во всех <sup>13</sup>C ЯМР-спектрах наблюдалось расщепление сигналов протонов.

#### Промежуточные соединения I-1-I и I-1-II

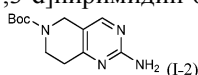
4-Метил-5-(оксиран-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он



Оба энантиомера были синтезированы в соответствии со способами, описанными в WO 2010/129379.

Промежуточное соединение I-2.

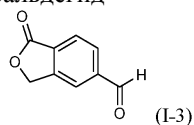
трет-Бутил 2-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат



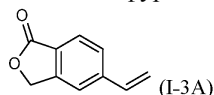
Промежуточное соединение I-2 было синтезировано в соответствии со способами, описанными в WO 2014/089324.

Промежуточное соединение I-3.

1-Оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбальдегид



Промежуточное соединение I-3A: 5-винилизобензофуран-1(3H)-он



5-Бромизобензофуран-1(3H)-он (5.00 г, 23.5 ммоль) соединяли с винилтрифторборатом калия (4.72 г, 35.2 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.91 г, 2.35 ммоль) и ТЕА (6.54 мл, 46.9 ммоль) в этаноле (50 мл). Реакционную смесь продували газообразным азотом и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом (30 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием CombiFlash (Redisep-40 г, 15% EtOAc в н-гексане) с получением промежуточного соединения I-3A (3.60 г, 83.0%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5.41 (s, 2H), 5.49 (d, J=10.9 Гц, 1H), 6.07 (d, J=17.4 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=17.8, 10.9 Гц, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод R), время удерживания: 0.64 мин, (M+H) 161.1.

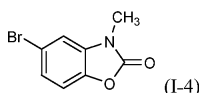
Промежуточное соединение I-3:

Промежуточное соединение I-3A (3.60 г, 22.5 ммоль) растворяли в смеси MeOH:THF/1:1 (60 мл) и охлаждали до -78°C. Газообразный озон барботировали через раствор до тех пор, пока цвет реакционной смеси не поменялся на оранжевый. Остаточный озон удаляли с помощью газообразного азота, барботируя через реакционную смесь в течение около одной минуты. Диметилсульфид (4.99 мл, 67.4 ммоль) добавляли к реакционной смеси, оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием CombiFlash (Redisep-40 г, 40% EtOAc в н-гексане) с получением Промежуточного соединения I-3 (1.70 г, 46.6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5.52 (s, 2H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 10.18 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод E), время удерживания 0.92 мин, [M+H] 162.9.

Промежуточное соединение I-4.

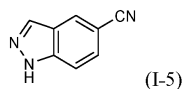
5-Бром-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



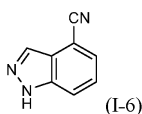
Промежуточное соединение I-4 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2010/130773.

Промежуточное соединение I-5.

1H-индазол-5-карбонитрил



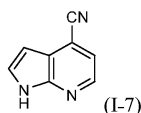
Промежуточное соединение I-5 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2014/0171432.



Промежуточное соединение I-6 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2013/026914.

Промежуточное соединение I-7.

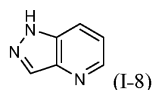
1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-карбонитрил



Промежуточное соединение I-7 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2014073904.

Промежуточное соединение I-8.

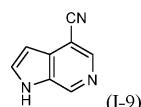
1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



Промежуточное соединение I-8 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2008/071451.

Промежуточное соединение I-9.

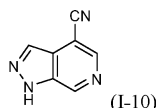
1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-карбонитрил



Промежуточное соединение I-9 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2013/092940.

Промежуточное соединение I-10.

1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-карбонитрил

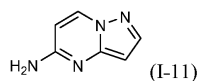


К перемешанному раствору 4-бром-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (0.320 г, 1.62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли  $Zn(CN)_2$  (0.190 г, 1.62 ммоль) и  $ZnCl_2$  (0.110 г, 0.808 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и добавляли тетра-кис(трифенилфосфин)палладий (0) (0.373 г, 0.323 ммоль) и снова дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали под пониженным давлением, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученный в результате остаток очищали с помощью CombiFlash (Redisep-24 г, 70% EtOAc/н-гексаны), с получением Промежуточного соединения I-10 (0.14 г, 60%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.50 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 14.32 (br, s, 1H). ЖХ-МС (Метод E), время удерживания 0.647 мин, [M+H] 145.0.

Промежуточное соединение I-11.

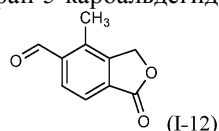
Пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



Промежуточное соединение I-11 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2014/074657.

Промежуточное соединение I-12.

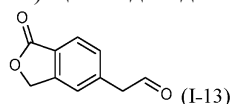
4-Метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-карбальдегид



Промежуточное соединение I-12 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2015/095097.

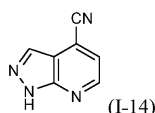
Промежуточное соединение I-13.

2-(1-Оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)ацетальдегид



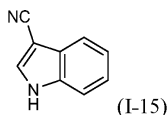
Промежуточное соединение I-13 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2012/058134 A1, 2012.

Промежуточное соединение I-14.  
1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбонитрил



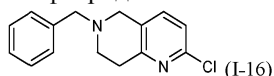
Промежуточное соединение I-14 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2007/48070 A2, 2007.

Промежуточное соединение I-15.  
1H-индол-3-карбонитрил



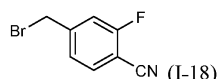
Промежуточное соединение I-15 синтезировали в соответствии со способами, описанными в Tetrahedron 69 (2013) 4236-4240.

Промежуточное соединение I-16.  
6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин



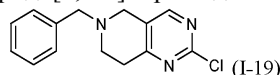
Промежуточное соединение I-16 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2007/52124.

Промежуточное соединение I-17.  
4-(Бромметил)-2-фторбензонитрил

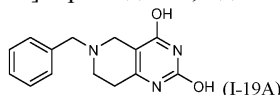


Промежуточное соединение I-18 синтезировали в соответствии со способами, описанными в Organic and Biomolecular Chemistry, 2, (2004) 1339-1352.

Промежуточное соединение I-19.  
6-Бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



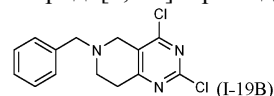
Промежуточное соединение I-19 A:  
6-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол



Метил 1-бензил-4-оксопиперидин-3-карбоксилат (10.0 г, 40.4 ммоль) и мочевины (4.86 г, 81.0 ммоль) растворяли в этаноле (35 мл) и добавляли по каплям 1 М раствор метоксида натрия (20 мл, 20.0 ммоль) в метаноле. Полученную в результате реакцию смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C в течение 15 мин, и полученные в результате кристаллы отделяли путем фильтрования с отсасыванием. Кристаллы суспендировали в воде и добавляли соляную кислоту, чтобы довести pH до 6.0. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и полученные в результате кристаллы отделяли путем фильтрования с отсасыванием и высушивали под вакуумом с получением Промежуточного соединения I-19A (5.20 г, 50.1%), которое использовали без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27 (t, J=5.5 Гц, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 5.42 (br s, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H). ЖХ-МС (Метод R): время удерживания 0.67 мин, [M+H] 258.4.

Промежуточное соединение I-19B:  
6-Бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



POCl<sub>3</sub> (25 мл, 268 ммоль) медленно добавляли в течение 15 мин в колбу, содержащую Промежуточное соединение 19A (5.00 г, 19.4 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, затем полностью концентрировали. Остаток быстро охлаждали ледяной водой и подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали DCM (3 × 200 мл), и объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле с использованием CombiFlash (колонка Redisep 40 г и 25-30% EtOAc в гексане) с получением Промежуточного соединения I-19B (3.20 г, 56.0%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.77-2.84 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H).

ЖХ-МС (Метод E): время удерживания 3.02 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  294.0.

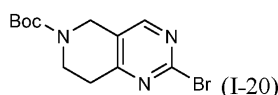
Промежуточное соединение I-19:

К раствору Промежуточного соединения I-19B (3.00 г, 10.20 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли цинк (3.33 г, 51.0 ммоль) и гидроксид аммония (2.00 мл, 51.4 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до  $75^\circ\text{C}$  в течение 15 ч, затем охлаждали, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл), и объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием CombiFlash (Redisep 24 г, 40-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением Промежуточного соединения I-19 (1.30 г, 49.1%) в виде желтой смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-2.90 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.58 (d,  $J=1.0$  Гц, 2H), 3.73 (s, 2H), 7.28-7.42 (ш, 5H), 8.23 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод E): время удерживания 2.24 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  260.1.

Промежуточное соединение I-20:

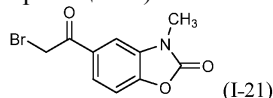
трет-Бутил 2-бром-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат



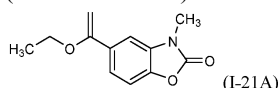
К перемешанному раствору  $\text{CuBr}_2$  (6.69 г, 30.0 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли изоамилнитрит (26.9 мл, 200 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 20 мин. К этой полученной в результате реакционной смеси добавляли Промежуточное соединение I-2 (5.00 г, 19.9 ммоль) и оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Через 3 ч реакционную смесь быстро охлаждали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 250$  мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью CombiFlash (Redisep-40 г, 35% EtOAc/н-гексаны) с получением Промежуточного соединения I-20 (1.50 г, 23.9%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.43 (s, 9H) 2.87 (t,  $J=6.0$  Гц, 2H) 3.64 (t,  $J=6.0$  Гц, 2H) 4.53 (s, 2H) 8.56 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод E): время удерживания 2.08 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  316.2.

Промежуточное соединение I-21: 5-(2-Бромацетил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



Промежуточное соединение I-21 A: 5-(1-этоксивинил)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



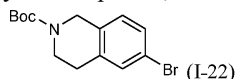
Раствор Промежуточного соединения I-4 (4.00 г, 17.4 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (7.05 мл, 20.8 ммоль) и  $\text{LiCl}$  (1.47 г, 34.8 ммоль) в толуоле (30 мл) дегазировали азотом в течение 15 минут и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.603 г, 0.522 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь дегазировали азотом в течение еще 5 мин и нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением Промежуточного соединения I-21A (5.50 г, 70.0%). ЖХ-МС (Метод E): время удерживания 2.50 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  221. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение I-21:

К раствору Промежуточного соединения I-21A (5.50 г, 12.5 ммоль) в диоксане (50 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли NBS (2.68 г, 15.0 ммоль) порциями. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью CombiFlash (Redisep-40 г, 50% EtOAc/н-гексаны) с получением Промежуточного соединения I-21 (5.00 г, 73.8%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.45 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.28 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.67 (d,  $J=1.6$  Гц, 1H), 7.82 (dd,  $J=8.0$  Гц,  $J=1.6$  Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод K): время удерживания 0.99 мин,  $[\text{M}-\text{H}]$  268.

Промежуточное соединение I-22. трет-Бутил 6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

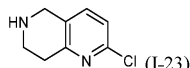


К раствору 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1.00 г, 4.72 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли ТЕА (1.314 мл, 9.43 ммоль) с последующим добавлением дитрет-бутил дикарбоната (1.31 мл, 5.66 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакцию быстро охлаждали водой и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью CombiFlash (Redisep-12 г, 15% EtOAc/н-гексаны) с получением Промежуточного соединения I-22 (1.10 г, 74.7%) в виде светло-коричневой жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.42 (s, 9H), 2.77 (t, J= 5.85 Гц, 2H), 3.52 (t, J= 5.85 Гц, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.14 (d, J= 7.93 Гц, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод E): время удерживания 3.41 мин, [M+H] 316.0.

Промежуточное соединение I-23.

2-Хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин

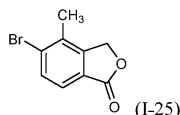


Смесь Промежуточного соединения I-16 (0.475 г, 1.84 ммоль) и 1-хлорэтилхлорформата (0.240 мл, 2.203 ммоль) растворяли в DCE (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток повторно растворяли в воде и промывали EtOAc (3 × 30 мл). Водный слой подщелачивали 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенный DCM слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью CombiFlash (Redisep-12 г, 2% MeOH в хлороформе) с получением Промежуточного соединения I-23 (0.300 г, 79%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.07 (t, J= 6.2 Гц, 2H), 3.47 (br s, 2H), 4.31 (br s, 2H), 7.44 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Гц, 1H), 9.46 (br s, 1H). ЖХ-МС (Метод B): время удерживания 0.57 мин, [M-1] 174.9.

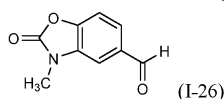
Промежуточное соединение I-25.

5-Бром-4-метилизобензофуран-1(3H)-он

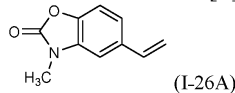


Промежуточное соединение I-25 синтезировали в соответствии со способами, описанными в WO 2015/095097.

