

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091846 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.01

(22) Дата подачи заявки
2019.02.27

(51) Int. Cl. C07D 217/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ С АКТИВНОСТЬЮ, ИНДУЦИРУЮЩЕЙ ФЕРРОПТОЗ, И СПОСОБЫ
ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/636,614

(32) 2018.02.28

(33) US

(86) PCT/US2019/019854

(87) WO 2019/168999 2019.09.06

(71) Заявитель:
ФЕРРО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Цзян Чунь, Чэнь Жуйхун, Пандей
Анджали, Калита Бисваджит,
Дураисвами Атхисаямани Джеярадж
(US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям с ферроптоз-индуцирующей активностью, способу лечения субъекта с раком с помощью указанных соединений и комбинированным способам лечения со вторым терапевтическим агентом.

A1

202091846

202091846

A1

СОЕДИНЕНИЯ С АКТИВНОСТЬЮ, ИНДУЦИРУЮЩЕЙ ФЕРРОПТОЗ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 В данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с § 119 (е) раздела 35 Кодекса законов США по предварительной заявке США № 62/636614, поданной 28 февраля 2018 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Лучевая и медикаментозная терапия представляют собой два наиболее распространенных вида лечения рака. В некоторых видах лучевой терапии используются сфокусированные пучки фотонных высокой энергии для уничтожения раковых клеток. Фотонное излучение включает рентгеновские лучи и гамма-лучи. Лучевая терапия может также использовать излучение частиц, которое включает пучки электронов, протонов и нейтронов. Излучение можно использовать в качестве лечебной терапии для ряда раковых заболеваний или использовать в сочетании с другими видами лечения, например, перед операцией или химиотерапией, чтобы уменьшить исходную опухолевую нагрузку и уничтожить любые оставшиеся раковые клетки после такой терапии. Лучевая терапия работает путем повреждения ДНК раковых клеток за счет прямой или косвенной ионизации атомов, составляющих цепочку ДНК. Непрямая ионизация происходит за счет образования активных форм кислорода (АФК), в частности гидроксильных радикалов, которые затем повреждают ДНК. Однако механизмы, с помощью которых повреждение ДНК в конечном итоге приводит к гибели клеток, по-видимому, сложны и осуществляются через множество клеточных сигнальных путей, которые регулируют различные процессы гибели клеток. Эти процессы включают апоптоз, митотическую катастрофу, некроз, старение и аутофагию. Сообщалось, что различные гены и внутриклеточные пути участвуют в различных типах вызванной излучением гибели клеток. Апоптоз связан с клеточными компонентами ATM, p53, Вах, цитохромом с и каспазами, тогда как митотическая катастрофа, по-видимому, затрагивает клеточные компоненты p53, каспазу и цитохром с. Некроз связан с ФНО (альфа), PAR, JNK и каспазами, тогда как старение связано, среди прочего, с клеточными компонентами MYC, INK4A, ARF, p53 и p21. В аутофагии могут участвовать молекулы клетки PI3K, Akt и mTOR.

30 Химиотерапия может воздействовать на различные компоненты клеточного аппарата и может иметь синергетический терапевтический эффект при использовании в сочетании с лучевой терапией. Химиотерапия может быть неспецифической, гормональной или направленной. Неспецифические химиотерапевтические агенты обычно представляют собой цитотоксические агенты, которые, как правило, влияют на деление клеток, и включают, среди прочего, такие классы агентов, как алкилирующие агенты, антиметаболиты, антимикротрубочковые агенты, ингибиторы топоизомеразы, цитотоксические антибиотики и координационные комплексы на основе платины. Гормональная терапия рака используется для лечения гормонально-чувствительных раковых заболеваний (например, рака предстательной железы и рака молочной железы) путем воздействия на эндокринную систему с использованием определенных гормонов

или лекарственных средств, которые подавляют выработку или активность таких гормонов (антагонистов гормонов). Гормональные химиотерапевтические агенты включают, среди прочего, ингибиторы ароматазы, аналоги GnRH, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, антиандрогены, эстрогены и прогестогены. В прицельной химиотерапии сделана попытка

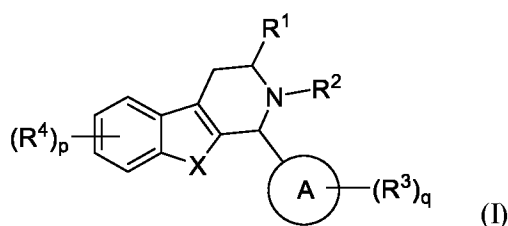
5 преодолеть недифференцированное уничтожение доброкачественных клеток традиционными цитотоксическими химиотерапевтическими агентами, путем воздействия на конкретные клеточные мишени. Типы агентов для прицельной химиотерапии включают агенты против ангиогенеза, агенты, индуцирующие апоптоз, агенты дифференцировки и ингибиторы передачи сигнала. В некоторых формах прицельной терапии используются традиционные неспецифические

10 цитотоксические агенты, но включенные в состав для специфической доставки в раковые клетки или доставляемые таким образом, чтобы локализовать лекарственное средство в месте опухоли. Однако большая часть химиотерапевтических агентов, неспецифических или прицельных, в конечном итоге включает процессы гибели клеток, которые также вовлечены в индуцированное излучением уничтожение раковых клеток. Необходимы другие химиотерапевтические агенты,

15 которые косвенно или прямо вызывают уничтожение раковых клеток.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к соединениям, обладающим активностью, индуцирующей ферроптоз, и способам использования соединений для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлено соединение формулы (I):



20 или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой C_4 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

X представляет собой NR^5 , O или S;

p равен 0, 1, 2 или 3;

25 q равен 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-CN$, $-OH$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)R^6$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-S(O)R^8$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OH , $-C_1$ - C_6 алкил- OR^8 или $-Si(R^{15})_3$;

R^2 представляет собой $-C(O)R^9$;

30 каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-SF_5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$, $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 -

C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -

5 C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил из R³ независимо необязательно замещен одним-тремя R¹⁰;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -

10 OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил,

15 гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил,

гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый R⁶ независимо дополнительно замещен одним-тремя R¹¹;

R⁵ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

20 каждый R⁶ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый R⁶ независимо дополнительно замещен одним-тремя R¹¹;

25 каждый R⁷ независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, -C₁-C₆алкилгетероарил, -C₂-C₆алкенилгетероарил, или два R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл; причем каждый R⁷ или кольцо, образованное таким образом, независимо дополнительно замещены одним-тремя R¹¹;

каждый R⁸ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероцикл, -C₂-C₆алкенилгетероцикл, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, -C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый R⁸ независимо дополнительно замещен одним-тремя R¹¹;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃алкенил, -C₂-C₃галогеналкенил, C₂алкинил или -CH₂OS(O)₂-фенил, причем C₁-C₂галогеналкил и -C₂-C₃галогеналкенил

необязательно замещены одним или двумя $-CH_3$, а C_2 алкинил и фенил необязательно замещены одним $-CH_3$;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил из R^{10} необязательно независимо замещен одним-тремя R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил; каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил; и каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкиларил, $-C_2$ - C_6 алкениларил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероарил и $-C_2$ - C_6 алкенилгетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения применяют в способе ингибирования GPX4 в клетке, включающем приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе, для ингибирования GPX4 в клетке. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка представляет собой раковую клетку.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения применяют в способе лечения рака у субъекта, включающем введение субъекту, страдающему раком, терапевтически эффективного количества соединений, индуцирующих ферроптоз. Различные раковые заболевания для лечения с помощью соединений включают, но не ограничиваются ими, рак надпочечников, рак анального канала, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, рак костей, глиомы, астроцитому, нейробластому, рак груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак головы и шеи, рак кишечника, рак печени, рак легких, рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак почек, рак предстательной железы, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища, саркому и карциному мягких тканей. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения применяют для лечения рака поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения рака у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой почечно-клеточную карциному (ПКР), рак поджелудочной железы, рак легких, рак груди или рак предстательной железы. В некоторых

вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения почечно-клеточной карциномы (ПКР) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения рака поджелудочной железы у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения рака легких у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения рака груди у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения рака предстательной железы у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения злокачественной солидной опухоли у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения злокачественная солидная опухоль представляет собой саркому, карциному или лимфому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак для лечения представляет собой гемобластоз, например острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), лимфому (например, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), волосисто-клеточный хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) и множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения применяют для лечения рака, устойчивого к или ранее подвергавшегося лечению химиотерапевтическим агентом или ионизирующим излучением. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак для лечения определен как имеющий или идентифицирован как имеющий устойчивость к химиотерапевтическому агенту или ионизирующему излучению. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, выбранный для лечения агентом, вызывающим ферроптоз, идентифицирован как ранее пролеченный химиотерапевтическим агентом или ионизирующим излучением. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, выбранный для лечения, ранее подвергали лечению или он является устойчивым к химиотерапевтическому агенту, выбранному из алкилирующих агентов, антибиотиков, антиметаболических агентов (например, антагонистов фолатов, аналогов пурина, аналогов пиримидина и т. д.), агентов, ингибирующих топоизомеразу, антимикротрубочковых агентов, ингибиторов ароматазы, антиангиогенных агентов, агентов, индуцирующих дифференцировку, агентов, вызывающих остановку роста клеток, агентов, индуцирующих апоптоз, цитотоксических агентов, биологических агентов

(например, моноклональных антител), ингибиторов киназ и ингибиторов факторов роста и их рецепторов. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, выбранный для лечения, ранее лечили ионизирующим излучением, или он устойчив к нему.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, выбранный для лечения соединениями, определен как обладающий или идентифицирован как обладающий активирующей или онкогенной активностью RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная активность RAS представляет собой активирующие или онкогенные мутации RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная активность RAS представляет собой активирующую или активирующую активность
10 K-RAS, в частности активирующую или онкогенную мутацию K-RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная активность RAS представляет собой активирующую или активирующую активность N-RAS, в частности активирующую или онкогенную мутацию N-RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная активность RAS представляет собой активирующую или активирующую
15 активность H-RAS, в частности активирующую или онкогенную мутацию H-RAS.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения применяют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, таким как агенты на основе платины, алкилирующие агенты, антибиотики, антиметаболические агенты (например, антагонисты фолатов, аналоги пурина, аналоги пиримидина и т.д.), агенты, ингибирующие топоизомеразу I, агенты, ингибирующие
20 топоизомеразу II, антимицротрубчаточковые агенты, ингибиторы ароматазы, антиангиогенные агенты, агенты, индуцирующие дифференцировку, агенты, индуцирующие остановку роста клеток, агенты, индуцирующие апоптоз, цитотоксические агенты, агенты, влияющие на биоэнергетику клеток, биологические агенты, например, моноклональные антитела, ингибиторы киназ и ингибиторы факторов роста и их рецепторов.