Промежуточное соединение I-26. 3-Метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-карбальдегид



Промежуточное соединение I-26A: 3-метил-5-винилбензо[d]оксазол-2(3H)-он



Промежуточное соединение I-26A получали (1.60 г, 89.0%) в виде коричневого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения I-3 А и начиная с Промежуточного соединения I-4 (2.00 г, 8.77 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.41 (s, 3H), 5.26 (d, J= 10.4 Гц, 1H), 5.71 (d, J= 16.8 Гц, 1H), 6.72 (dd, J=16.8, 10.4 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.013 (s, 2 H). ЖХ-МС (Метод K): время удерживания 2.013 мин, (M+H) 175.0.

Промежуточное соединение I-26:

Промежуточное соединение I-26 получали (1.10 г, 80.0%) в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения I-3 и начиная с Промежуточного соединения I-26A (1.60 г, 7.76 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.45 (s, 3H), 7.34 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Гц, 1H), 9.95 (s, 1H).

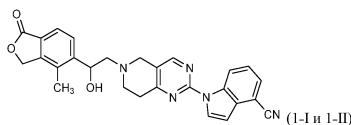
Номера примеров, которые сопровождаются -I или -II, относятся к отдельным энантиомерам. Этот энантиомер определяется на основе выбора одного из энантиомеров Промежуточного соединения I-1 (I-1-I или I-1-II). Если используется Промежуточное соединение I-1-I, то продукты обозначаются как "-I".



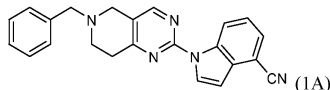
Если используется Промежуточное соединение I-1-II, то продукты обозначаются как "-II".

Примеры I-I и I-II.

1-(6-(2-Гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил (энантиомер I и II)



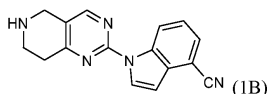
Промежуточное соединение 1A: 1-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил



К перемешанному раствору Промежуточного соединения I-19 (0.500 г, 1.92 ммоль) и 1H-индол-4-карбонитрила (0.328 г, 2.31 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (0.798 г, 5.78 ммоль) и ХАНТ-РНОС (0.223 г, 0.385 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (0.176 г, 0.193 ммоль), и реакционную смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде при  $100^\circ C$  в течение 16 ч, охлаждали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли EtOAc и фильтровали через целиг. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Сырое твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (50 мл) с получением Промежуточного соединения 1A (0.600 г, 81.1%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.85 (t,  $J=5.6$  Гц, 2H), 3.02 (t,  $J=5.6$  Гц, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.90 (d,  $J=3.6$  Гц, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.48 (t,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.74 (d,  $J=7.2$  Гц, 1H), 8.48 (d,  $J=3.6$  Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.04 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод-R): время удерживания 1.60 мин,  $[M+H]$  366.4.

Промежуточное соединение 1B: 1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил



Промежуточное соединение 1B получали (0.380 г, 58.0%) в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения I-23 и начиная с Промежуточного соединения 1A (0.600 г, 1.64 ммоль).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.88 (t,  $J=8.0$  Гц, 3H), 3.07 (t,  $J=8.0$  Гц, 2H), 3.89 (s, 2H), 6.90 (d,  $J=4.8$  Гц, 1H), 7.48 (t,  $J=10.0$  Гц, 1H), 7.75 (d,  $J=10.0$  Гц, 1H), 8.49 (d,  $J=5.2$  Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.06 (d,  $J=11.8$  Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод R): время удерживания 1.59 мин,  $[M+H]$  276.2.

Пример 1-I: (Энантиомер-I)

Промежуточное соединение 1B (0.0950 г, 0.345 ммоль) и Промежуточное соединение I-1-I (0.0980 г, 0.518 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 48 ч. Полученную в результате реакционную смесь выпаривали досуха под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Sunfire (250  $\times$  30 ID) 5 мкм, подвижная фаза A: 0.1% HCOOH в воде, подвижная фаза B: ACN, градиент: 10-45% B в течение 7 мин, скорость потока: 25 мл/мин, время удерживания 12.05, УФ 254 нм] с получением примера 1-1 (энантиомер-1) (0.0800 г, 48.3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.33 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 2H), 3.00 (t,  $J=5.2$  Гц, 4H), 3.84 (q,  $J=8.4$  Гц, 2H), 5.22 (t,  $J=4.4$  Гц, 1H), 5.40 (d,  $J=2.8$  Гц, 3H), 5.44 (d,  $J=4.0$  Гц, 1H), 6.91 (dd,  $J=0.4$  Гц,  $J=3.2$  Гц, 1H), 7.49 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.70 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.74 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 8.50 (d,  $J=3.6$  Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.06 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод-E): время удерживания 2.85,  $[M+H]$  466.2. ВЭЖХ (Метод-N): время удерживания 6.71 мин, чистота 95.4%. (Метод-O): время удерживания 8.39 мин, чистота 97.4%. Хиральная чистота (Метод XVI): время удерживания 14.67 мин, 100% ee (энантиомерный избыток).

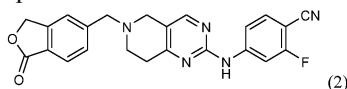
Пример 1-II: (Энантиомер-II)

Пример 1-II (энантиомер-II) получали (0.010 г, 6.28%) в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза примера 1-I и начиная с Промежуточного соединения 1B (0.095 г, 0.345 ммоль) и Промежуточного соединения I-1-II.

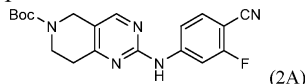
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.33 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 2H), 3.00 (t,  $J=5.2$  Гц, 4H), 3.84 (q,  $J=8.4$  Гц, 2H), 5.22 (t,  $J=4.4$  Гц, 1H), 5.40 (d,  $J=2.8$  Гц, 3H), 5.44 (d,  $J=4.0$  Гц, 1H), 6.91 (dd,  $J=0.4$  Гц,  $J=3.2$  Гц, 1H), 7.49 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.70 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.74 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 8.50 (d,  $J=3.6$  Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.06 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H). ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод A): время удерживания 2.18,  $[M+1]$  466.1, чистота: 96.3%. (Метод B): время удерживания 1.39,  $[M+1]$  466.1, чистота: 94.5%. Хиральная чистота (Метод

XVI): время удерживания 11.37 мин, 98.4% ee.

Пример 2. 2-Фтор-5-((6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил



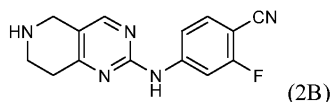
Промежуточное соединение 2А: трет-бутил 2-((4-циано-3-фторфенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-карбоксилат



К раствору Промежуточного соединения I-20 (0.500 г, 1.59 ммоль) и 4-амино-2-фторбензонитрила (0.260 г, 1.91 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (0.440 г, 3.18 ммоль). Реакционную смесь промывали азотом в течение 10 мин. Добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (0.146 г, 0.159 ммоль) и XANTPHOS (0.0460 г, 0.0800 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч в герметичном сосуде. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через целит и затем промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью CombiFlash (Redisep-12 г, 40% EtOAc/н-гексаны) с получением Промежуточного соединения 2А (0.350 г, 59.5%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.44 (s, 9H), 2.83 (t,  $J=6.0$  Гц, 2H), 3.67 (t,  $J=5.8$  Гц, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.62 (dd,  $J=9.0$ , 2.0 Гц, 1H), 7.71-7.84 (m, 1H), 8.11 (dd,  $J=13.3$ , 1.8 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.43 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод E): время удерживания 3.01 мин, [M-H] 370.2.

Промежуточное соединение 2В: 2-фтор-4-((5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил



К перемешанному раствору Промежуточного соединения 2А (0.350 г, 0.948 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.730 мл, 9.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли водой и подщелачивали 10% раствором  $NaHCO_3$ . Водную смесь экстрагировали DCM (2×10 мл), и объединенные органические слои концентрировали под пониженным давлением с получением Промежуточного соединения 2В (0.200 г, 78.0%).

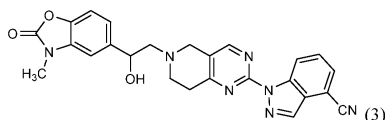
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 3.04 (t,  $J=6.3$  Гц, 2H), 3.40 (t,  $J=6.3$  Гц, 2H), 4.28 (br s, 2H), 7.63 (dd,  $J=8.8$ , 2.3 Гц, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 8.11 (dd,  $J=13.3$ , 1.76 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 10.5 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод E): время удерживания 1.55 мин, [M+H] 270.2.

Пример 2.

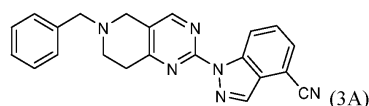
К перемешанному раствору Промежуточного соединения 2В (0.0500 г, 0.186 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Промежуточное соединение I-3 (0.0360 г, 0.223 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, после чего добавляли  $NaNBH_4$  (0.0180 г, 0.279 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч и выпаривали досуха под пониженным давлением. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС [XBridgeC18 (19 × 10 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM  $NH_4OAc$  в воде; подвижная фаза В: ACN; градиент: 10-35% В в течение 25 мин, с последующим 10 мин удерживанием при 35% В и 5 мин удерживанием при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. УФ 220 нм] с получением примера 2 (0.009 г, 11.6%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.81-2.92 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 8.10 (dd,  $J=13.3$ , 1.8 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.4 (s, 1H).  $^{19}F$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 107.4. ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.34 мин, [M+H] 416.2, чистота: 98.5%, (Метод В): время удерживания 1.98 мин, [M+H] 416.2, чистота: 100%.

Примеры 3-I и 3-II. 1-(6-(2-Гидрокси-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-4-карбонитрил (энантиомер-I и II)



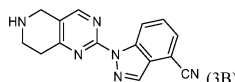
Промежуточное соединение 3А: 1-(6-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-4-карбонитрил



Промежуточное соединение 3А получали (0.300 г, 34%) в виде желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 1А и начиная с Промежуточного соединения I-19 (0.500 г, 1.92 ммоль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.85-2.91 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.23-7.41 (m, 5H), 7.75 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.91 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J=8.8 Гц, 2H), 8.96 (d, J=8.8 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод Е): время удерживания 2.95 мин, [M+H] 367.2.

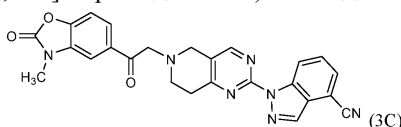
Промежуточное соединение 3В: 1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-4-карбонитрил



Промежуточное соединение 3В получали (0.160 г, 83.0%) в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 1В и начиная с Промежуточного соединения 3А (0.300 г, 0.657 ммоль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.85-2.92 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.24-7.38 (m, 1H), 7.74 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.93 (d, J=6.8 Гц, 1H), 8.64 (d, J=5.6 Гц, 2H), 8.97 (d, J=7.6 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод Е): время удерживания 1.24 мин, [M+H] 277.2.

Промежуточное соединение 3С: 1-(6-(2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-4-карбонитрил



К раствору Промежуточного соединения 3В (0.150 г, 0.432 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIPEA (0.167 г, 1.29 ммоль) и Промежуточное соединение I-21 (0.280 г, 0.518 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч и выпаривали до суха под пониженным давлением с получением Промежуточного соединения 3С (0.400 г, 85.0%). ЖХ-МС (Метод К): время удерживания 1.11 мин, [M+H] 466.3. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки или определения характеристик.

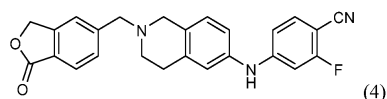
Примеры 3-I и 3-II: (Энантиомеры I и II)

К раствору Промежуточного соединения 3С (0.400 г, 0.378 ммоль) в THF (20 мл) добавляли MeOH (5 мл) с последующим добавлением NaBH<sub>4</sub> (0.0430 г, 1.13 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали 10% MeOH/DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [Sunfire C18 (250 × 30 ID) 5 микрон, А: 0.1% HCOOH в H<sub>2</sub>O, В: ацетонитрил, % В: 0-100 при 16 мин, скорость потока: 17 мл/мин, время удерживания 14.5 мин, УФ 220 нм] с получением рацемата (0.0600 г, 33.6%). Этот рацемат хирально разделяли с помощью SFC [Lux cellulose-4 (250 × 21.5 мм) 5 мкм, подвижная фаза 50% DEA в MeOH, общий поток: 80.0 г/мин, обратное давление: 100 бар, температура: 30°C, УФ 251 нм]. Более быстро элюируемое соединение (время удерживания 21.00 мин) обозначали как пример 3-I (Энантиомер-I), (0.0080 г, 13.0%).