25 В некоторых вариантах осуществления комбинированного лечения второй терапевтический агент можно вводить до, одновременно или после введения соединений по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение и второй терапевтический агент могут быть представлены в виде единой композиции, где это необходимо для простоты введения и улучшения соблюдения режима комбинированного лечения. В
30 некоторых вариантах осуществления изобретения соединение в комбинации со вторым терапевтическим агентом применяют для лечения рака, устойчивого к или ранее подвергавшегося лечению химиотерапевтическим агентом или ионизирующим излучением, как дополнительно описано в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

35 При использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя эквиваленты во множественном числе, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, упоминание «белка» включает более одного белка, а упоминание «соединения» относится к более чем одному соединению.

Кроме того, использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Аналогичным образом, «содержать», «содержит», «содержащий», «включать», «включает» и «включающий» взаимозаменяемы и не предназначены для ограничения.

Также следует понимать, что если в описании различных вариантов осуществления используется термин «содержащий», специалисты в данной области техники поймут, что в некоторых конкретных случаях вариант осуществления может быть альтернативно описан с использованием фраз «состоящий по существу из» или «состоящий из».

Следует понимать, что как предшествующее общее описание, включая графические материалы, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают данное раскрытие. Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для целей структурирования и не должны рассматриваться как ограничение описываемого объекта изобретения.

1. Определения

В отношении данного раскрытия, технические и научные термины, используемые в описаниях в данном документе, будут иметь значения, обычно понимаемые специалистом в данной области техники, если специально не определено иное. Соответственно, предполагается, что следующие термины имеют значения, описанные ниже.

«Ферроптоз» относится к форме гибели клеток, понимаемой в данной области как включающая образование активных форм кислорода, опосредованное железом, и характеризующаяся отчасти перекисным окислением липидов.

«Агент, индуцирующий ферроптоз» или «активатор ферроптоза» относятся к агенту, который индуцирует, стимулирует или активирует ферроптоз.

«K-RAS» относится к гомологу онкогена вируса саркомы крыс Кирстен, малой ГТФазе и члену семейства белков RAS, участвующих в передаче сигнала. Иллюстративные последовательности нуклеиновой кислоты и белка K-RAS человека представлены в GenBank, № M54968.1 и AAB414942.1, соответственно. «K-RAS», при использовании в данном документе, охватывает варианты, включая ортологи и межвидовые гомологи, белка K-RAS человека.

«Мутантный полипептид K-RAS», «мутантный белок K-RAS» и «мутантный K-RAS» используются взаимозаменяемо и относятся к полипептиду K-RAS, содержащему по крайней мере одну мутацию в K-RAS по сравнению с соответствующей последовательностью K-RAS дикого типа. Определенные иллюстративные мутантные полипептиды K-RAS включают, но не ограничиваются ими, аллельные варианты, варианты сплайсинга, производные варианты, варианты с заменами, варианты с делециями, варианты со вставками и полипептиды слияния.

«N-RAS» относится к гомологу RAS онкогена вируса нейробластомы (V-RAS), малой ГТФазе и члену семейства белков RAS, участвующих в передаче сигнала. Иллюстративные последовательности нуклеиновой кислоты и белка N-RAS человека представлены в NCBI под номером доступа NP_002515 и в GenBank под номером доступа X02751, соответственно. «N-

RAS», при использовании в данном документе, охватывает варианты, включая ортологи и межвидовые гомологи, белка N-RAS человека.

«Мутантный полипептид N-RAS», «мутантный белок N-RAS» и «мутантный N-RAS» используются взаимозаменяемо и относятся к полипептиду N-RAS, содержащему по меньшей мере одну мутацию в N-RAS по сравнению с соответствующей последовательностью N-RAS дикого типа. Определенные иллюстративные мутантные полипептиды N-RAS включают, но не ограничиваются ими, аллельные варианты, варианты сплайсинга, производные варианты, варианты с заменами, варианты с делециями, варианты со вставками и полипептиды слияния.

«H-RAS» относится к гомологу вирусного онкогена саркомы крыс Харви, малой ГТФазе и члену семейства белков RAS, участвующих в передаче сигнала. Иллюстративные последовательности нуклеиновой кислоты и белка H-RAS человека представлены в NCBI под номером доступа P01112 и в GenBank под номером доступа NM_176795, соответственно. «H-RAS», при использовании в данном документе, охватывает варианты, включая ортологи и межвидовые гомологи, белка H-RAS человека.

«Мутантный полипептид H-RAS», «мутантный белок H-RAS» и «мутантный H-RAS» используются взаимозаменяемо и относятся к полипептиду H-RAS, содержащему по меньшей мере одну мутацию в H-RAS по сравнению с соответствующей последовательностью H-RAS дикого типа. Определенные иллюстративные мутантные полипептиды H-RAS включают, но не ограничиваются ими, аллельные варианты, варианты сплайсинга, производные варианты, варианты с заменами, варианты с делециями, варианты со вставками и полипептиды слияния.

«Активация K-RAS» относится к форме K-RAS которая имеет повышенную активность по сравнению с K-RAS дикого типа. Активация активности K-RAS может возникать вследствие мутации или в некоторых вариантах осуществления сверхэкспрессии белка K-RAS.

«Активация N-RAS» относится к форме N-RAS которая имеет повышенную активность по сравнению с N-RAS дикого типа. Активация активности N-RAS может возникать вследствие мутации или в некоторых вариантах осуществления сверхэкспрессии белка N-RAS.

«Активация H-RAS» относится к форме H-RAS которая имеет повышенную активность по сравнению с H-RAS дикого типа. Активация активности H-RAS может возникать вследствие мутации или в некоторых вариантах осуществления сверхэкспрессии белка H-RAS.

«Мутация» или «мутант» относится к аминокислотной или полинуклеотидной последовательности, которая была изменена путем замены, вставки и/или делеции. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутантная или вариантная последовательность может иметь повышенную, пониженную или практически сходную активность или свойства по сравнению с исходной последовательностью.

«Идентифицированный» или «определенный» относится к анализу, обнаружению или выполнению процесса для определения наличия или отсутствия одной или нескольких указанных характеристик.

«Дикий тип» или «встречающийся в природе» относится к форме, встречающейся в природе. Например, полипептидная или полинуклеотидная последовательность, встречающаяся в природе или дикого типа, представляет собой последовательность, присутствующую в организме, которая может быть выделена из природного источника и которая не была намеренно модифицирована при вмешательстве человека.

«Контроль», или «контрольный образец», или «контрольная группа» относится к образцу или группе, которые сравниваются с другим образцом или группой, причем обычно контрольный образец или группа являются такими же, как и сравниваемая группа, за исключением одного или более сравниваемых факторов.

«Выбор» относится к процессу определения того, что субъект получит агент для лечения появления патологического состояния. Выбор может быть основан на индивидуальной предрасположенности к определенному заболеванию или патологическому состоянию, например, из-за наличия определяющего клеточного, физиологического или экологического фактора или факторов. В некоторых вариантах осуществления изобретения выбор может быть основан на определении или идентификации того, будет ли этот субъект восприимчив к агенту, что оценивают, например, путем установления наличия биомаркера и/или целевого маркера лекарственного средства, который делает субъекта чувствительным, нечувствительным, восприимчивым или не восприимчивым к агенту или лечению.

«Биологический образец» относится к любому образцу, включающему биомолекулу, такую как белок, пептид, нуклеиновую кислоту, липид, углевод или их комбинацию, который получен из организма, в частности организма млекопитающего. Примеры млекопитающих включают людей; домашних и сельскохозяйственных животных, таких как кошки, собаки, лошади, крупный рогатый скот и свиньи; и лабораторных животных, таких как мыши, крысы и приматы. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта-человека в клинических условиях называют пациентом. Биологические образцы включают образцы тканей (например, срезы тканей и пункционные биопсии ткани), образцы клеток (например, цитологические мазки, такие как мазки Папаниколау или мазки крови или образцы клеток, полученные с помощью микродиссекции), или клеточные фракции, фрагменты или органеллы (например, полученные путем лизирования клеток и разделения их компонентов центрифугированием или иным способом). Другие примеры биологических образцов включают кровь, сыворотку, мочу, сперму, фекальные массы, спинномозговую жидкость, интерстициальную жидкость, слизь, слезы, пот, гной, биопсию ткани (например, полученную с помощью хирургической биопсии или пункционной биопсии), аспираты из сосков, молоко, влагалищное отделяемое, слюну, мазки (например, буккальные мазки) или любой материал, содержащий биомолекулы, полученные из первого биологического образца. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой «образец, не локализованный в клетках», такой как не локализованные в клетках или внеклеточные полинуклеотиды, а также не локализованные в клетках или внеклеточные белки. В некоторых вариантах осуществления изобретения

внеклеточная ДНК или вкДНК относится к внеклеточной ДНК, полученной из крови, особенно сыворотки.

При использовании в данном документе термин «субъект» относится к млекопитающему, например собаке, кошке, лошади или кролику. В некоторых вариантах осуществления

5 изобретения субъектом является примат, отличный от человека, например обезьяна, шимпанзе или горилла. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой человека, иногда называемого в данном документе пациентом.

«Лечащий» или «лечение» заболевания, расстройства или синдрома, при использовании в данном документе, включает (i) профилактику заболевания, расстройства или синдрома, возникающих у субъекта, т.е. вызывание того, что клинические симптомы заболевания, расстройства или симптома не развиваются у животного, которое может быть подвержено заболеванию, расстройству или синдрому или предрасположено к нему, но еще не испытывает или не проявляет симптомов заболевания, расстройства или синдрома; (ii) подавление заболевания, расстройства или синдрома, т.е. остановку его развития; и (iii) облегчение заболевания, расстройства или синдрома, т.е. вызывание регресса заболевания, расстройства или синдрома. Как известно в данной области техники, может потребоваться корректировка системной доставки в зависимости от локальной доставки, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона питания, времени введения, взаимодействия лекарственных средств и тяжести состояния, и это можно будет установить с помощью рутинных экспериментов специалистом в данной области техники, особенно с учетом руководства, содержащегося в данном раскрытии.

«Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, которое при введении животному (например, человеку) для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение обеспечивает терапевтическую пользу, такую как ослабление симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптома заболевания или патологического состояния, как описано в данном документе.

«Алкил» относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 20 атомов углерода (C_1-C_{20} или C_{1-20}), например, от 1 до 12 атомов углерода (C_1-C_{12} или C_{1-12}) или от 1 до 8 атомов углерода (C_1-C_8 или C_{1-8}). Иллюстративный «алкил» включает, но не ограничивается ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и втор-пентил и т.п.

«Алкенил» относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 20 атомов углерода (C_2-C_{20} или C_{2-20}), например от 2 до 12 атомов углерода (C_2-C_{12} или C_{2-12}) или от 2 до 8 атомов углерода (C_2-C_8 или C_{2-8}), имеющей по меньшей мере одну двойную связь. Иллюстративный «алкенил» включает, но не ограничивается ими, винилэтилен, аллил, изопронил, 1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-

бутенил, 2-этил-1-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил и 5-гексенил и т.п.

«Алкинил» относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода (C_2-C_{12} или C_{2-12}), например, от 2 до 8 атомов углерода (C_2-C_8 или C_{2-8}), имеющей по меньшей мере одну тройную связь. Иллюстративный «алкинил» включает этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил и т.п.

«Алкилен», «алкенилен» и «алкинилен» относятся к двухвалентному углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью соответствующего алкила, алкенила и алкинила, соответственно. «Алкилен», «алкенилен» и «алкинилен» могут быть необязательно замещены, например, алкилом, алкилокси, гидроксилем, карбонилем, карбоксилем, галогеном, нитро и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения «алкил», «алкенил» и «алкинил» могут представлять соответствующие «алкилен», «алкенилен» и «алкинилен», такие как, в качестве примера, но не ограничения, циклоалкилалкил-, гетероциклоалкилалкил-, арилалкил-, гетероарилалкил-, циклоалкилалкенил-, гетероциклоалкилалкенил-, арилалкенил-, гетероарилалкенил-, циклоалкилалкинил-, гетероциклоалкилалкинил-, арилалкинил-, гетероарилалкинил- и т.п., причем указанные циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группы присоединены как заместитель через соответствующую алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу.

«Алифатический» относится к органическому соединению, характеризующемуся замещенным или незамещенным, неразветвленным или разветвленным и/или циклическим расположением цепей составляющих его атомов углерода. Алифатические соединения не содержат ароматических колец как часть молекулярной структуры соединений. Алифатическое соединение может иметь 1-20 (C_1-C_{20} или C_{1-20}) атомов углерода, 1-12 (C_1-C_{12} или C_{1-12}) атомов углерода или 1-8 (C_1-C_8 или C_{1-8}) атомов углерода.

«Низший» в отношении заместителей относится к группе, содержащей от одного до шести атомов углерода.

«Алкилгалоген» или «галогеналкил» относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 20 атомов углерода (C_1-C_{20} или C_{1-20}), например от 1 до 12 атомов углерода (C_1-C_{12} или C_{1-12}) или от 1 до 8 атомов углерода (C_1-C_8 или C_{1-8}), причем один или более (например, от одного до трех или один) атомов водорода заменены галогеном (например, Cl, F и т.д.). В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкилгалоген» относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой один атом водорода заменен на галоген (например, Cl, F и т.д.). В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкилгалоген» относится к алкилхлориду.

«Алкенилгалоген» или «галогеналкенил» относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 20 атомов углерода (C_2-C_{20} или C_{2-20}).

20), например от 2 до 12 атомов углерода (C_2-C_{12} или C_{2-12}) или от 2 до 8 атомов углерода (C_2-C_8 или C_{2-8}), имеющей по меньшей мере одну двойную связь, причем один или более (например, от одного до трех или один) атомов водорода заменены на галоген (например, Cl, F и т.д.). В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкенилгалоген» относится к алкенильной группе, как определено в данном документе, в которой один атом водорода заменен галогеном (например, Cl, F и т.д.). В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкенилгалоген» относится к алкенилхлориду.

«Циклоалкил» относится к любой стабильной моноциклической или полициклической системе, которая состоит из атомов углерода, любое кольцо которых является насыщенным.

10 «Циклоалкенил» относится к любой стабильной моноциклической или полициклической системе, которая состоит из атомов углерода, при этом по меньшей мере одно ее кольцо является частично ненасыщенным. Примеры циклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бициклоалкилы и трициклоалкилы (например, адамантил).

15 «Гетероциклоалкил» или «гетероциклил» относится к замещенному или незамещенному 4-14-членному, моно- или полициклическому (например, бициклическому) неароматическому углеводородному кольцу, в котором от 1 до 3 атомов углерода заменены гетероатомом. Гетероатомы и/или гетероатомные группы, которые могут заменять атомы углерода, включают, но не ограничиваются ими, -O-, -S-, -S-O-, -NR⁴⁰-, -PH-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR⁴⁰-, -S(O)₂NR⁴⁰- и т.п., включая их комбинации, где каждый R⁴⁰ независимо представляет собой водород или низший алкил. Примеры включают тиазолидинил, тиadiaзолил, триазинил, морфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, 2,3-дигидрофуранил, дигидропиранил, гидантоинил, валеролактамыл, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, 25 тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения «гетероциклоалкил» или «гетероциклил» представляет собой замещенное или незамещенное 4-7-членное моноциклическое кольцо, в котором от 1 до 3 атомов углерода заменены гетероатомом, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения «гетероциклоалкил» или «гетероциклил» представляет собой замещенное или незамещенное 4-10, или 4-9, или 5-9, или 5-7, или 5-6-членное моно- или полициклическое (например, бициклическое) кольцо, в котором от 1 до 3 атомов углерода заменены гетероатомом, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда «гетероциклоалкил» или «гетероциклил» представляет собой замещенное или незамещенное бициклическое кольцо, одно кольцо может быть ароматическим при условии, что по меньшей мере одно кольцо не является ароматическим, независимо от точки присоединения к остальной части молекулы (например, индолинил, изоиндолинил и т.п.).

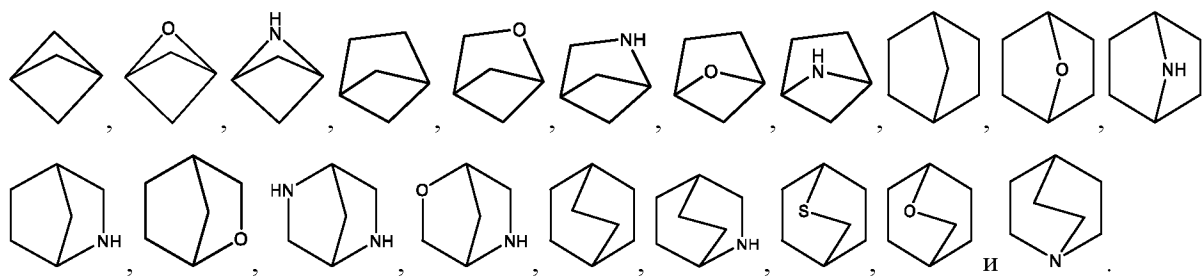
«Карбоцикл», «карбоциклил» и «карбоциклический», при использовании в данном документе, относятся к неароматическому насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором

каждый атом кольца представляет собой углерод. Кольцо может быть моноциклическим, бициклическим, трициклическим или даже с большим количеством колец. Таким образом, термины «карбоцикл», «карбоциклил» и «карбоциклический» охватывают конденсированные, мостиковые и спироциклические системы. Карбоциклическое кольцо предпочтительно содержит от 3 до 14 атомов, в том числе от 3 до 8 или от 5 до 7 атомов, например от 5 до 6 атомов.

«Арил» относится к 6-14-членному моно- или бикарбоциклическому кольцу, причем моноциклическое кольцо является ароматическим, а по меньшей мере одно из колец в бициклическом кольце является ароматическим. Если не указано иное, валентность группы может располагаться на любом атоме любого кольца в радикале, если это позволяют правила валентности. Примеры «арильных» групп включают фенил, нафтил, инденил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и тому подобное.

«Гетероарил» означает ароматическое гетероциклическое кольцо, включая моноциклические и полициклические (например, бициклические) кольцевые системы, в которых по меньшей мере один атом углерода одного или обоих колец заменен гетероатомом, независимо выбранным из азота, кислорода и серы, или по меньшей мере два атома углерода одного или обоих колец заменены гетероатомом, независимо выбранным из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил может представлять собой 5-6-членную моноциклическую или 7-11-членную бициклическую кольцевую систему. Примеры «гетероарильных» групп включают пирролил, пиазолил, имидазолил, пиазинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, тиенил, пиридил, пиримидил, бензотиазолил, пуринил, бензимидазолил, индолил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил и тому подобное.

«Мостиковая бициклическая» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, имеющей по меньшей мере один мостик. Согласно определению IUPAC, «мостик» представляет собой неразветвленную цепочку атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую два атома в голове моста, при этом «атом в голове моста» представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах осуществления изобретения мостиковая бициклическая группа содержит 5-12 кольцевых членов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Такие мостиковые бициклические группы включают указанные ниже группы, причем каждая группа присоединена к остальной части молекулы у любого замещаемого атома углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, как указано для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы необязательно замещен. Примеры мостиковых бициклических групп включают, но не ограничиваются:



«Конденсированное кольцо» относится к кольцевой системе с двумя или более кольцами, имеющими по меньшей мере одну общую связь и два общих атома. «Конденсированный арил» и «конденсированный гетероарил» относятся к кольцевым системам, содержащим по меньшей мере один арил и гетероарил, соответственно, которые имеют по меньшей мере одну общую связь и два общих атома с другим кольцом.