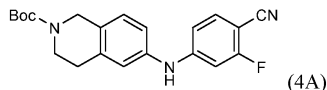
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.55-2.70 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.85-4.93 (m, 1H), 5.33 (d, J=3.6 Гц, 1H), 7.17 (dd, J=8.0 Гц, J=1.2 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.8 Гц, 1H), 9.0 (d, J=8.8 Гц, 1H). ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.28 мин, [M+H] 468.1, чистота: 100%. (Метод В): время удерживания 1.70 мин, [M+H] 468.2, чистота: 98.5%, хиральная чистота (Метод IX): время удерживания 39.0 мин, 100% ee. Более медленно элюируемое соединение (время удерживания 27.0 мин) обозначали как пример 3-II (энантиомер-II) (0.0070 г, 12.0%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.55-2.7 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.85-4.93 (m, 1H), 5.33 (d, J=3.6 Гц, 1H), 7.17 (dd, J=8.0 Гц, J=1.2 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.8 Гц, 1H), 9.0 (d, J=8.8 Гц, 1H). ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.28 мин, [M+H] 468.1, чистота: 100%. (Метод В): время удерживания 1.70 мин, [M+H] 468.2, чистота: 98.6%. Хиральная чистота (Метод IX): время удерживания 47.14 мин, 95% ee.

Пример 4. 2-Фтор-4-((2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил



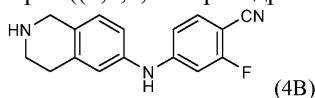
Промежуточное соединение 4А: трет-бутил 6-((4-циано-3-фторфенил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат



К раствору Промежуточного соединения I-22 (0.100 г, 0.320 ммоль) и 4-амино-2-фторбензонитрила (0.0520 г, 0.384 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (0.0890 г, 0.641 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь продували азотом в течение 10 мин и добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (0.0290 г, 0.0320 ммоль) с последующим добавлением XANTPHOS (9.27 мг, 0.0160 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь нагревали при  $100^\circ C$  в течение 12 ч в герметичном сосуде, охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc ( $2 \times 15$  мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью CombiFlash (Redisep-12 г, 40% EtOAc/н-гексаны) с получением Промежуточного соединения 4А (0.0700 г, 59.5%) в виде желтого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.43 (s, 9H), 2.77 (t,  $J=6.04$  Гц, 2H), 3.54 (t,  $J=5.85$  Гц, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.17 (d,  $J=8.69$  Гц, 1H), 7.54-7.66 (m, 1H), 9.14 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод Е): время удерживания 3.36 мин,  $[M+H]$  366.0.

Промежуточное соединение 4В: 2-фтор-4-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил



Промежуточное соединение 4В получали (0.0200 г, 55.0%) в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 2В и начиная с Промежуточного соединения 4А (0.05 г, 0.136 ммоль).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.62-2.77 (m, 2H), 2.93 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 6.70-6.84 (m, 3H), 6.87-7.07 (m, 3H), 7.58 (t,  $J=8.50$  Гц, 1H), 9.07 (br s, 1H). ЖХ-МС (Метод Е): время удерживания 1.50 мин,  $[M+H]$  268.0.

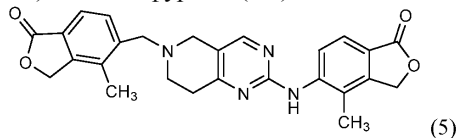
Пример 4.

Пример 4 получали (0.0110 г, 14.2%) в виде желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза примера 2 и начиная с Промежуточного соединения 4В (0.0800 г, 0.215 ммоль).

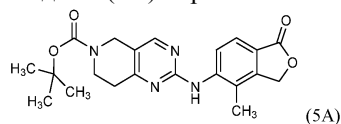
$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.68-2.76 (m, 2H), 2.84 (d,  $J=5.52$  Гц, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.75-6.83 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.03$  Гц, 1H), 9.10 (s, 1H).

$^{19}F$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 107.84. ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.14 мин,  $[M+H]$  414.3, чистота: 99.2. (Метод В): время удерживания 1.80 мин,  $[M+H]$  414.3, чистота: 100%.

Пример 5. 4-Метил-5-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)метил)изобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 5А: трет-бутил 2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат

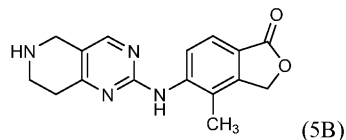


К перемешанному раствору Промежуточного соединения 2 (0.500 г, 1.92 ммоль) и 5-бром-4-метилизобензофуран-1(3H)-она (0.454 г, 1.99 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (0.552 г, 4.00 ммоль) и XANTPHOS (0.0580 г, 0.100 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь дегазировали азотом в течение 5 мин с последующим добавлением  $Pd_2(dba)_3$  (0.183 г, 0.200 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь нагревали  $100^\circ C$  в течение 1 ч с использованием микроволнового реактора, охлаждали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат высушивали над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Сырое твердое вещество очищали с помощью CombiFlash (Redisep-24 г, 65% EtOAc/н-гексаны) с получением Промежуточного соединения 5А (0.380 г, 48.0%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.40-1.48 (m, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.74 (t, J=6.02 Гц, 2H), 3.64 (t, J=6.02 Гц, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.63 (d, J=8.03 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.03 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод Е): время удерживания 2.42 мин, [M+H] 397.2.

Промежуточное соединение 5В: 4-метил-5-((5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)изобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 5В синтезировали (0.130 г, 69.6%) в виде желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 4В и начиная с Промежуточного соединения 5А (0.250 г, 0.631 ммоль).

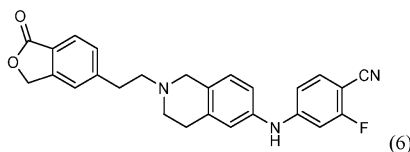
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.18 (s, 3H), 2.93 (t, J=6.27 Гц, 2H), 3.46 (d, J=6.53 Гц, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.53 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.53 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод Е): время удерживания 0.97 мин, [M+H] 297.2.

Пример 5.

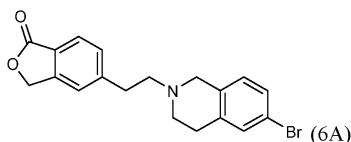
Пример 5 синтезировали (12.9 мг, 16.8%) в виде желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза примера 2 и начиная с Промежуточного соединения 5В (0.0500 г, 0.169 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.32 (s, 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.99 (t, J=4.8 Гц, 4H), 3.83 (d, J=8.8 Гц, 2H), 5.23 (t, J=4.0 Гц, 1H), 5.40 (d, J=2.8 Гц, 2H), 5.44 (d, J=4.0 Гц, 1H), 6.90 (dd, J=3.6 Гц, J=0.8 Гц, 1H), 7.68-7.76 (m, 3H), 8.20 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.42 (d, J=3.6 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.88 (d, J=8.8 Гц, 1H). ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 0.96 мин, [M+H] 457.2, чистота: 100%. (Метод В): время удерживания 1.62 мин, [M+H] 457.2, чистота: 100%.

Пример 6. 2-Фтор-4-((2-(2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил



Промежуточное соединение 6А: 5-(2-(6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этил)изобензофуран-1(3H)-он



К раствору 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0.700 г, 3.30 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли Промежуточное соединение I-13 (0.640 г, 3.63 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1.40 г, 6.60 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырое вещество промывали диэтиловым эфиром (2 × 50 мл) с получением Промежуточного соединения 6А (1.05 г, 73.5%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.70-2.80 (m, 6H), 2.99 (t, J=10 Гц, 2H), 3.59 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.03 (d, J=10.8 Гц, 1H), 7.27 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.50 (d, J=10.4 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, J=10.4 Гц, 1H). ЖХ-МС (Метод R): время удерживания 1.03 мин, (M+H) 374.2.

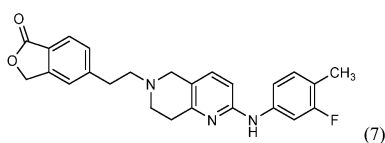
Пример 6.

Пример 6 получали (0.00500 г, 5.44%) в виде желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 1А и начиная с Промежуточного соединения 6А (0.0800 г, 0.215 ммоль).

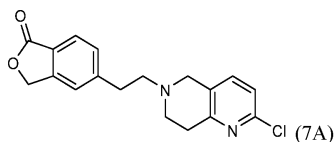
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.69-2.83 (m, 6H), 3.01 (t, J=7.53 Гц, 2H), 3.61 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.75-6.83 (m, 2H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.53 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.03 Гц, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.03 Гц, 1H), 9.09 (s, 1H).

<sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -107.85. ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.22 мин, [M+H] 428.3, чистота: 94.0%. (Метод В): время удерживания 1.84 мин, [M+H] 428.3, чистота: 95.0%.

Пример 7. 2-Фтор-4-((6-(2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)амино)бензонитрил



Промежуточное соединение 7A: 5-(2-(2-хлор-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил)этил)изобензофуран-1(3H)-он



Промежуточное соединение 7A получали (0.300 г, 79.0%) в виде коричневого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 6A и начиная с Промежуточного соединения I-23 (0.350 г, 2.08 ммоль). Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки или определения характеристик. ЖХ-МС (Метод В): время удерживания 0.90 мин, [M+1] 329.1.

Пример 7.

Пример 7 получали (0.0090 г, 13.8%) в виде желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 1A и начиная с Промежуточного соединения 7A (0.0500 г, 0.152 ммоль).

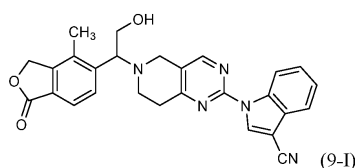
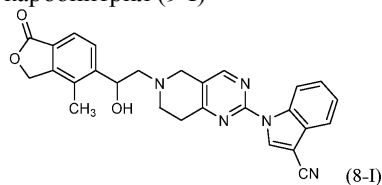
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.74-2.89 (m, 6H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.75 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.51 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (t,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 8.14 (dd,  $J=13.5, 1.5$  Гц, 1H), 9.82 (s, 1H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 107.29. ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.17 мин, чистота: 97.0% [M+H] 429.3. (Метод В): время удерживания 1.13 мин, чистота: 96.0%, [M+H] 429.3.

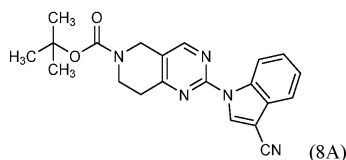
Примеры 8-I и 9-I.

1-(6-(2-Гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-карбонитрил (8-I) и

1-(6-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-карбонитрил (9-I)

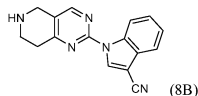


Промежуточное соединение 8A: трет-бутил 2-(3-циано-1H-индол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат



Промежуточное соединение 8A получали (0.450 г, 90.0%) в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 1A и начиная с Промежуточного соединения I-20 (0.200 г, 0.637 ммоль). ЖХ-МС (Метод В): время удерживания 1.55 мин, [M+1] 376.3. Соединение переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 8B: 1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-карбонитрил



Промежуточное соединение 8В получали (0.150 г, 53.1%) в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 4В и начиная с Промежуточного соединения 8А (0.650 г, 0.831 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.90 (t,  $J=5.8$  Гц, 2H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 1H), 7.75 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.75-8.85 (m, 1H), 9.06 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод В): время удерживания 0.71 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  276.1.

Примеры 8-I и 9-I:

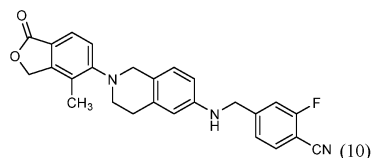
Пример 8-I (Энантиомер I) получали (0.0390 г, 38.8%) в виде белого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 1-I и начиная с Промежуточного соединения 8В (0.0600 г, 0.218 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.31 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 2H), 5.20-5.23 (m, 1H), 5.40 (d,  $J=3.2$  Гц, 2H), 5.45 (d,  $J=4.0$  Гц, 1H), 7.43 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.51 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.70 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.81 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 9.07 (s, 1H). ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.49 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  466.2, чистота: 96.7%. (Метод В): время удерживания 2.26 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  466.2, чистота: 100%. Хиральная чистота (Метод ХХ): время удерживания 13.08 мин, 100% ee.

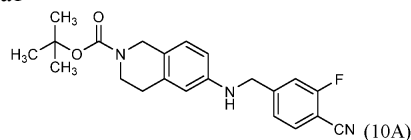
Пример 9-I (Энантиомер II) получали как побочный продукт в виде не совсем белого твердого вещества (0.0100 г, 9.76%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.32 (s, 3H), 2.88-3.00 (m, 4H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 3H), 4.91 (t,  $J=1.6$  Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.42 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.50 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.66-7.74 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 8.79 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 9.05 (s, 1H). ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 1.52 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  466.0, чистота: 98.5%, ЖХ-МС (Метод В): время удерживания 2.21 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  466.0, чистота: 97.9%. Хиральная чистота: (Метод-ХVIII): время удерживания 13.60 мин, 100% ee.