«Карбонил» относится к $-C(O)-$. Карбонильная группа может быть дополнительно замещена различными заместителями с образованием различных карбонильных групп, включая кислоты, галогенангидриды, альдегиды, амиды, сложные эфиры и кетоны. Например, $-C(O)R^{41}$, где R^{41} представляет собой алкил, называется алкилкарбонил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{41} выбран из необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

«Галоген» или «галогено» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

«Гидрокси» относится к $-OH$.

«Окси» относится к группе $-O-$, которая может иметь различные заместители для образования разных оксигрупп, включая простые и сложные эфиры. В некоторых вариантах осуществления изобретения оксигруппа представляет собой $-OR^{42}$, где R^{42} выбран из необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

«Ацил» относится к $-C(O)R^{43}$, где R^{43} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, как определено в данном документе. Примеры ацильных групп включают, но не ограничиваются ими, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил, бензоил, бензилкарбонил и тому подобное.

«Алкилокси» или «алкокси» относится к $-OR^{44}$, где R^{44} представляет собой необязательно замещенный алкил.

«Арилокси» относится к $-OR^{45}$, где R^{45} представляет собой необязательно замещенный арил.

«Карбокси» относится к $-COO^-$ или $COOM$, где M представляет собой H или противоион (например, катион, такой как Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и т.д.).

«Карбамоил» относится к $-C(O)NR^{46}R^{46}$, где каждый R^{46} независимо выбран из H или необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

«Циано» относится к $-CN$.

5 «Сложный эфир» относится к группе, такой как $-C(=O)OR^{47}$, альтернативно обозначенной как $-C(O)OR^{47}$, где R^{47} выбран из необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

«Тиол» относится к $-SH$.

10 «Сульфанил» относится к $-SR^{48}$, где R^{48} выбран из необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила. Например, $-SR^{48}$, где R^{48} представляет собой алкил, представляет собой алкилсульфанил.

15 «Сульфонил» относится к $-S(O)_2-$, который может иметь различные заместители для образования различных сульфонильных групп, включая сульфоновые кислоты, сульфонамиды, сложные эфиры сульфоновых кислот и сульфоны. Например, $-S(O)_2R^{49}$, где R^{49} представляет собой алкил, относится к алкилсульфонилю. В некоторых вариантах осуществления изобретения $-S(O)_2R^{49}$, R^{49} выбран из необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

20 «Сульфинил» относится к $-S(O)-$, который может иметь различные заместители для образования различных сульфинильных групп, включая сульфидные кислоты, сульфинамиды и сложные эфиры сульфидных кислот. Например, $-S(O)R^{50}$, где R^{50} представляет собой алкил, относится к алкилсульфинилю. В некоторых вариантах осуществления изобретения $-S(O)R^{50}$, R^{50} выбран из необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

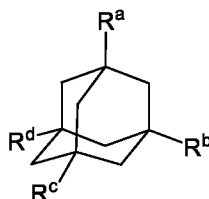
25 «Силил» относится к Si , который может иметь различные заместители, например – $SiR^{51}R^{51}R^{51}$, где каждый R^{51} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила. Как определено в данном документе, любая гетероциклоалкильная или гетероарильная группа, присутствующая в силильной группе, имеет от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.

30 «Амино» или «амин» относится к группе $-NR^{52}R^{52}$ или $-N^+R^{52}R^{52}R^{52}$, где каждый R^{52} независимо выбран из водорода и необязательно замещенного алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкилокси, арила, гетероарила, гетероарилалкила, ацила, алкилоксикарбонила, сульфанила, сульфинила, сульфонила и тому подобного. Примеры аминогрупп включают, но не ограничиваются ими, диметиламино, диэтиламино, триметиламмония, триэтиламмония, метилсульфониламино, фуранилоксисульфамино и тому подобного.

«Амид» относится к такой группе, как $-C(=O)NR^{53}R^{53}$, где каждый R^{53} независимо выбран из H и необязательно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила.

5 «Сульфонамид» относится к $-S(O)_2NR^{54}R^{54}$, где каждый R^{54} независимо выбран из H и необязательно замещенного алкила, гетероалкила, гетероарила, гетероцикла, алкенила, алкинила, арилалкила, гетероарилалкила, гетероциклилалкила, -алкиленкарбонила- или алкилен- $OC(O)-OR^{55}$, где R^{55} выбран из H, алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, алкенила, алкинила, арилалкила, гетероциклоалкила, гетероарилалкила, амина и сульфинила.

«Адамантил» относится к соединению структурной формулы:



10 где необязательные замены могут присутствовать в одном или более из R^a , R^b , R^c и R^d .

Адамантил включает замещенный адамантил, например 1- или 2-адамантил, замещенный одним или более заместителями, включая алкил, галоген, OH, NH₂ и алкокси. Примеры производных включают метиладамантан, галогенадамантан, гидроксиадамантан и аминоксадамантан (например, амантадин).

15 Термин «N-защитная группа», при использовании в данном документе, относится к тем группам, которые предназначены для защиты атома азота от нежелательных реакций во время процесса синтеза. Примеры N-защитных групп включают, но не ограничиваются ими, ацильные группы, такие как ацетил и трет-бутилацетил, пивалоил, алкоксикарбонильные группы, такие как метилоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил (Boc), арилоксикарбонильные группы, такие как бензилоксиметил (Cbz), флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), и ароильные группы, такие как бензоил. N-защитные группы описаны в *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition*, P. G. M. Wuts, ed., Wiley (2014).

25 «Необязательный» или «необязательно» относится к описанному событию или условию, которое может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или условие осуществляется, и случаи, когда событие или условие не осуществляется. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к алкильной группе, которая может быть или не быть замещенной, и что описание охватывает как замещенную алкильную группу, так и незамещенную алкильную группу.

30 «Замещенный», при использовании в данном документе, означает, что один или более атомов водорода группы заменены замещающим атомом или группой, обычно используемыми в фармацевтической химии. Каждый заместитель может совпадать или отличаться. Примеры подходящих заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, $-OR^{56}$ (например, гидроксил, алкилокси (например, метокси, этокси и пропокси), арилокси, гетероарилокси, арилалкилокси,

35

простой эфир, сложный эфир, карбамат и т.д.), гидроксикал, алкилоксикарбонил, алкилоксиалкилокси, пергалогеналкил, алкилоксиалкил, SR^{56} (например, тиол, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилалкилтио и т.д.), $S^+R^{56}_2$, $S(O)R^{56}$, SO_2R^{56} , $NR^{56}R^{57}$ (например, первичный амин (т.е. NH_2), вторичный амин, третичный амин, амид, карбамат, мочевины и т. д.), гидразид, галоген, нитрил, нитро, сульфид, сульфоксид, сульфон, сульфонамид, тиол, карбокси, альдегид, кето, карбоновую кислоту, сложный эфир, амид, имин и имид, включая их селено и тиопроизводные, причем каждый R^{56} и R^{57} независимо представляет собой алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из заместителей необязательно может быть дополнительно замещен. В вариантах осуществления, в которых функциональная группа с ароматическим углеродным кольцом замещена, количество таких замещений обычно будет составлять менее около 10 замещений, более предпочтительно от около 1 до 5, а предпочтительно около 1 или 2 замещений.

Подразумевается, что «фармацевтически приемлемая соль» включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, находящихся в соединениях, описанных в данном документе. Когда соединения, как описано в данном документе, содержат относительно кислотные функциональные группы, могут быть получены соли присоединения оснований путем приведения нейтральной формы таких соединений в контакт с достаточным количеством желаемого основания либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или подобные соли. Когда соединения, как описано в данном документе, содержат относительно кислотные функциональные группы, могут быть получены соли присоединения кислот путем приведения нейтральной формы таких соединений в контакт с достаточным количеством желаемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, фосфорная, частично нейтрализованные фосфорные кислоты, серная, частично нейтрализованная серная, йодистоводородная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, *p*-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и тому подобное. Также включены соли аминокислот, таких как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и тому подобное. Некоторые конкретные соединения по данному изобретению могут содержать как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed.,

Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) и Journal of Pharmaceutical Science, 66:2 (1977), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

«Фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к вспомогательному веществу, носителю или адъюванту, который можно вводить субъекту вместе с по меньшей мере одним терапевтическим агентом, и который не нарушает его фармакологическую активность и обычно является безопасным, нетоксичным и не является нежелательным с биологической или иной точки зрения при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества агента.

Также подразумевается, что любое соединение или структура, приведенные в данном документе, представляют немеченые формы, а также меченые изотопами формы соединений. Эти формы соединений также могут называться «изотопно обогащенными аналогами». Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные в данном документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Различные меченые изотопами соединения по данному изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченые изотопами соединения могут быть полезны в исследованиях метаболизма, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственных средств или субстратов в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов.

Термин «обогащенные изотопами аналоги» включает «дейтерированные аналоги» описанных в данном документе соединений, в которых один или более атомов водорода заменен/заменены дейтерием, таких как водород при атоме углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, полезны для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, например человеку. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируются способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

Меченые или замещенные дейтерием терапевтические соединения по данному изобретению могут обладать улучшенными свойствами DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственного средства), относящимися к распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение требований к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F , ^3H , ^{11}C , может

быть полезно для ПЭТ, ОФЭКТ или других визуализирующих исследований. Меченые изотопами соединения по данному изобретению и их пролекарства обычно могут быть получены путем проведения методик, раскрытых на схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, путем замены не меченого изотопами реагента на легко доступный изотопно-меченый реагент. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении, описанном в данном документе.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. В соединениях данного раскрытия подразумевается, что любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как «Н» или «водород», считается, что положение содержит водород в его естественном изотопном составе. Соответственно, в соединениях данного описания подразумевается, что любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), представляет дейтерий.

Некоторые соединения существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидовой кислоты. Независимо от того, какой таутомер показан, и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалист в данной области техники понимает, что соединения включают таутомеры как амида, так и имидовой кислоты. Таким образом, подразумевается, что соединения, содержащие амид, включают соответствующие таутомеры имидовой кислоты. Аналогично, подразумевается, что соединения, содержащие имидовую кислоту, включают соответствующие амидные таутомеры.