Пример 10. 2-Фтор-4-(((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)метил)бензонитрил



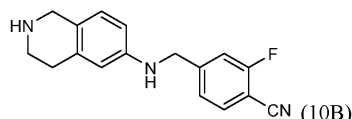
Промежуточное соединение 10 А: трет-бутил 6-((4-циано-3-фторбензил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил 6-амино-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (0.250 г, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.417 г, 3.02 ммоль) и KI (0.016 г, 0.101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. К полученной в результате смеси добавляли Промежуточное соединение I-18 (0.259 г, 1.21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием CombiFlash (Redisep-12 г, 30%  $\text{EtOAc}$ /н-гексан) с получением Промежуточного соединения 10А (0.300 г, 78.0%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.35-1.47 (m, 9H), 2.60 (s, 2H), 3.46 (t,  $J=6.0$  Гц, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.37 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H), 6.26-6.37 (m, 2H), 6.40 (dd,  $J=8.3, 2.8$  Гц, 1H), 6.84 (d,  $J=7.5$  Гц, 1H), 7.32-7.51 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод Т): время удерживания 1.19 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  382.1.

Промежуточное соединение 10В: 2-фтор-4-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)метил)бензонитрил



Промежуточное соединение 10В получали (0.150 г, 67.8%) в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения 4В и начиная с Промежуточного соединения 10А (0.300 г, 0.786 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.84 (t,  $J=5.8$  Гц, 2H), 3.36 (t,  $J=5.8$  Гц, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.34 (d,  $J=6.4$  Гц, 2H), 6.15 (t,  $J=6.0$  Гц, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.31 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 6.68 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 7.28-7.51 (m, 2H), 7.86 (t,  $J=7.5$  Гц, 1H), ЖХ-МС (Метод Е): время удерживания 1.86 мин,  $[\text{M}+\text{H}]$  282.2.

Пример 10.

Пример 10 получали (0.0013 г, 0.90%) в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с общим протоколом синтеза Промежуточного соединения IA и начиная с Промежуточного соединения IOB (0.100 г, 0.355 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.21 (s, 3H), 2.82 (t, J=5.5 Гц, 2H), 3.23 (t, J=5.7 Гц, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.39 (d, J=6.4 Гц, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.30 (t, J=6.4 Гц, 1H), 6.35-6.45 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.40 (dd, J=8.1, 1.5 Гц, 1H), 7.47 (d, J=11.5 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.1, 6.8 Гц, 1H).

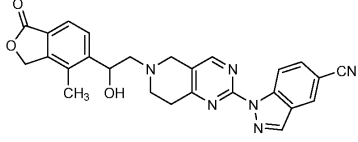
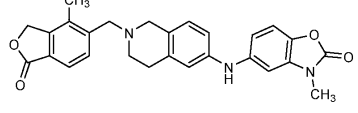
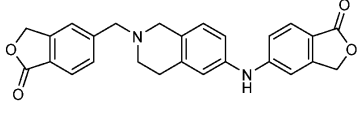
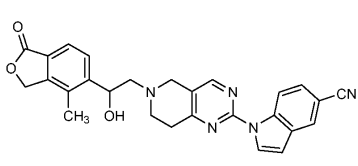
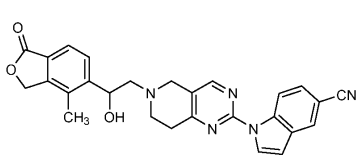
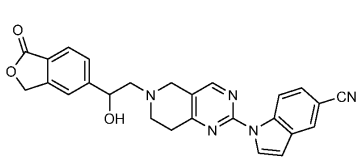
$^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 109.04. ЖХ-МС/ВЭЖХ (Метод А): время удерживания 2.25 мин, [M+H] 428.1, чистота: 96.4%. (Метод В): время удерживания 2.23 мин, [M+H] 428.2, чистота: 100%.

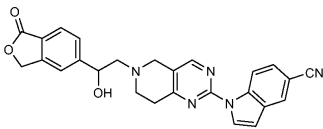
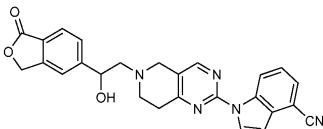
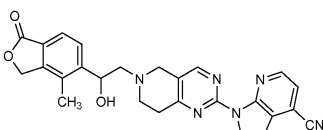
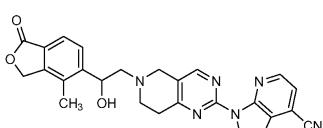
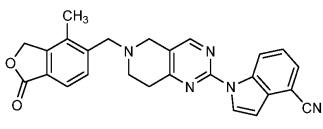
Примеры в табл.1 были синтезированы в соответствии с общими методиками синтеза, описанными в примерах с 1 по 10.

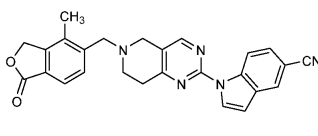
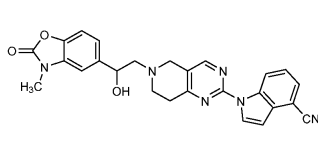
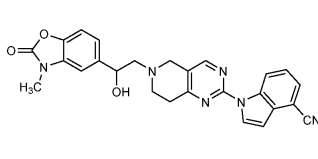
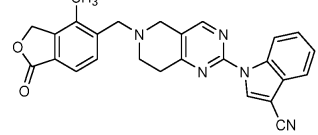
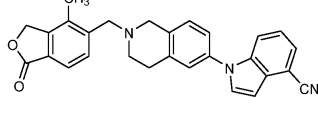
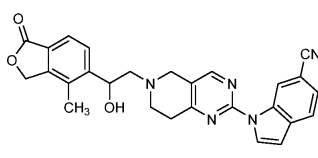
Таблица 1

Пример No.	Структура	Наименование
8-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-карбонитрил (Энантиомер-II)
9-II		1-(6-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-карбонитрил (Энантиомер-II)
11		1-(6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-5-карбонитрил
12-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-4-карбонитрил (Энантиомер-I)
12-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-4-карбонитрил (Энантиомер-II)

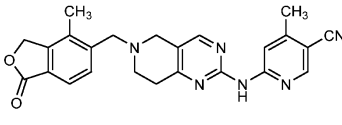
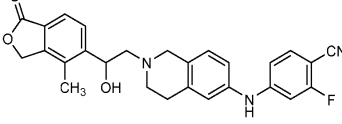
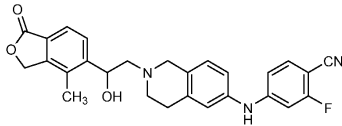
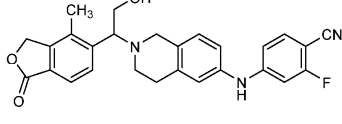
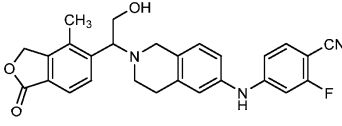
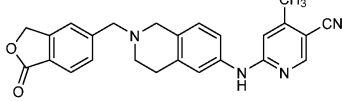


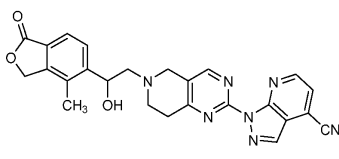
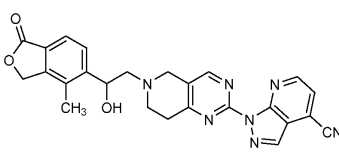
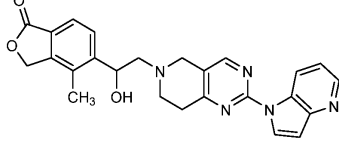
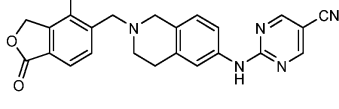
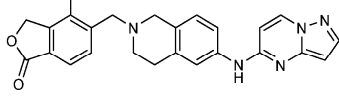
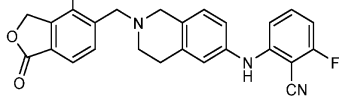
13		1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-5-карбонитрил
14		3-метил-5-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он
15		5-((6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)изобензофуран-1(3H)-он
16-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрил (Энантиомер I)
16-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрил (Энантиомер II)
17-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрил (Энантиомер I)

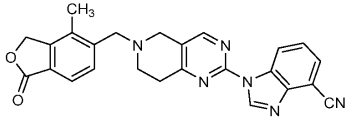
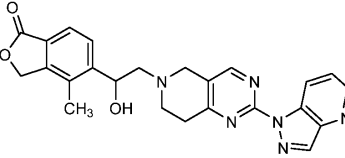
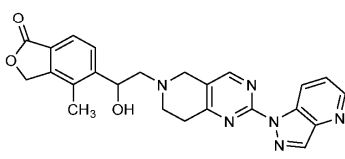
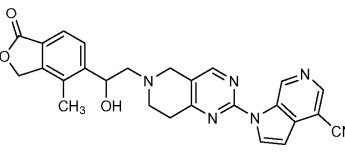
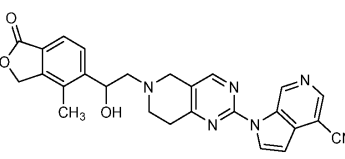
17-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрил (Энантиомер II)
18-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил (Энантиомер II)
19-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-I)
19-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-II)
20		1-(6-(4-метил-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил

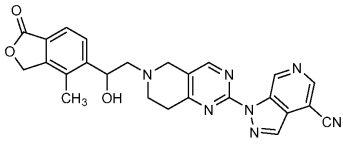
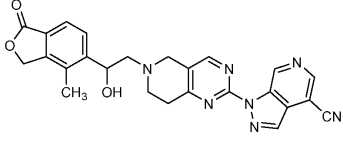
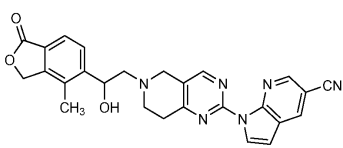
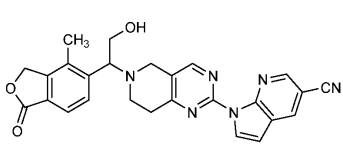
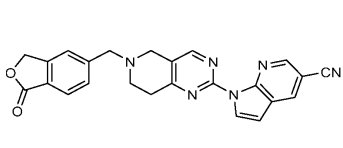
21		1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрил
22-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил (Энантиомер-I)
22-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-4-карбонитрил (Энантиомер-II)
23		1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-карбонитрил
24		1-(2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-индол-4-карбонитрил
25-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индол-6-карбонитрил (Энантиомер-I)

26		2-фтор-4-((6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил
27		2-фтор-4-((6-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил
28-I		2-фтор-4-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-I)
28-II		2-фтор-4-((6-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-II)
29-I		2-фтор-4-((6-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-I)
29-II		2-фтор-4-((6-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-II)
30		2-фтор-4-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил

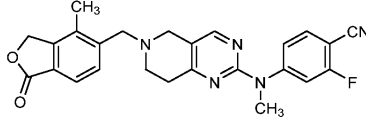
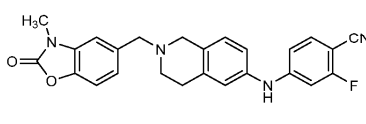
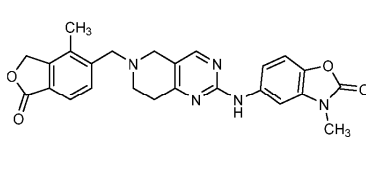
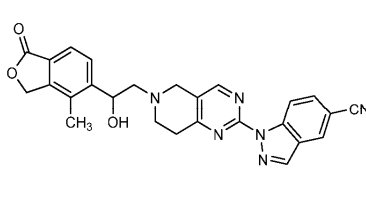
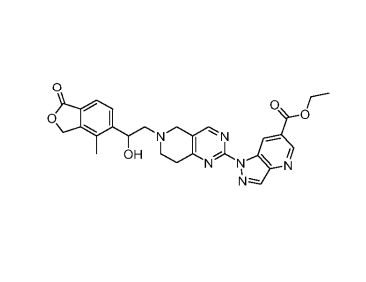
31		4-метил-6-((6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиридин-2-ил)амино)никотинитрил
32-I		2-фтор-4-((2-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-I)
32-II		2-фтор-4-((2-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-II)
33-I		2-фтор-4-((2-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-I)
33-II		2-фтор-4-((2-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-II)
34		4-метил-6-((2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)никотинитрил