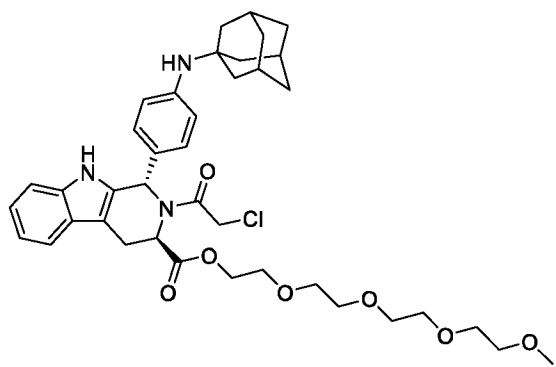
Соединения, как описано в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли включают асимметричный центр и, таким образом, могут давать энантимеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены в контексте абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Данное изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или могут быть разделены с использованием традиционных методов, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантимеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают *E*- и *Z*- геометрические изомеры.

«Стереизомер» относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но имеющих разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. В данном описании предусмотрены различные стереоизомеры и их смеси и включены «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга.

«Диастереомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга.

Относительные центры соединений, которые изображены в данном документе, обозначены графически с использованием стиля «толстой связи» (жирные или параллельные линии), а абсолютная стереохимия изображена с использованием клиновидных связей (жирные или параллельные линии).

«Пролекарства» означают любое соединение, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство согласно описанной в данном документе структуре *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства соединения, описанного в данном документе, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, описанном в данном документе, таким образом, что модификации могут быть расщеплены *in vivo* с высвобождением исходного соединения. Пролекарства включают описанные в данном документе соединения, в которых гидроксильная, амино-, карбоксильная или сульфгидрильная группа в описанном в данном документе соединении связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* для регенерации свободной гидроксильной, амино- или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, производные ацетата, формиата и бензоата), амиды, гуанидины, карбаматы (например, *N,N*-диметиламинокарбонил) функциональных гидроксильных групп в соединениях, описанных в данном документе, и тому подобное. Конкретные пролекарства могут включать, но не ограничиваются ими, соединения, представленные в данном документе, к которым добавлен фрагмент, увеличивающий растворимость. Например, соединение может быть модифицировано для присоединения группы полиэтиленгликоля (например, $-(OCH_2CH_2)_n-OH$, где n составляет от около 2 до около 6 или более) к подходящей функциональной группе (например, сложноэфирный, амидный, сульфонильный или сульфонамидный фрагмент) или вне ее на R^1 , R^3 или R^4 , как в Примере 189 (ниже):



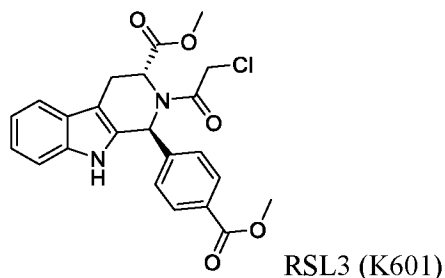
Получение, выбор и использование пролекарств обсуждается в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, каждый из которых включен в
5 данный документ посредством ссылки в полном объеме.

2. Соединения

Гибель клеток имеет решающее значение для нормального развития, гомеостаза и профилактики таких пролиферативных заболеваний, как рак (Fuchs and Steller, 2011, Cell 147(4):742-58; Thompson, C.V., 1995, Science. 1995 267(5203):1456-62). Запрограммированная
10 гибель клеток (PCD) может принимать различные формы, такие как апоптоз, митотическая катастрофа, некроз, старение и аутофагия. Хотя каждый из этих процессов в конечном итоге приводит к гибели клеток, пути и механизмы, по-видимому, являются уникальными как на молекулярном, так и на клеточном уровне.

Ферроптоз был идентифицирован как еще один клеточный путь, который может привести
15 к гибели клеток. Ферроптоз не демонстрирует классических признаков апоптоза, таких как высвобождение митохондриального цитохрома c, активация каспазы и фрагментация хроматина (Dolma et al., 2003, Cancer Cell, 2003, 3(3):285-96; Yagoda et al., 2007, Nature. 447(7146):864-8.; Yang and Stockwell, 2008, Chem Biol. 15(3):234-45). Ферроптоз, по-видимому, не чувствителен к ингибиторам протеаз каспаз, катепсина или кальпаина, RIPK1 (некростатин-1), циклофилина D
20 (циклоспорин А) или лизосомальной функции/аутофагии, которые вовлечены в формы апоптотической, некротической и аутофагической гибели клеток. Ферроптоз характеризуется повышенными уровнями внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) и предотвращается хелатированием железа или генетическим ингибированием клеточного поглощения железа. Добавление железа, но не ионов других двухвалентных переходных металлов, может усилить
25 ферроптоз. Клеточные компоненты, вовлеченные в и регулирующие ферроптоз, включают, среди прочего, цистеин-глутаматный антипортер (система X_c⁻), глутатионпероксидазу 4 (GPX4), p53 и карго-рецептор NCOA4. Инактивация или ингибирование некоторых из этих молекул, например системы X_c⁻ или GPX4, приводит к железозависимой гибели клеток (см., например, Gao et al., 2016, Cell Res. 26:1021-1032). Отличительной морфологической особенностью ферроптоза
30 является уменьшение размера митохондрий и увеличение плотности мембран. Предполагается, что предотвращение гибели клеток с помощью хелатирования железа является редким явлением, имеющим лишь ограниченное число инициирующих факторов, которые могут вызвать этот железозависимый механизм гибели клеток (см., например, Wolpaw et al., 2011, Proc Natl Acad Sci USA. 108(39):E771–E780). Это свидетельствует о том, что ферроптоз может не подвергаться
35 значительному давлению отбора для накопления мутаций, которые инактивируют другие пути клеточной смерти в раковых клетках, тем самым обеспечивая альтернативный путь для индукции клеточной гибели в раковых клетках, минуя мутации, которые инактивируют или ослабляют другие пути клеточной гибели.

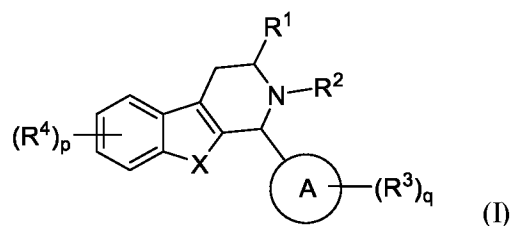
RSL3, соединение следующей структуры:



был идентифицирован при синтетическом летальном скрининге онкогенного RAS (Yang et al., 2008, *Chemistry & Biology* 15:234–245). Соединение RSL3, также обозначаемое в данном описании как K601, связывается с и инактивирует глутатионпероксидазы (GPX) в отличие от другого индуктора ферроптоза, эрастина, который инактивирует GPX4 за счет уменьшения количества глутатиона (Yang et al., 2014, 156(1–2):317–33). Соединение RSL3 проявляет свойства ингибирования роста против различных линий раковых клеток. Другие соединения, подобные RSL3, описаны в патентной публикации США US2010-0081654. Однако RSL3 может быстро гидролизываться в биологических условиях, и его плохие фармакокинетические свойства могут затруднять его использование в качестве терапевтического средства (см., например, Hangauer et al., 2017, *Nature* 551(7679):247–250). Кроме того, на основе анализа кристаллической структуры GPX4 предполагается, что фермент имеет круглую молекулярную поверхность без видимых карманов для лекарственных средств, и, хотя фермент имеет каталитический сайт, его активный центр считается недостаточным для размещения малых молекул. См., например, Sakamoto et al., 2016, *Biochem Biophys Res Commun.* 482(2):195–201.

Исследования показали, что липофильные антиоксиданты, такие как ферростатин, могут сохранять клетки от ферроптоза, вызванного ингибированием GPX4. Например, мезенхимальные клетки, нокаутные по GPX4, могут выжить в присутствии ферростатина, однако, когда поступление ферростатина прекращается, эти клетки подвергаются ферроптозу (см., например, Viswanathan et al., *Nature* 547:453–7, 2017). Соответственно, способность молекулы индуцировать ферроптотическую гибель раковых клеток и то, что такая способность предупреждается добавлением ферростатина, является четким указанием на то, что эта молекула является ингибитором GPX4. Ввиду вышеизложенного в настоящем изобретении предложены соединения с активностью ингибирования GPX4, а в некоторых вариантах осуществления изобретения – соединения, обладающие измененной или повышенной стабильностью (например, метаболической стабильностью) и/или повышенной активностью или другими характеристиками по сравнению с другими ингибиторами GPX4. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, являются селективными в отношении GPX4 по сравнению с другими GPX.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлено соединение формулы (I):



или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C₄-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

X представляет собой NR⁵, O или S;

5 р равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₁₀циклоалкил, -CN, -OH, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -NO₂, -OR⁸, -C₁-C₆алкил-OH, -C₁-C₆алкил-OR⁸ или -Si(R¹⁵)₃;

10 R² представляет собой -C(O)R⁹;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹²)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил из R³ независимо необязательно замещен одним-тремя R¹⁰;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил из R⁴ независимо необязательно замещен одним-тремя R¹⁰;

R⁵ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил, $-C_2$ - C_6 алкенил C_3 - C_{10} циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероциклил, $-C_2$ - C_6 алкенилгетероциклил, $-C_1$ - C_6 алкиларил, $-C_2$ - C_6 алкениларил, C_1 - C_6 алкилгетероарил или $-C_2$ - C_6 алкенилгетероарил; причем
5 каждый R^6 независимо дополнительно замещен одним-тремя R^{11} ;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, $-C_2$ - C_6 алкенил C_3 - C_6 циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероциклил, $-C_2$ - C_6 алкенилгетероциклил, $-C_1$ - C_6 алкиларил, $-C_2$ - C_6 алкениларил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероарил, $-C_2$ - C_6 алкенилгетероарил, или два R^7
10 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил; причем каждый R^7 или кольцо, образованное таким образом, независимо дополнительно замещены одним-тремя R^{11} ;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил, $-C_2$ - C_6 алкенил C_3 - C_{10} циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероциклил, $-C_2$ - C_6 алкенилгетероциклил, $-C_1$ - C_6 алкиларил, $-C_2$ - C_6 алкениларил, C_1 - C_6 алкилгетероарил или $-C_2$ - C_6 алкенилгетероарил; причем каждый R^8
15 независимо дополнительно замещен одним-тремя R^{11} ;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 алкенил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил, C_2 алкинил или $-CH_2OS(O)_2$ -фенил, причем C_1 - C_2 галогеналкил и $-C_2$ - C_3 галогеналкенил
20 необязательно замещены одним или двумя $-CH_3$, а C_2 алкинил и фенил необязательно замещены одним $-CH_3$;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил или
25 гетероарил, причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил из R^{10} необязательно независимо замещен одним-тремя R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил или
30 гетероарил;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил; и

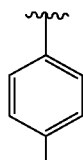
каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкиларил, $-C_2$ - C_6 алкениларил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероарил и $-C_2$ - C_6 алкенилгетероарил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, если X представляет собой NR^5 , то R^9 представляет собой C_2 алкинил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, если X представляет собой NR^5 , и R^9 представляет собой $-C_1-C_2$ галогеналкил, $-C_2-C_3$ алкенил, $-C_2-C_3$ галогеналкенил или $-CH_2OS(O)_2$ -фенил, причем C_1-C_2 галогеналкил и $-C_2-C_3$ галогеналкенил необязательно замещены одним или двумя $-CH_3$, а фенил необязательно замещен $-CH_3$, то R^1 отличен от $-C(O)OR^6$ и $-C(O)N(R^7)_2$.