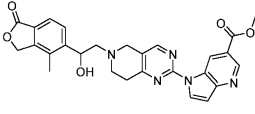
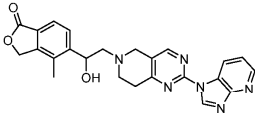
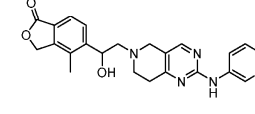
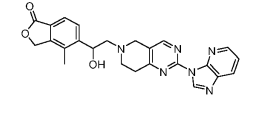
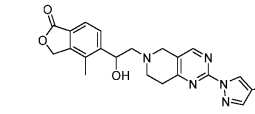
35-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-I)
35-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-II)
36-I		5-(2-(2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)
37		2-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил
38		4-метил-5-((6-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-иламино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)изобензофуран-1(3H)-он
39		2-фтор-6-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил

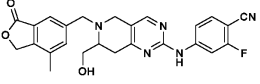
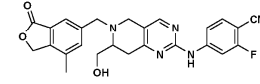
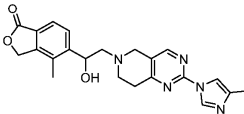
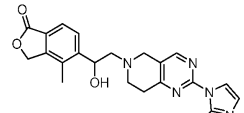
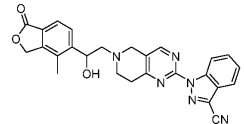
40		1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрил
41-I		5-(2-(2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)
41-II		5-(2-(2-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-II)
42-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-I)
42-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-II)

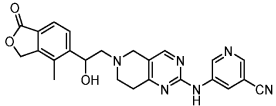
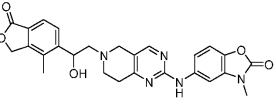
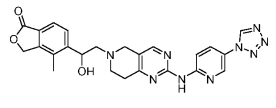
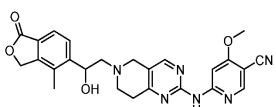
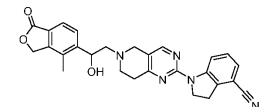
43-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-I)
43-II		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-карбонитрил (Энантиомер-II)
44-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил (Энантиомер I)
45-I		1-(6-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил (Энантиомер I)
46		1-(6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил



47		2-фтор-4-(метил(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил
48		2-фтор-4-((2-((3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил
49		3-метил-5-((6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он
50		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-5-карбонитрил (Энантиомер I)
-51-I		этил 1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-карбоксилат (Энантиомер-I)

52-I		<p>метил 1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-карбоксилат (Энантиомер-I)</p>
53-I		<p>5-(2-(2-(1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)</p>
54-I		<p>5-(1-гидрокси-2-(2-(пиридин-3-иламино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)этил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)</p>
55-I		<p>5-(2-(2-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)</p>
56-I		<p>1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирозол-4-карбонитрил (Энантиомер-I)</p>

57-I		2-фтор-4-((7-(гидроксиметил)-6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиридин-2-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-I)
57-II		2-фтор-4-((7-(гидроксиметил)-6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиридин-2-ил)амино)бензонитрил (Энантиомер-II)
58-I		5-(1-гидрокси-2-(2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиридин-6(5H)-ил)этил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)
59-I		5-(1-гидрокси-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиридин-6(5H)-ил)этил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)
60-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиридин-2-ил)-1H-индазол-3-карбонитрил (Энантиомер-I)

61-I		5-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)никотинитрил (Энантиомер-I)
62-I		5-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он (Энантиомер-I)
63-I		5-(2-(2-((5-(1H-тетразол-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)
64-I		6-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксиникотинитрил (Энантиомер-I)
65-I		1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)индолин-4-карбонитрил (Энантиомер-I)

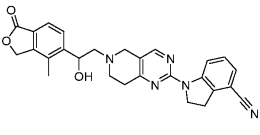
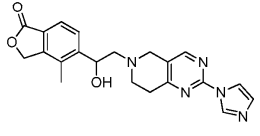
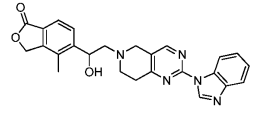
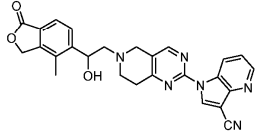
65-II		<p>1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)индолин-4-карбонитрил (Энантиомер-II)</p>
66-I		<p>5-(2-(2-(1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)</p>
67-I		<p>5-(2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (Энантиомер-I)</p>
68-I		<p>1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил (Энантиомер-I)</p>

Таблица 2

Пример No.	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>	ВЭЖХ/ЖХ-МС Метод: RT (мин.), чистота	ЯМР
8-II	466.1	A: 2.07, 94.62% B: 1.33, 95.26% XX: 12.09 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 2.99-3.03 (m, 4 H), 3.80-3.90 (m, 2 H), 5.20-5.23 (m, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 2 H), 5.45 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1 H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.73-7.76 (m, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1 H), 9.07 (s, 1 H).
9-II	466.2	A: 2.23, 97.28% B: 1.36, 96.86% XVIII: 11.63 96% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.88-3.00 (m, 4 H), 3.71-3.77 (m, 2 H), 3.93-4.02 (m, 3 H), 4.91 (t, <i>J</i> = 1.6 Гц, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1 H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1 H), 7.66-7.74 (m, 3 H), 8.63 (s, 1 H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H), 9.05 (s, 1 H).
11	423.1	A: 1.13, 97.1% B: 1.84 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.89-2.96 (m, 2 H), 3.04-3.11 (m, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1 H), 7.92-7.98 (m, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1 H)
12-I	467.2,	E: 2.08, 99.72% D: 6.42, 99.37% XXIV: 20.55 99.08 ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.65-2.81 (m, 2 H), 2.96-3.09 (m, 4 H), 3.75-3.98 (m, 2 H), 5.15-5.27 (m, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 2 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1 H), 7.73-7.81 (m, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 9.00 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1 H)

12-II	467.1	A: 1.26, 100% B: 1.77, 100% XXIV: 17.89 97.04%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.65-2.81 (m, 2 H), 2.96-3.09 (m, 4 H), 3.75-3.98 (m, 2 H), 5.15-5.27 (m, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 2 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 4.2 Гц, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1 H), 7.73-7.81 (m, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 9.00 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 1 H)
13	437.2	A: 1.15, 99.23% B: 1.811, 97.92%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.93 (t, <i>J</i> = 5.4 Гц, 2 H), 3.05 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.59-7.64 (m, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H)
14	456.2	A: 1.29, 98.27% B: 2.14, 99.43%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.64-2.72 (m, 2 H), 2.73-2.79 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.69-6.74 (m, 1 H), 6.78-6.83 (m, 2 H), 6.84-6.90 (m, 2 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1 H), 8.00 (s, 1 H)
15	427.1	A: 1.15, 100% B: 1.80, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.12 (s, 3 H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.32-7.55 (m, 6 H), 7.58-7.81 (m, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1 H), 8.38-8.39 (m, 1 H), 8.81 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1 H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 2 H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1 H), 10.29 (m, 1 H).

16-I	E: 2.77, 466.2	C: 6.47, 97.33% D: 8.34, 98.37% V: 16.32 99.38% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.66-2.74 (m, 2 H), 2.99 (t, <i>J</i> = 4.8 Гц, 4 H), 3.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 2 H), 5.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Гц, 1 H), 7.68-7.76 (m, 3 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1 H), 8.42 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H).
16-II	E: 2.78, 466.2	C: 6.14, 96.13% Q: 6.82, 97.92% V: 18.57 98% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.66-2.74 (m, 2 H), 2.99 (t, <i>J</i> = 4.8 Гц, 4 H), 3.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 2 H), 5.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Гц, 1 H), 7.68-7.76 (m, 3 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1 H), 8.42 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H).
17-I	E: 2.63, 452.2	C: 5.94, 93.70% Q: 6.58, 92.80% XVI: 21.16 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.74-2.79 (m, 2 H), 2.93-3.00 (m, 4 H), 3.80 (s, 1 H), 5.01 (t, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 4.0, 0.8 Гц, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.6 Гц, 2 H), 7.70 (t, <i>J</i> = 1.6 Гц, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H).
17-II	E: 2.64 452.2	C: 6.75, 96.04% D: 7.39, 99.07% XVI: 14.96 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.74-2.79 (m, 2 H), 2.93-3.00 (m, 4 H), 3.80 (s, 1 H), 5.01 (t, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 4.0, 0.8 Гц, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.6 Гц, 2 H), 7.70 (t, <i>J</i> = 1.6 Гц, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H).
18-II	E: 2.74 452.2	C: 6.03, 94.58% D: 7.79, 96.34% XVI: 12.7, 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.74-2.82 (m, 2 H), 2.94-3.00 (m, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 5.02 (s, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.61 (s, 1 H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Гц, 1 H), 7.47-7.51 (m, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Гц, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H).
19-I	467.2	A: 1.22, 100% B: 1.72, 100% X: 17.71 99.50% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.66-2.78 (m, 2 H), 3.00 (s, 4 H), 3.87 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 2 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2 H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1 H), 8.70 (s, 1 H).



19-II	467.2	A: 1.23, 100% B: 1.70, 99.33% X: 15.12 97.42% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.66-2.78 (m, 2 H), 3.00 (s, 4 H), 3.87 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 2 H), 5.23 (t, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 2 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 2 H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1 H), 8.70 (s, 1 H).
20	436.1	A: 1.28, 98.93% B: 2.27, 97.62%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.67 (t, <i>J</i> = 1.6 Гц, 2 H), 2.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 3.2, 0.8 Гц, 1 H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Гц, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 8.62 (s, 1 H).
21	436.1	A: 1.48, 99.01% B: 2.33, 98.99%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.67 (t, <i>J</i> = 1.6 Гц, 2 H), 2.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Гц, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> = 3.6 Гц, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H).
22-I	E: 2.75, 467.2	C: 5.42, 98.68% D: 7.63, 98.54% XXI: 3.08 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.66-2.80 (m, 2 H), 2.92-3.00 (m, 4 H), 3.41 (s, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 4.88-4.92 (m, 1 H), 5.32 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Гц, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1 H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Гц, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H).

22-II	E: 2.75, 467.2	C: 5.36, 98.52% D: 7.57, 97.80% XXI: 5.03 94.54% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.66-2.80 (m, 2 H), 2.92-3.00 (m, 4 H), 3.41 (s, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 4.88-4.92 (m, 1 H), 5.32 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Гц, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1 H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Гц, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1 H).
23	436.1,	A: 1.38, 100% B: 2.83, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.94-3.33 (m, 4 H), 3.37-3.70 (m, 4 H), 5.42 (s, 2 H), 7.43 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.63-7.75 (m, 3 H), 8.67 (s, 1 H), 8.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1 H), 9.06 (s, 1 H).
24	434.1	A: 1.55, 99.16% B: 2.558, 97.87%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.78 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2 H), 2.93 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1 H), 7.32-7.36 (m, 3 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.65-7.69 (m, 2 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1 H).
25-I	466.2	A: 1.47, 100% B: 2.22, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.66-2.68 (m, 2 H), 2.95-3.17 (m, 4 H), 3.77-3.84 (m, 2 H), 5.22 (t, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 2.8 Гц, 2 H), 5.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.71-7.77 (m, 2 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.52 (d, <i>J</i> = 3.2 Гц, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H).

26	430.1	A: 1.40, 97.5% B: 2.14, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.85 (dd, <i>J</i> = 6.4, 4.2 Гц, 4 H), 3.55 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.62-7.56 (m, 2 H), 7.70-7.65 (m, 1 H), 7.78-7.71 (m, 1 H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.0 Гц, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.41.
27	444.1	A: 1.42, 99.7% B: 2.04, 99.7%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 2.87 (s, 4 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2 H), 7.69-7.81 (m, 1 H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 13.4, 1.71 Гц, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -107.42.
28-I	460.2	A: 1.26, 97.6% B: 1.79, 96.5% XXII: 8.46, 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.73-2.62 (m, 2 H), 2.95-2.81 (m, 4 H), 3.75-3.63 (m, 2 H), 5.23-5.16 (m, 1 H), 5.42 (br. s., 3 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Гц, 1 H), 7.71-7.66 (m, 1 H), 7.80-7.71 (m, 2 H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 13.3, 1.8 Гц, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -107.40.
28-II	460	A: 1.26, 97.3% B: 1.71, 95.7% XXII: 6.15 96.6% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.73-2.62 (m, 2 H), 2.95-2.81 (m, 4 H), 3.75-3.63 (m, 2 H), 5.23-5.16 (m, 1 H), 5.42 (br. s., 3 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Гц, 1 H), 7.71-7.66 (m, 1 H), 7.80-7.71 (m, 2 H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 13.3, 1.8 Гц, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -107.40

29-I	460.2	A: 1.24, 98.4% B: 1.71, 97.4% XXII: 5.63, 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.37 (s, 3 H), 2.92-2.71 (m, 4 H), 3.60-3.49 (m, 1 H), 3.85-3.67 (m, 2 H), 4.01-3.87 (m, 2 H), 4.87-4.81 (m, 1 H), 5.46-5.37 (m, 2 H), 7.79-7.56 (m, 4 H), 8.13-8.05 (m, 1 H), 8.33-8.27 (m, 1 H), 10.38-10.32 (m, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.42.
29-II	460.2	A: 1.24, 98.5% B: 1.71, 95.7% XXII: 8.45 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.37 (s, 3 H), 2.71-2.92 (m, 4 H), 3.49-3.60 (m, 1 H), 3.67-3.85 (m, 2 H), 3.87-4.01 (m, 2 H), 4.81-4.87 (m, 1 H), 5.37-5.46 (m, 2 H), 7.56-7.79 (m, 4 H), 8.05-8.13 (m, 1 H), 8.27-8.33 (m, 1 H), 10.3-10.4 (m, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.42.
30	428.2	A: 1.44, 100% B: 2.43, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.70-2.76 (m, 2 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 6.02 Гц, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.76-6.84 (m, 2 H), 6.93-6.98 (m, 2 H), 7.00-7.06 (m, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.03 Гц, 1 H), 9.09 (s, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -107.85.
31	427.2	A: 1.064, 100% B: 2.068, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.86 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.8 Гц, 4 H), 3.56 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.1 Гц, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 10.32 (s, 1H).

32-I	458.2	<p>A: 1.43, 97.9%  B: 2.01, 99%  IX: 9.83,  98.90% <i>ee</i></p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.62-2.69 (m, 2 H), 2.80 (br. s., 4 H), 3.59-3.74 (m, 2 H), 5.14-5.21 (m, 1 H), 5.30-5.44 (m, 3 H), 6.74-6.83 (m, 2 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1 H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.8 Гц, 1 H), 7.66-7.79 (m, 2 H), 9.08 (s, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.84.
32-II	458.2	<p>A: 1.33, 97.4%  B: 2.02, 97.7%  IX: 11.95,  100% <i>ee</i></p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.62-2.69 (m, 2 H), 2.80 (br. s., 4 H), 3.59-3.74 (m, 2 H), 5.14-5.21 (m, 1 H), 5.30-5.44 (m, 3 H), 6.74-6.83 (m, 2 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1 H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.8 Гц, 1 H), 7.66-7.79 (m, 2 H), 9.08 (s, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.84.
33-I	458.1	<p>A: 1.41, 97.5%  B: 1.94, 97.1%  XXIII: 8.41  100% <i>ee</i></p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 2.67 (dt, <i>J</i> = 3.8, 1.6 Гц, 2 H), 3.55 (d, <i>J</i> = 15.1 Гц, 2 H), 3.81 (d, <i>J</i> = 15.1 Гц, 1 H), 3.87-3.91 (m, 4 H), 4.79 (br s, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1 H), 6.78-6.82 (m, 1 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 2 H), 6.98-7.02 (m, 1 H), 7.54-7.60 (m, 1 H), 7.64-7.73 (m, 2 H), 9.07 (s, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.85.

33-II	458.1	A: 1.39, 95.4% B: 1.95, 93.3% XXIII: 9.73 92.12% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 2.67 (dt, <i>J</i> = 3.8, 1.6 Гц, 2 H), 3.55 (d, <i>J</i> = 15.1 Гц, 2 H), 3.81 (d, <i>J</i> = 15.1 Гц, 1 H), 3.87-3.91 (m, 4 H), 4.79 (br. s., 1 H), 5.41 (s, 2 H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1 H), 6.78-6.82 (m, 1 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 2 H), 6.98-7.02 (m, 1 H), 7.54-7.60 (m, 1 H), 7.64-7.73 (m, 2 H), 9.07 (s, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.86.
34	411.2	A: 1.27, 98.2% B: 1.95, 97.6%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 2.69-2.74 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1 H), 7.29-7.41 (m, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.31 Гц, 1 H), 7.68-7.71 (m, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H).
35-I	468.2	A: 0.912, 99.38% B: 1.158, 99.35% XXV: 24.94 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.54-2.57 (m, 1 H), 2.78-2.66 (m, 2 H), 2.98-3.03 (m, 3 H), 3.83-3.96 (m, 2 H), 5.19-5.27 (m, 1 H), 5.39-5.41 (m, 2 H), 5.44-5.46 (m, 1 H), 7.67-7.71 (m, 1 H), 7.74-7.80 (m, 1 H), 7.95-8.02 (m, 1 H), 8.75 (s, 2 H), 8.89-8.95 (m, 1 H).
35-II	468.2	A: 0.914, 98.293% B: 1.159, 100% XXV: 18.93 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 2.54-2.60 (m, 1 H), 2.64-2.82 (m, 2 H), 2.98-3.06 (m, 3 H), 3.84-3.98 (m, 2 H), 5.21-5.29 (m, 1 H), 5.39-5.43 (m, 2 H), 5.45-5.51 (m, 1 H), 7.68-7.80 (m, 2 H), 7.95-8.02 (m, 1 H), 8.76 (s, 2 H), 8.87-9.01 (m, 1 H).

36-I	442.1	A: 0.679, 98.45% B: 1.60, 98.65% X: 23.056 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.60-2.81 (m, 2 H), 2.93-3.07 (m, 4 H), 3.73-3.88 (m, 2 H), 5.17-5.26 (m, 1 H), 5.36-5.41 (m, 2 H), 5.43-5.48 (m, 1 H), 6.84-6.91 (m, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.63-7.80 (m, 2 H), 8.44-8.49 (m, 1 H), 8.51-8.57 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.93-9.01 (m, 1 H).
37	412.1	A: 1.107, 96.27% B: 2.00, 98.29%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.64-2.76 (m, 2 H), 2.77-2.85 (m, 2 H), 3.51-3.58 (m, 2 H), 3.73-3.80 (m, 2 H), 5.38-5.44 (m, 2 H), 6.92-7.03 (m, 1 H), 7.44-7.50 (m, 1 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 7.56-7.60 (m, 1 H), 7.63-7.69 (m, 1 H), 8.33-8.36 (m, 1 H), 8.39-8.44 (m, 1 H), 9.45-9.51 (m, 1 H).
38	426.1	A: 1.08, 93.981% B: 1.91, 93.8%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.65-2.76 (m, 2 H), 2.82-2.87 (m, 2 H), 3.54-3.59 (m, 2 H), 3.75-3.79 (m, 2 H), 5.39-5.45 (m, 2 H), 6.13-6.16 (m, 1 H), 6.44-6.49 (m, 1 H), 6.96-7.01 (m, 1 H), 7.52-7.54 (m, 1 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.65-7.72 (m, 1 H), 7.85-7.93 (m, 1 H), 8.67-8.58 (m, 1 H), 9.46-9.55 (m, 1 H).
39	428.1	A: 1.6, 99.5% B: 1.469, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.66-2.74 (m, 2 H), 2.77-2.84 (m, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.72-6.82 (m, 1 H), 6.95 (s, 4 H), 7.39-7.50 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 1 H), 7.64-7.71 (m, 1 H), 8.55-8.63 (m, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 107.831.

40	426.1	A: 1.23, 93.98% B: 2.11, 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 3.01-3.12 (m, 2 H), 3.66-3.75 (m, 2 H), 3.85-3.91 (m, 2 H), 5.37-5.45 (m, 2 H), 7.57-7.64 (m, 2 H), 7.66-7.74 (m, 1 H), 7.86-7.91 (m, 1 H), 8.65-8.73 (m, 1 H), 8.81-8.90 (m, 1 H), 9.24-9.31 (m, 1 H).
41-I	443.2	A: 0.950, 95.0% B: 1.35, 94.98% XXV: 16.00 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.61-2.77 (m, 3 H), 2.95-3.06 (m, 3 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 5.13-5.29 (m, 1 H), 5.34-5.48 (m, 3 H), 7.54-7.62 (m, 1 H), 7.64-7.81 (m, 2 H), 8.63-8.71 (m, 3 H), 8.91-8.99 (m, 1 H).
41-II	443.1	A: 0.789, 100% B: 1.387, 94.74% XXVII: 19.93 97.89% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.61-2.77 (m, 3 H), 2.95-3.06 (m, 3 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 5.13-5.29 (m, 1 H), 5.34-5.48 (m, 3 H), 7.54-7.62 (m, 1 H), 7.64-7.81 (m, 2 H), 8.63-8.71 (m, 3 H), 8.91-8.99 (m, 1 H).
42-I	467.2	A: 1.08, 100% B: 1.85, 98.53% XVII: 16.20 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.35 (s, 3 H), 2.62-2.77 (m, 2 H), 2.90-3.13 (m, 4 H), 3.82-3.90 (m, 2 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 5.38-5.47 (m, 3 H), 6.98-7.04 (m, 1 H), 7.67-7.79 (m, 2 H), 8.67-8.74 (m, 1 H), 8.80-8.86 (m, 2 H), 10.12-10.21 (m, 1 H).
42-II	467.2	A: 1.086, 100% B: 1.85, 100% XVII: 20.49 95.4% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.35 (s, 3 H), 2.62-2.77 (m, 2 H), 2.90-3.13 (m, 4 H), 3.82-3.90 (m, 2 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 5.38-5.47 (m, 3 H), 6.98-7.04 (m, 1 H), 7.67-7.79 (m, 2 H), 8.67-8.74 (m, 1 H), 8.80-8.86 (m, 2 H), 10.12-10.21 (m, 1 H).



43-I	468.1	A: 1.087, 92.131% B: 1.56, 92.237% XXVI: 31.94 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.36 (s, 3 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 2.95-3.11 (m, 4 H), 3.78-3.96 (m, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 5.36-5.49 (m, 3 H), 7.66-7.80 (m, 2 H), 8.71-8.78 (m, 1 H), 8.83-8.90 (m, 1 H), 8.97-9.06 (m, 1 H), 10.20-10.31 (m, 1 H).
43-II	468.1	A: 1.086, 90.6% B: 1.568, 95.1% XXVI: 47.68 91.96% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.36 (s, 3 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 2.95-3.11 (m, 4 H), 3.78-3.96 (m, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 5.36-5.49 (m, 3 H), 7.66-7.80 (m, 2 H), 8.71-8.78 (m, 1 H), 8.83-8.90 (m, 1 H), 8.97-9.06 (m, 1 H), 10.20-10.31 (m, 1 H).
44-I	E: 1.98 467.2	N: 10.08, 96.40% O: 11.38, 96.27% V: 5.33 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 2.65-2.80 (m, 2 H), 3.00 (s, 4 H), 3.81-3.93 (m, 2 H), 5.20-5.27 (m, 1 H), 5.40-5.45 (m, 3 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 3.5 Гц, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1 H).
45-I	E: 1.91 467.2	N: 10.18, 97.33% O: 11.19, 97.35% IV: 4.49 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.80-3.02 (m, 4 H), 3.65-3.80 (m, 2 H), 3.89-4.05 (m, 3 H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 6.88 (d, <i>J</i> = 4.0 Гц, 1 H), 7.59-7.76 (m, 2 H), 8.32 (d, <i>J</i> = 3.5 Гц, 1 H), 8.59-8.67 (m, 2 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1 H).
46	423.1	A: 1.08, 98.24% B: 1.67, 94.87%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.86-2.94 (m, 2 H), 2.98-3.06 (m, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.7 Гц, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 3.7 Гц, 1 H), 8.62-8.68 (m, 2 H), 8.78 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1 H).

47	444.1	A: 1.263, 99.02% B: 2.156, 99.42%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.75-2.85 (m, 4 H), 3.53 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.81 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Гц, 1 H), 7.55-7.69 (m, 3 H), 7.80 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1 H), 8.25 (s, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 108.60.
48	429.2	A: 1.20, 93.74% B: 2.07, 94.46%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.65-2.70 (m, 2 H), 2.80-2.85 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.5 Гц, 2 H), 6.93-6.96 (m, 2 H), 7.00-7.04 (m, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Гц, 1 H), 7.24-7.30 (m, 2 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 9.08 (s, 1 H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm -107.85.
49	458.2	A: 1.08, 97.83% B: 1.76, 98.82%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.51 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.56 Гц, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.20 Гц, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H).
50	467.2	A: 1.179, 97.15% B: 1.77, 98.86% XXVIII: 16.81 100% <i>ee</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.78-2.70 (m, 2 H), 3.09-2.99 (m, 4 H), 3.92-3.81 (m, 2 H), 5.18-5.23 (m, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.00 Гц, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.00 Гц, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.20 Гц, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.80 Гц, 1 H).