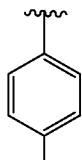
В некоторых вариантах осуществления изобретения, если X представляет собой NR^5 , то (i) R^9 представляет собой C_2 алкинил; или (ii) R^9 представляет собой $-C_1-C_2$ галогеналкил, $-C_2-C_3$ алкенил, $-C_2-C_3$ галогеналкенил или $-CH_2OS(O)_2$ -фенил, причем C_1-C_2 галогеналкил и $-C_2-C_3$ галогеналкенил необязательно замещены одним или двумя $-CH_3$, а фенил необязательно замещен $-CH_3$, и R^1 отличен от $-C(O)OR^6$ и $-C(O)N(R^7)_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$, R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $C(O)CH_2F$, q равен 1, p



равен 0, и кольцо A с R^3 представляет собой R^3 ; то (i) R^3 и R^6 одновременно не представляют собой $-NO_2$ и $-CH_3$, соответственно, и (ii) если R^6 представляет собой $-CH_3$, то R^3 отличен от H, галогена и $-NO_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$, R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $C(O)CH_2F$, q равен 1, p



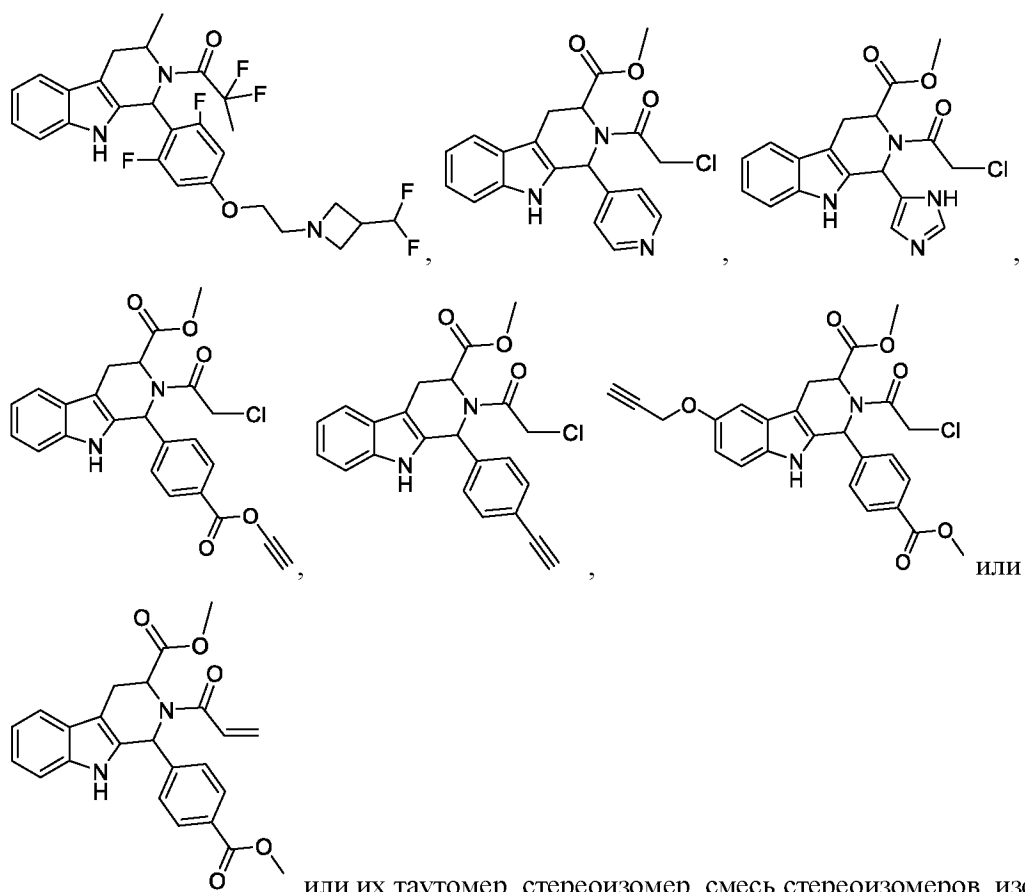
равен 0, кольцо A с R^3 представляет собой R^3 , и R^3 представляет собой $-C(O)OR^6$; то оба R^6 одновременно не представляют собой

- (i) $-CH_3$;
- (ii) $-CH_3$ и C_2-C_6 алкинил, соответственно; или
- (iii) $-CH_2CH_3$ и $-CH_3$, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)OCH_3$, R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$, q равен 1, p равен 0, и R^3 представляет собой H; то кольцо A отлично от фенила.

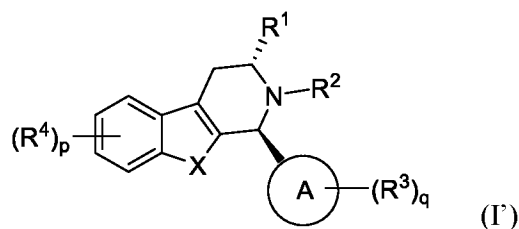
В некоторых вариантах осуществления изобретения, если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)_2$, причем R^7 представляют собой H, R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$, q равен 0 или 1, p равен 0, и кольцо A представляет собой фенил; то q не равен 0, или если q равен 1, R^3 отличен от галогена.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение не представляет собой:



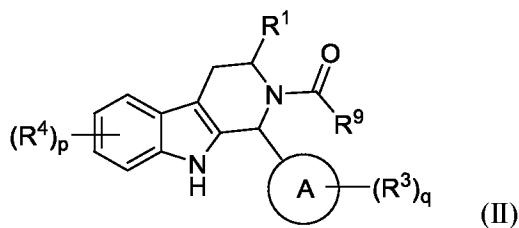
, или их таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль.

5 Также в данном изобретении представлено соединение формулы (I') или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



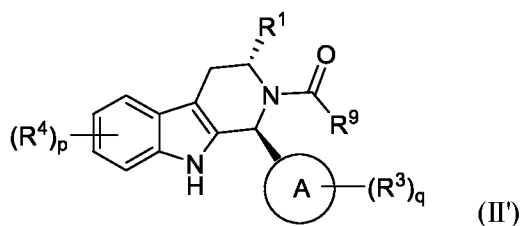
где каждый из кольца A, p, q, R¹, R³, R⁴ и R⁹ определены в данном документе.

10 Также в данном изобретении представлено соединение формулы (II) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где каждый из кольца A, p, q, R¹, R³, R⁴ и R⁹ определены в данном документе.

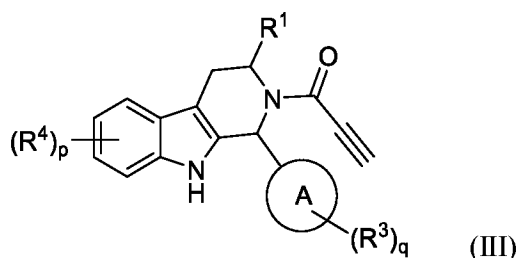
Также в данном изобретении представлено соединение формулы (II') или его таутомер, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где каждый из кольца A, p, q, R¹, R³, R⁴ и R⁹ определены в данном документе.

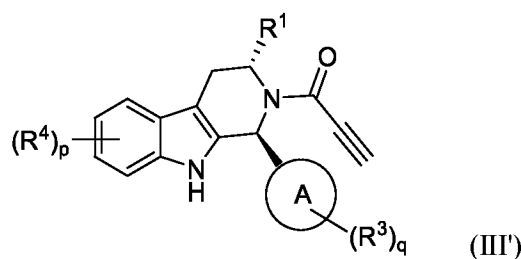
В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой C₂алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой NR⁵ и R⁹ представляет собой C₂алкинил.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (III) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



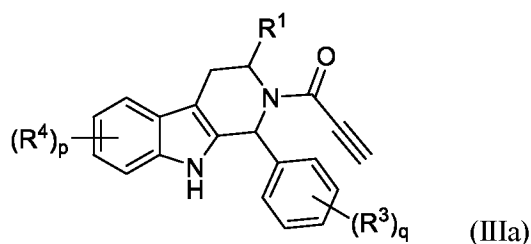
где каждый из кольца A, p, q, R¹, R³ и R⁴ определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (III') или его таутомер, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



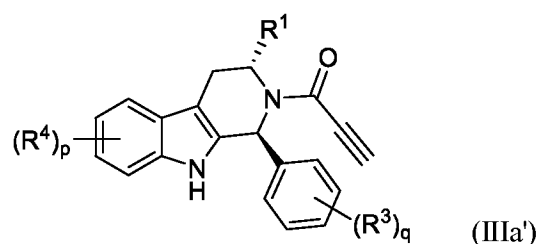
где каждый из кольца A, p, q, R¹, R³ и R⁴ определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIa) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



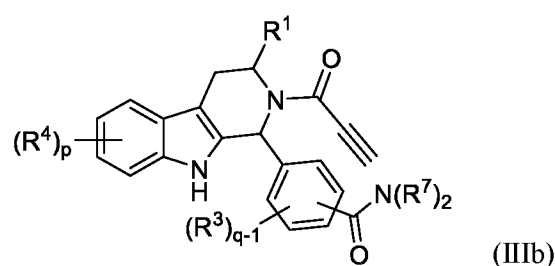
где каждый из p, q, R¹, R³ и R⁴ определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIa') или его таутомер, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



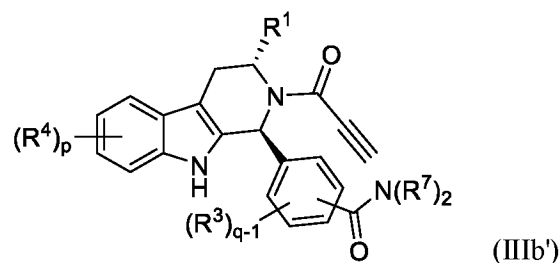
где каждый из p , q , R^1 , R^3 и R^4 определены в данном документе.