51-I	515.1	A: 1.22 97.12% B: 1.69 97.77%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.41 (t, <i>J</i> = 7.09 Гц, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.64 - 2.83 (m, 2 H), 2.96 - 3.10 (m, 4 H), 3.79 - 3.94 (m, 2 H), 4.45 (q, <i>J</i> = 7.09 Гц, 2 H), 5.25 (d, <i>J</i> = 3.67 Гц, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 3.18 Гц, 2 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 3.67 Гц, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.81 (d, <i>J</i> = 0.73 Гц, 1 H), 9.18 (d, <i>J</i> = 1.96 Гц, 1 H), 9.47 (dd, <i>J</i> = 1.83, 0.86 Гц, 1 H).
52-I	500.2	A: 1.09 100% B: 1.86 97.03%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.35 (br. s., 3 H), 2.64 - 2.83 (m, 2 H), 3.01 (s, 4 H), 3.77 - 3.89 (m, 2 H), 3.90 - 4.01 (m, 3 H), 5.19 - 5.28 (m, 1 H), 5.36 - 5.43 (m, 2 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 3.91 Гц, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3.67 Гц, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.74 (d, <i>J</i> = 3.67 Гц, 1 H), 9.03 (d, <i>J</i> = 1.96 Гц, 1 H), 9.48 (d, <i>J</i> = 1.22 Гц, 1 H).
53-I	443.0	A: 0.82 93.80% B: 1.44 93.83%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.27 - 2.37 (m, 3 H), 2.62 - 2.82 (m, 2 H), 2.97 - 3.12 (m, 4 H), 3.87 (d, <i>J</i> = 9.05 Гц, 2 H), 5.24 (d, <i>J</i> = 3.42 Гц, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 3.42 Гц, 2 H), 5.48 (d, <i>J</i> = 4.16 Гц, 1 H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.19, 4.77 Гц, 1 H), 7.67 - 7.83 (m, 2 H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 4.65, 1.71 Гц, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.82 - 8.90 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

54-I	418.0	A: 1.29 94.76% B: 1.37 99.40%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.58 - 2.73 (m, 2 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.89 Гц, 2 H), 2.91 (br. s., 2 H), 3.56 - 3.76 (m, 2 H), 5.20 (d, <i>J</i> = 8.31 Гц, 1 H), 5.34 - 5.46 (m, 3 H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.44, 4.52 Гц, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 1 H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 4.77, 1.35 Гц, 1 H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 5.14, 3.42 Гц, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.45 Гц, 1 H), 9.66 (s, 1 H).
55-I	443.3	A: 0.59 94.28% B: 1.26 95.98%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.22 - 2.42 (m, 3 H), 2.78 (s, 2 H), 3.01 (br. s., 3 H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.14 Гц, 1 H), 3.71 - 3.95 (m, 2 H), 5.18 - 5.29 (m, 1 H), 5.38 - 5.59 (m, 3 H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.95, 4.77 Гц, 1 H), 7.63 - 7.83 (m, 2 H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.07 Гц, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.65 Гц, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H).
56-I	417.2	F: 15.25 97.40% G: 13.94 97.85%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 2.98 (s, 4 H), 3.76 - 3.91 (m, 2 H), 5.18 - 5.25 (m, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 3.01 Гц, 2 H), 5.40 - 5.45 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H).
57-I	460.2	A: 1.26 100% B: 1.81 100% IV: 11.04 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.72-2.82 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1 H), 3.46-3.73 (m, 4 H), 3.88-4.02 (m, 2 H), 4.74 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.55-7.65 (m, 3 H), 7.72 (t, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1 H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 10.8 Гц, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

57-II	458.2 (M-H)	C: 10.27 99.75% F: 11.90 98.35%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.27 (s, 3 H), 2.72-2.82 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1 H), 3.46-3.73 (m, 4 H), 3.88-4.02 (m, 2 H), 4.74 (t, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 7.55-7.65 (m, 3 H), 7.72 (t, <i>J</i> = 10.8 Гц, 1 H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 10.8 Гц, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H).
58-I	406.2	A: 0.26 98.80% B: 1.44 98.66% I: 3.34 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.18 (d, <i>J</i> = 0.73 Гц, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.63 - 2.78 (m, 2 H), 2.96 (d, <i>J</i> = 4.40 Гц, 4 H), 3.73 - 3.88 (m, 2 H), 5.21 (dt, <i>J</i> = 7.95, 3.85 Гц, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 3.18 Гц, 2 H), 5.44 (d, <i>J</i> = 3.91 Гц, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H).
59-I	406.1	A: 0.23 100% B: 1.37 99.59% I: 3.35 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.62 - 2.80 (m, 5 H), 2.90 - 3.00 (m, 4 H), 3.76 - 3.90 (m, 2 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 5.40 (d, <i>J</i> = 2.93 Гц, 2 H), 5.44 (d, <i>J</i> = 3.91 Гц, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.71 Гц, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.47 Гц, 1 H), 8.61 (s, 1 H).
60-I	467.1	A: 1.25 100% B: 1.96 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 2.66 - 2.82 (m, 2 H), 3.03 (d, <i>J</i> = 4.65 Гц, 2 H), 3.07 (d, <i>J</i> = 4.89 Гц, 2 H), 3.83 - 3.96 (m, 2 H), 5.24 (dt, <i>J</i> = 7.89, 4.25 Гц, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> = 3.18 Гц, 2 H), 5.46 (d, <i>J</i> = 3.91 Гц, 1 H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.58 Гц, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 2 H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.31 Гц, 1 H), 8.74 - 8.80 (m, 2 H).

61-I	443.1	A: 0.987, 99.69% B: 1.531, 98.34%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.25 - 2.35 (m, 3 H), 2.67 (d, <i>J</i> =1.71 Гц, 2 H), 2.80 - 3.01 (m, 4 H), 3.69 (d, <i>J</i> =9.78 Гц, 2 H), 5.20 (br. s., 1 H), 5.32 - 5.52 (m, 3 H), 7.62 - 7.79 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> =1.96 Гц, 1 H), 8.64 - 8.80 (m, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> =2.69 Гц, 1 H), 10.12 (s, 1 H).
62-I	488.2	A: 1.04 98.46% B: 1.52 100% I: 3.42 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.58 - 2.73 (m, 3 H), 2.79 (br. s., 2 H), 2.89 (br. s., 2 H), 3.38 - 3.44 (m, 2 H), 3.64 (d, <i>J</i> = 11.25 Гц, 2 H), 5.19 (br. s., 1 H), 5.40 (s, 3 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.80 Гц, 1 H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.80, 2.20 Гц, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.72 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.96 Гц, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 9.53 (s, 1 H).
63-I	486.2	A: 0.85 96.37% B: 1.43 98.62% I: 3.36 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.28 - 2.34 (m, 3 H), 2.61 - 2.80 (m, 2 H), 2.90 (br. S., 4 H), 3.75 (br. S., 2 H), 5.24 (br. S., 1 H), 5.34 - 5.51 (m, 3 H), 7.66 - 7.79 (m, 2 H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 9.05, 2.69 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> = 9.05 Гц, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.69 Гц, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.22 (br. S., 1 H).
64-I	472.1	A: 1.00 100% B: 1.66 100%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.04 - 2.09 (m, 1 H), 2.27 - 2.31 (m, 3 H), 2.52 - 2.62 (m, 2 H), 2.80 - 2.30 (m, 5 H), 3.96 - 4.01 (s, 3 H), 5.20-5.03 (m, 1 H), 5.39 (m, 3 H), 7.64 - 7.77 (m, 2 H), 8.26 - 8.31 (m, 1 H), 8.37 - 8.42 (m, 1 H), 8.46 - 8.48 (m, 1 H), 10.38 (br. s., 1 H).

65-I	468.3	A: 1.25 97.80% B: 1.91 97.62% XX: 15.63 100% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.60 - 2.76 (m, 2 H), 2.82 - 2.95 (m, 4 H), 3.35 (t, <i>J</i> = 8.56 Гц, 2 H), 3.59 - 3.80 (m, 2 H), 4.25 (t, <i>J</i> = 8.56 Гц, 2 H), 5.13 - 5.26 (m, 1 H), 5.35 - 5.46 (m, 3 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.34 Гц, 1 H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.07 Гц, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.31 Гц, 1 H)
65-II	468.3	A: 1.35 98.87% B: 2.07 100% XX: 14.50 95% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 2.60 - 2.76 (m, 2 H), 2.82 - 2.95 (m, 4 H), 3.35 (t, <i>J</i> = 8.56 Гц, 2 H), 3.59 - 3.80 (m, 2 H), 4.25 (t, <i>J</i> = 8.56 Гц, 2 H), 5.13 - 5.26 (m, 1 H), 5.35 - 5.46 (m, 3 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.34 Гц, 1 H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.07 Гц, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.31 Гц, 1 H)
66-I	392.1	A: 0.28 93.80% B: 1.32 93.86% XX: 12.57 98.50% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.30 (m, 4 H), 2.63 - 2.77 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.73 - 3.85 (m, 2 H), 5.15 - 5.24 (m, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i> = 2.93 Гц, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.63 - 7.78 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H).
67-I	442.1.1	A: 1.04 100% B: 1.75 98.14% XX: 17.07 99.65% ee	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.63 - 2.81 (m, 2 H), 2.92 - 3.08 (m, 4 H), 3.78 - 3.92 (m, 2 H), 5.15 - 5.29 (m, 1 H), 5.33 - 5.47 (m, 3 H), 7.33 - 7.48 (m, 2 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 2 H), 8.52 - 8.59 (m, 1 H), 8.65 - 8.70 (m, 1 H), 9.01 - 9.10 (m, 1 H).
68-I	467.2	A: 1.06 97.49% B: 1.71 98.30%	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2.32 (s, 3 H), 2.65 - 2.80 (m, 3 H), 2.95 - 3.09 (m, 4 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 5.19 - 5.26 (m, 1 H), 5.35 - 5.48 (m, 3 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 8.59 - 8.76 (m, 2 H), 9.01 - 9.11 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

### Биологические исследования

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Проиллюстрированные на примерах биологические анализы, которые следуют далее, проводились с соединениями по изобретению.

#### Анализ транспорта таллия

Растворы и реагенты: анализ транспорта таллия проводили с использованием набора FluxOR (F10017, Life Technologies). Загрузочный буфер, аналитический буфер и стимулирующий буфер были приготовлены с использованием компонентов набора. HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнкса, Cat# 14025-092) был приобретен отдельно у Life Technologies. Для приготовления 10 мл загрузочного буфера: 10 мкл красителя FluxOR (разведенного в DMSO) сначала добавляли к 100 мкл концентрата PowerLoad™, и эту смесь вместе со 100 мкл пробеницида (100X) затем добавляли к 9.79 мл HBSS. Аналитический буфер (10 мл) получали путем добавления 2 мл буфера FluxOR (5X), не содержащего хлорида, 100 мкл пробеницида (100X) и 0.2 мл уабаина (13.77 мМ) к 7.7 мл деионизированной воды. Стимулирующий буфер состоял из 15 мМ Тl<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.75 мМ К<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в буфере FluxOR, не содержащем хлорида (разведенном до 1X с использованием деионизированной воды). Конечная концентрация Тl<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и К<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в аналитическом планшете составляла 3 мМ и 0.15 мМ соответственно. Посев и индукция клеток: стабильная клеточная линия CHO T-Rex hROMK (человеческий Kir1.1) поддерживалась в средах Ham's F12, дополненных 10% FBS, 1% пенициллина-стрептомицина, 500 мкг/мл зеоцина и 10 мкг/мл бластицидина

при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>. За один день до эксперимента клетки диссоциировали путем инкубации с раствором Версена (15040-066, Life Technologies) в течение 10 минут при 37°C с последующим добавлением ростовой среды. Клеточную суспензию центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 мин. После слива надосадочной жидкости клетки ресуспендировали в свежей ростовой среде, и определяли концентрацию клеток с использованием гемоцитометра. Затем к клеточной суспензии добавляли 0.5 мкг/мл доксициклина для индуцирования экспрессии hROMK канала, и 50 мкл (10,000 клеток/лунка) клеточной суспензии добавляли в каждую лунку покрытого поли-D-лизином 384-луночного черного планшета с оптически прозрачным дном (6007718, Perkin Elmer). Аналитический планшет выдерживали при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>.

Протокол анализа: в день эксперимента среду удаляли и добавляли загрузочный буфер (30 мкл/лунка) в аналитический планшет. Клетки инкубировали в загрузочном буфере в течение 30 мин при 37°C. Загрузочный буфер затем заменяли аналитическим буфером (30 мкл/лунка) с последующим добавлением исследуемых или контрольных соединений. Клетки инкубировали с соединениями в течение 30 мин и планшет затем устанавливали на FlexStation (Molecular Devices) для считывания данных флуоресценции с длиной волны возбуждения и испускания при 488 и 525 нм соответственно. Каждую лунку считывали в течение 90 с с интервалом в 2 с и добавляли стимулирующий буфер после 20 с базовой записи. Конечная концентрация DMSO в аналитическом планшете составляла либо 0.5, либо 1%. Положительные и отрицательные контроли определяли путем добавления DMSO или 3 мкМ стандартного ингибитора ROMK, соответственно, в лунки вместо тестируемого соединения.