5 Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIb) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



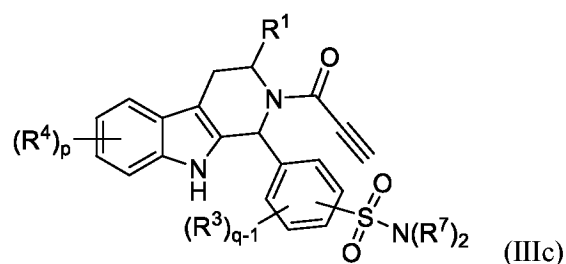
где каждый из p , q , R^1 , R^3 , R^4 и R^7 определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIb') или его таутомер, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



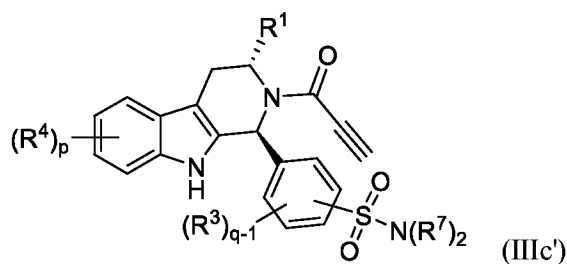
10 где каждый из p , q , R^1 , R^3 , R^4 и R^7 определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIc) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где каждый из p , q , R^1 , R^3 , R^4 и R^7 определены в данном документе.

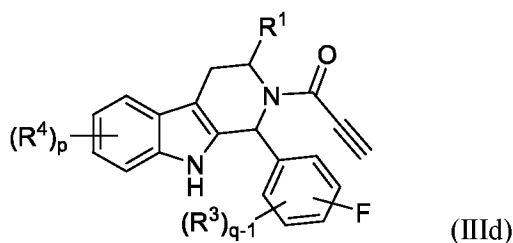
15 Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIc') или его таутомер, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где каждый из p , q , R^1 , R^3 , R^4 и R^7 определены в данном документе.

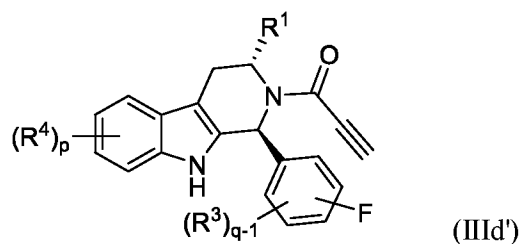
В некоторых вариантах осуществления формулы (IIIb), (IIIb'), (IIIc) или (IIIc') две группы R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , необязательно замещен 4-6-членным гетероциклом или $-N(C_1-C_6\text{алкил})_2$, при этом 4-6-членный гетероцикл, если он содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения 4-7-членный гетероцикл выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, имидазолидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, тетрагидропиранила, 1,3-тетрагидропиримидинила, дигидропиримидинила, азепанила и 1,4-дiazепанила. В некоторых вариантах осуществления изобретения 4-6-членный гетероцикл, когда он присутствует в качестве заместителя, выбран из азетидинила, оксетанила, тиетанила, пиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, дигидропиранила, дигидротиенила, дигидрофуранила, имидазолинила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, 1,3-тетрагидропиримидинила и дигидропиримидинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения N-защитная группа, если она присутствует, представляет собой трет-Вос.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIId) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где каждый из p , q , R^1 , R^3 и R^4 определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IIIId') или его таутомер, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



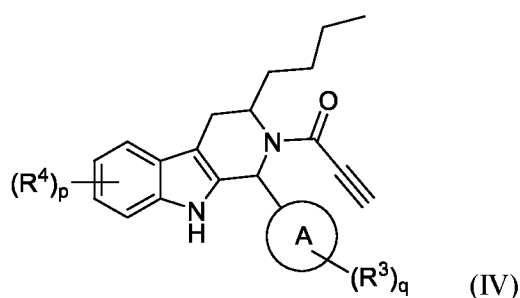
где каждый из p , q , R^1 , R^3 и R^4 определены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-CN$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-OH$, $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OH или $-C_1$ - C_6 алкил- OR^8 . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-OH$, $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OH или $-C_1$ - C_6 алкил- OR^8 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-CN$, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-OH$, $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OH или $-C_1$ - C_6 алкил- OR^8 . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_6 галогеналкил, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-OH$, $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OH или $-C_1$ - C_6 алкил- OR^8 .

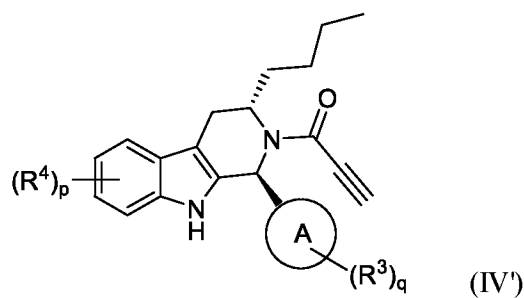
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$ или $-C(O)N(R^7)_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IV) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



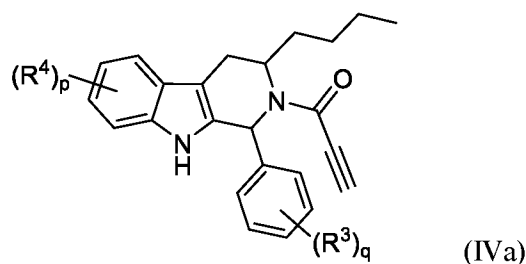
где каждый из кольца A , p , q , R^3 и R^4 определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IV) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



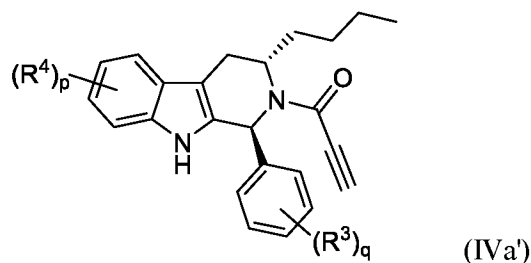
где каждый из кольца A, p, q, R³ и R⁴ определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IVa) или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



5 где каждый из кольца A, p, q, R³ и R⁴ определены в данном документе.

Также в данном изобретении предложено соединение формулы (IVa') или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль:



где каждый из кольца A, p, q, R³ и R⁴ определены в данном документе.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 3.

В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 1 или 2.

15

В некоторых вариантах осуществления изобретения q равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения q равен 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения q равен 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения q равен 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения q равен 0.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой NR⁵ или S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-CN$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C_1$ - C_6 алкил-ОН или $-C_1$ - C_6 алкил- OR^8 .

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой галоген, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-SF_5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$ или $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой галоген.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-NHR^8$. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-N(R^8)_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения q равен 2, и один R^3 представляет собой галоген, а другой R^3 представляет собой $-N(R^8)_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения q равен 3, и два R^3 независимо представляют собой

15 галоген, а один R^3 представляет собой $-N(R^8)_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-C(O)OR^6$ или $-C(O)R^6$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$ или $-C(O)N(R^7)_2$.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$ или $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OR^8$, $-NHR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-SF_5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или $-C_1$ - C_6 алкилгетероциклил; причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или $-C_1$ - C_6 алкилгетероциклил из R^3 независимо необязательно замещен одним-тремя R^{10} .

25

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OR^8$, $-NHR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-SF_5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или $-C_1$ - C_6 алкилгетероциклил; причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или $-C_1$ - C_6 алкилгетероциклил независимо необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкилом или гетероциклилом; при этом

30

35

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил; и

каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{15})_3$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил; причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил из R^4 независимо необязательно замещен одним-тремя R^{10} . В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил; причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил из R^4 независимо необязательно замещен одним-тремя R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, C_1 - C_6 алкил или C_2 - C_6 алкинил; причем C_1 - C_6 алкил из R^4 необязательно замещен одним-тремя R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил; причем C_1 - C_6 алкил из R^4 необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним-тремя галогенами, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкилами или гетероциклами; при этом

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил; и

каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^6 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил; причем каждый R^6 независимо дополнительно замещен одним-тремя R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^6 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил; причем каждый R^6 независимо дополнительно замещен одним-тремя галогенами, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкилами или гетероциклами; при этом

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероцикл, или два R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл; причем каждый R^7 или полученное таким образом кольцо независимо дополнительно замещено одним-тремя R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероцикл, или два R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл; причем каждый R^7 или полученное таким образом кольцо независимо дополнительно замещено одним-тремя галогенами, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, -

$\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, C_1 - C_6 алкилами или гетероциклами; при этом

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил или $-\text{C}_1$ - C_6 алкиларил; причем каждый R^8 независимо дополнительно замещен одним-тремя R^{11} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил или $-\text{C}_1$ - C_6 алкиларил; причем каждый R^8 независимо дополнительно замещен одним-тремя галогенами, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, C_1 - C_6 алкилами или гетероциклами; при этом

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{10} независимо представляет собой $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ или C_1 - C_6 алкил, причем C_1 - C_6 алкил из R^{10} независимо необязательно замещен одним-тремя R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил или гетероцикл;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил; и каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой C_4 - C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

Х представляет собой NR^5 или S;

р равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-ОН или $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- OR^8 ;

R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^8\text{N}(\text{R}^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или $-\text{C}_1$ - C_6 алкилгетероцикл; причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или $-\text{C}_1$ - C_6 алкилгетероцикл из R^3 независимо необязательно замещен одним-тремя R^{10} ;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, C_1 - C_6 алкил или C_2 - C_6 алкинил; причем C_1 - C_6 алкил из R^4 независимо необязательно замещен одним-тремя R^{10} ;

R^5 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил или $-\text{C}_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил; причем каждый R^6 независимо дополнительно замещен одним-тремя R^{11} ;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкилгетероцикл, или два R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл; причем каждый R^7 или полученное таким образом кольцо независимо дополнительно замещено

5 одним-тремя R^{11} ;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил или $-C_1$ - C_6 алкиларил; причем каждый R^8 независимо дополнительно замещен одним-тремя R^{11} ;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 алкенил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил, C_2 алкинил или $-CH_2OS(O)_2$ -фенил, причем C_1 - C_2 галогеналкил и $-C_2$ - C_3 галогеналкенил

10 необязательно замещены одним или двумя $-CH_3$, а C_2 алкинил и фенил необязательно замещены одним $-CH_3$;

каждый R^{10} независимо представляет собой $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ или C_1 - C_6 алкил, причем C_1 - C_6 алкил из R^{10} независимо необязательно замещен одним-тремя R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, C_1 - C_6 алкил или гетероцикл;

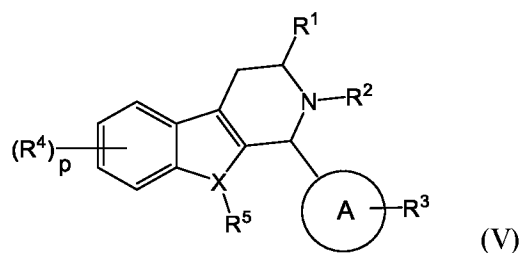
15

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил; и каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_{10} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил.