Анализ данных: значение тангенса угла наклона (в течение 15 с) увеличения флуоресценции после добавления стимулирующего буфера было экспортировано из SoftMax Pro в заказное программное обеспечение, где оно было преобразовано в % ингибирования. Кривую концентрация-эффект, построенную по 10 точкам, применяли для оценки значения IC<sub>50</sub> тестируемых соединений. Данные в табл. 3 представлены с двумя значимыми цифрами.

Таблица 3

Пример No.	hROMK транспорт Th+ IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример No.	hROMK транспорт Th+ IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример No.	hROMK транспорт Th+ IC <sub>50</sub> (нМ)
1-I	54	2	960	3-II	1600
1-II	460	3-I	740	4	29



5	790	24	820	43-II	640
6	120	26	270	44-I	2100
7	200	27	200	45-I	4700
8-I	28	28-I	120	46	1500
8-II	83	28-II	310	47	1900
9-I	3000	29-I	3000	48	600
9-II	1800	29-II	2100	49	1800
10	4600	30	810	50	700
11	1200	31	1500	51-I	495
12-I	38	32-I	50	52-I	1242
12-II	410	32-II	83	53-I	135
13	750	33-I	490	54-I	217
14	320	33-II	1800	55-I	1495
15	21	34	300	56-I	44
16-I	380	35-I	800	57-I	830
16-II	380	35-II	4900	57-II	679
17-I	340	36-I	180	58-I	62
17-II	850	37	4900	59-I	224
18-II	580	38	1900	60-I	30
19-I	460	39	550	61-I	568
19-II	1900	40	3400	62-I	1030
20	1500	41-I	60	63-I	1241
21	3200	41-II	1200	64-I	381
22-I	1000	42-I	70	65-I	31
22-II	700	42-II	210	65-II	376
23	1100	43-I	180	66-I	362
67-I		157	68-I	29	

#### Описание проведения анализа пэтч-кламп ROMK

Условия культивирования клеток: клетки выдерживали в условиях, аналогичных условиям для анализа транспорта таллия. Экспрессию hROMK канала индуцировали добавлением 0.6 мкг/мл доксициклина за 16-24 ч до экспериментов. В день эксперимента клетки диссоциировали с использованием раствора Версена, ресуспендировали в ростовой среде и помещали на покровные стекла за 15 мин до использования.

Электрофизиология:

покровное стекло с клетками помещалось в экспериментальную камеру, перфузируемую промывающим раствором, состоящим из (в mM): 135 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 5 глюкозы (pH 7.4). Для образования гигаомного контакта использовали пэтч-пипетки с сопротивлением между 2-5 МОм при заполнении раствором, содержащим (в mM): 135 KCl, 1 EGTA, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 2 Na<sub>2</sub>ATP (pH 7.3). Потенциал клеток фиксировали при -75 мВ в конфигурации "целая клетка" с использованием усилителя Axopatch 200b или Multiclamp 700b (Molecular Devices), управляемого программным обеспечением pClamp (Molecular Devices). Ток регистрировался путем применения перепада напряжения до -120 мВ каждые 10 с. Для каждого соединения применяли последовательно 4-6 концентраций в течение 3-8 мин, начиная с самой низкой концентрации. В конце эксперимента клетки были перфузированы промывающим раствором, содержащим 2 mM Ba<sup>2+</sup> для изоляции вклада тока hROMK.

Анализ данных: значения исходного тока (5 протоколов каждого для контроля, различной концентрации соединения и групп, обработанных Ba<sup>2+</sup>) были экспортированы из Clampfit в Microsoft Excel, где ток, оставшийся после применения Ba<sup>2+</sup>, был вычтен из исходного тока для получения удельного тока hROMK. Эти значения тока hROMK (в среднем по 5 протоколов для каждой группы) затем были импортированы в изготовленный на заказ шаблон для построения кривой концентрация-эффект, которая затем была описана четырехпараметрическим уравнением для вычисления значения IC<sub>50</sub> тестируемого соединения.

Данные в табл. 4 представлены с двумя значимыми цифрами.

Таблица 4

Номер Примера	hROMK EP IC <sub>50</sub> (нМ)
4	31
41-I	23
42-I	34
53-I	87
56-I	12
58-I	13
68-I	23

#### Описание проведения анализа пэтч-кламп hERG

Электрофизиологический анализ hERG. Экспериментальные соединения оценивали на активность hERG на клетках HEK 293, стабильно экспрессирующих hERG-каналы, с использованием метода пэтч-кламп. Покровные стекла, покрытые hERG экспрессирующими клетками, помещали в экспериментальную камеру и перфузировали раствором, состоящим из (в мМ): 140 NaCl, 4 KCl, 1.8 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 глюкозы, 10 HEPES (pH 7.4, NaOH) при комнатной температуре. Боросиликатные пэтч-пипетки имели сопротивление кончиков 2-4 МОм при заполнении внутренним раствором, содержащим: 130 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 1 CaCl<sub>2</sub>, 10 EGTA, 10 HEPES, 5 АТР-К<sub>2</sub> (pH 7.2, KOH). Потенциал клеток фиксировали при -80 мВ в конфигурации "целая клетка", используя пэтч-кламп усилитель Axopatch 200B (Axon Instruments, Union City, CA), управляемый программным обеспечением pClamp (Axon Instruments). При образовании гигаомного контакта для записи следовых токов циклически (0.05 Гц) применялся следующий протокол напряжения: шаг деполяризации от -80 до +20 мВ в течение 2 с, за которым следовал шаг гиперполяризации до -65 мВ (3 с), чтобы вызвать следовые токи. Соединения применяли после стабилизации следового тока. Сначала следовые токи регистрировались в присутствии только внеклеточного раствора (контроль), а затем во внеклеточном растворе, содержащем возрастающие концентрации соединения. Каждую концентрацию соединения применяли в течение 2-5 мин. Процентное ингибирование при каждой концентрации рассчитывали как уменьшение пикового следового тока относительно пикового следового тока, регистрируемого в присутствии контрольного раствора. Анализ данных выполнялся в изготвленном на заказ шаблоне. Процент ингибирования при различных концентрациях изображали графически для построения кривой концентрация-эффект, которая затем была описана четырехпараметрическим уравнением для вычисления значения hERG IC<sub>50</sub>.

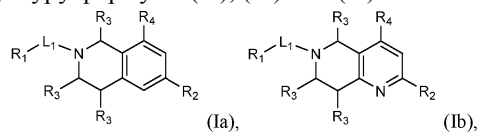
Более низкое значение % ингибирования hERG указывает на меньшее ингибирование тока hERG.

Таблица 5

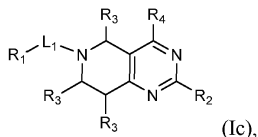
Пример No.	hERG EP IC <sub>50</sub> (% ингибирования при 1 мкМ)	Пример No.	hERG EP IC <sub>50</sub> (% ингибирования при 1 мкМ)
1-I	78%@1 мкМ		65%@3 мкМ, 82%@10 мкМ
4	94%@1 мкМ		
8-I	98%@1 мкМ	58-I	9%@1 мкМ, 20%@3 мкМ, 42%@10 мкМ
16-I	25%@1 мкМ		
28-I	91%@1 мкМ	59-I	13%@1 мкМ, 27%@3 мкМ, 51%@10 мкМ
32-I	100%@1 мкМ	60-I	92%@1 мкМ
32-II	97%@1 мкМ	65-I	56%@1 мкМ
36-I	12%@1 мкМ		6%@1 мкМ, 14%@3 мкМ, 30%@10 мкМ
41-I	11%@1 мкМ	66-I	
42-I	41%@1 мкМ		22%@1 мкМ, 54%@3 мкМ, 86%@10 мкМ
43-I	16%@1 мкМ		
53-I	13%@1 мкМ, 34%@3 мкМ		
54-I	32%@1 мкМ		
56-I	35%@1 мкМ		

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (Ia), (Ib) или (Ic)

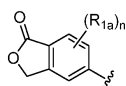


или

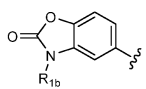


или его соль, где

$R_1$  представляет собой



или



каждый  $R_{1a}$  независимо выбран из F, Cl,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ фторалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$R_{1b}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

n равен 0, 1, 2 или 3;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_2OH)-$  или  $-CH(OH)CH_2-$ ;

$R_2$  представляет собой  $R_{2a}$  или  $-L_2-R_{2b}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$ ;

$R_{2a}$  представляет собой связанный с азотом гетероарил, выбранный из бензо[d]имидазолила, индазолила, индолила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразоло[3,4-c]пиридинила, пиразоло[4,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-c]пиридинила и пирроло[3,2-b]пиридинила, где каждый указанный гетероарил замещен от нуля до 4  $R_d$ ;

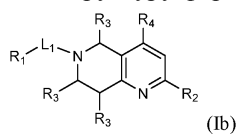
$R_{2b}$  представляет собой фенил или связанный с углеродом гетероарил, выбранный из пиридинила, пиримидинила, изобензофуранонила, бензо[d]оксазолонила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила, где каждый указанный фенил и указанный гетероарил замещен от нуля до 4  $R_d$ ;

каждый  $R_d$  независимо представляет собой F, Cl,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ;

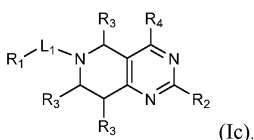
$R_3$  представляет собой H и

$R_4$  представляет собой H.

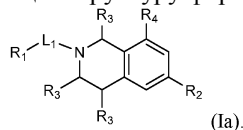
2. Соединение по п.1 или его соль, имеющее структуру формулы (Ib) или (Ic)



или



3. Соединение по п.1 или его соль, имеющее структуру формулы (Ia)



4. Соединение по пп.1-3 или его соль, где  $R_2$  представляет собой  $R_{2a}$ .

5. Соединение по пп.1-3 или его соль, где  $R_2$  представляет собой  $-L_2-R_{2b}$ .

6. Соединение по пп.1-3 или его соль, где

$R_{2a}$  представляет собой связанный с азотом гетероарил, выбранный из бензо[d]имидазолила, индазолила, индолила, пиразоло[3,4-b]пиридинила, пиразоло[3,4-c]пиридинила, пиразоло[4,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-b]пиридинила, пирроло[2,3-c]пиридинила и пирроло[3,2-b]пиридинила, где каждый указан-

ный гетероарил замещен от нуля до 1 заместителем, выбранным из -CN;

R<sub>2b</sub> представляет собой фенил или связанный с углеродом гетероарил, выбранный из пиридинила, пиримидинила, изобензофуранонила, бензо[d]оксазолонила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила, где каждый указанный фенил и указанный гетероарил замещен от нуля до 2 заместителями, независимо выбранными из F, -CN и -CH<sub>3</sub>.

7. Соединение или его соль, где указанное соединение представляет собой

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-4-карбонитрил;

2-фтор-5-((6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-4-карбонитрил;

2-фтор-4-((2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил;

4-метил-5-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)метил)изобензофуран-1(3H)-он;

2-фтор-4-((2-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензонитрил;

2-фтор-4-((6-(2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-ил)амино)бензонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-1-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-карбонитрил;

2-фтор-4-(((2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)метил)бензонитрил;

1-(6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-5-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-4-карбонитрил;

1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индазол-5-карбонитрил;

3-метил-5-((2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

5-((6-((1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)амино)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)изобензофуран-1(3H)-он;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-5-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-5-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-4-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;

1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-4-карбонитрил;

1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-5-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-4-карбонитрил;

1-(6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-3-карбонитрил;

1-(2-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1Н-индол-4-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1Н-индол-6-карбонитрил;

2-фтор-4-((6-((4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил;

2-фтор-4-((6-(2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил;

2-фтор-4-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил;



5-(1-гидрокси-2-(2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)этил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;

5-(1-гидрокси-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)этил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-индазол-3-карбонитрил;

5-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)никотинитрил;

5-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он;

5-(2-(2-((5-(1H-тетразол-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;

6-((6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксиникотинитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)индолин-4-карбонитрил;

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)индолин-4-карбонитрил;

5-(2-(2-(1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он;

5-(2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он или

1-(6-(2-гидрокси-2-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил.

8. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистого заболевания, содержащая одно или более соединений по пп.1-7 или их соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

9. Применение соединения по пп.1-7 для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

10. Применение по п.9, где указанное заболевание выбрано из гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности, послеоперационной объемной перегрузки, идиопатического отека, нефротического синдрома и острой почечной недостаточности.

11. Применение по п.10, где сердечная недостаточность представляет собой систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность или острую декомпенсированную сердечную недостаточность.

12. Применение по п.10, где гипертензия представляет собой легочную гипертензию или легочную артериальную гипертензию.

13. Применение соединения по любому из пп.1-7 для изготовления лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

14. Применение соединения по любому из пп.1-7 для стимулирования диуреза или натрийуреза.