20

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру формулы (V):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

A представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо

25 выбранных из азота, кислорода и серы;

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 галогеналкил, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)R^6$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, NO_2 , $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} или $-Si(R^{15})_3$;

R^2 представляет собой $-C(O)R^9$;

30

R^3 представляет собой H, галоген, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-C_0$ - C_6 алкил C_3 - C_8 циклоалкил, $-C_0$ - C_6 алкилгетероцикл, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-NO_2$ или $-Si(R^{15})_3$;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ -

C_6 алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-

5 C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;

каждый R⁷ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил,
10 гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O-C₁-C₆алкил- или R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, или два R⁷ вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем гетероциклил, образованный двумя
15 группами R⁷, необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или (R¹¹)₂N-, при этом 4-6-членный гетероциклил, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R⁸ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂N-, R¹⁴C₀-C₆алкил-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или один
25 или все H заменены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил- или (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил-;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный

гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C-$, $(R^{11})_2N-$ или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен

5 ОН, галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-,

10 гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу;

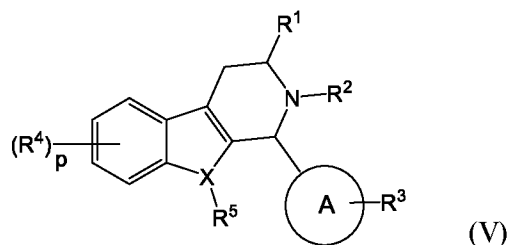
R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил- и гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил-, гетероцикл-, арил-, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

20 ОН, галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил- $O-$, $R^{12}O-C_1$ - C_6 алкил- $O(O)C-$ и $R^{12}O(O)C-$.

В данном изобретении также предложено соединение формулы (V):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, причем:

X представляет собой N, O или S;

A представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо

25 выбранных из азота, кислорода и серы;

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 галогеналкил, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)R^6$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, NO_2 , $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} или $-Si(R^{15})-$;

R^2 представляет собой $-C(O)R^9$;

R^3 представляет собой H, галоген, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-C_0$ - C_6 алкил- C_3 - C_8 циклоалкил-, $-C_0$ - C_6 алкилгетероцикл-, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-NO_2$ или $-Si(R^{15})_3$;

30

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил-, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
p равен 0, 1, 2 или 3;

R^6 представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O-C₁-C₆алкил- или R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, или два R^7 вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем гетероциклил, образованный двумя группами R^7 , необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или (R¹¹)₂N-, при этом 4-6-членный гетероциклил, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^8 независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂N- или R¹⁴C₀-C₆алкил-;

R^9 представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или один или все H заменены дейтерием;

R^{10} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил- или (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил-;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹⁶)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹⁶)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2

дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил
необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹⁶)₂N- или 4-6-
членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен
ОН, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно
5 замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил,
гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-,
гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-,
10 гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или
N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома,
независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил,
15 арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или
мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту,
независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из
ОН, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-;

каждый R¹⁶ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил,
гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-,
гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-,
гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-,
R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹³)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹³)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-,
25 R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹⁶ вместе с атомом азота, к
которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный
гетероциклил, образованный двумя группами R¹⁶, необязательно содержит 0, 1 или 2
дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, а указанный гетероциклил
необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹³)₂N- или 4-6-
30 членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен
ОН, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно
замещен N-защитной группой;

при условии, что:

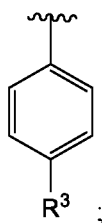
(а) если

35 X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶

R² представляет собой -C(O)CH₂Cl или C(O)CH₂F;

A с R³ представляет собой



p равен 0; и

R^5 представляет собой H;

то (i) R^3 и R^6 одновременно не представляют собой $-\text{NO}_2$ и $-\text{CH}_3$, соответственно, и (ii) если

5 R^6 представляет собой $-\text{CH}_3$, то R^3 отличен от H, галогена и $-\text{NO}_2$; и

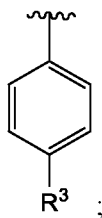
(b) если

X представляет собой N;

R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$

R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ или $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$;

10 A с R^3 представляет собой



R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$;

p равен 0; и

R^5 представляет собой H;

15 то R^6 и R^{10} не представляют собой одновременно

(i) $-\text{CH}_3$;

(ii) $-\text{CH}_3$ и C_2 - C_6 алкинил, соответственно; и

(iii) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_3$, соответственно; и

(c) если

20 X представляет собой N;

R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, причем R^6 представляет собой $-\text{CH}_3$;

R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$;

p равен 0;

R^3 представляет собой H; и

25 R^5 представляет собой H;

то кольцо A отлично от фенила; и

(d) если

X представляет собой N;

R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, причем R^7 представляют собой H;

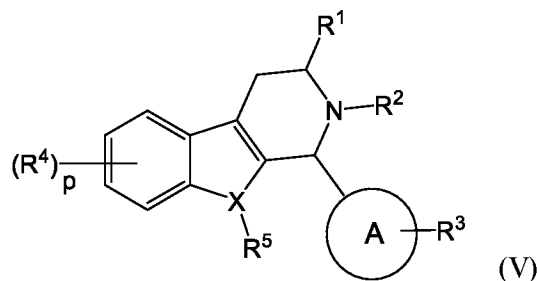
30 R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$;

p равен 0;

R^5 представляет собой H; и
 кольцо A представляет собой фенил;
 то R^3 отличен от H или галогена.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру формулы

5 (V):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

10 кольцо A представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 галогеналкил, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)R^6$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, NO_2 , $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} или $-Si(R^{15})-$;

R^2 представляет собой $-C(O)R^9$;

15 R^3 представляет собой H, галоген, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-C_0$ - C_6 алкил C_3 - C_8 циклоалкил, $-C_0$ - C_6 алкилгетероциклил, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-NO_2$ или $-Si(R^{15})_3$;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
 p равен 0, 1, 2 или 3;

20 R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил- или $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-;

25 каждый R^7 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил- или $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, или два R^7 вместе с атомами азота, к которым они
 30 присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем гетероциклил, образованный двумя группами R^7 , необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или $(R^{11})_2N$ -, при этом 4-6-членный гетероциклил, если содержит 2 или более атомов N,

необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2N$ - или $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или один или все H заменены дейтерием;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил- или $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил- и гетероарил C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-;

5 при условии, что:

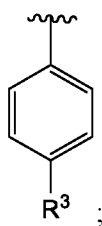
(a) если

X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶

R² представляет собой -C(O)CH₂Cl или C(O)CH₂F;

10 A с R³ представляет собой



p равен 0; и

R⁵ представляет собой H;

то (i) R³ и R⁶ одновременно не представляют собой -NO₂ и -CH₃, соответственно, и (ii) если

15 R⁶ представляет собой -CH₃, то R³ отличен от H, галогена и -NO₂; и

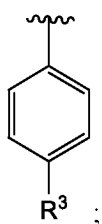
(b) если

X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶

R² представляет собой -C(O)CH₂Cl или C(O)CH₂F;

20 A с R³ представляет собой



R³ представляет собой -C(O)OR¹⁰;

p равен 0; и

R⁵ представляет собой H;

25 то R⁶ и R¹⁰ не представляют собой одновременно

(i) -CH₃;

(ii) -CH₃ и C₂-C₆алкинил, соответственно; и

(iii) -CH₂CH₃ и -CH₃, соответственно; и

(c) если

30 X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶, причем R⁶ представляет собой -CH₃;

R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$;

p равен 0;

R^3 представляет собой H; и

R^5 представляет собой H;

5 то кольцо A отлично от фенила; и

(d) если

X представляет собой N;

R^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)_2$, причем R^7 представляют собой H;

R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$;

10 p равен 0;

R^5 представляет собой H; и

кольцо A представляет собой фенил;

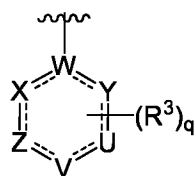
то R^3 отличен от H или галогена.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой арил или
15 гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой
моноциклический арил или моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления
изобретения кольцо A представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления
изобретения кольцо A представляет собой 4-7-членный гетероциклил. В некоторых вариантах
осуществления изобретения кольцо A представляет собой арил. В некоторых вариантах
20 осуществления изобретения кольцо A представляет собой фенил. В некоторых вариантах
осуществления изобретения кольцо A представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах
осуществления изобретения кольцо A представляет собой пиридил. В некоторых вариантах
осуществления изобретения кольцо A представляет собой фенил, пиридил, пиперидинил,
пиперазинил или морфолинил.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой арил или
гетероарил, каждый из которых замещен одним-тремя R^3 . В некоторых вариантах осуществления
изобретения кольцо A представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых замещен
одним-тремя R^3 , причем по меньшей мере один R^3 представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил,
гетероциклил, арил или гетероарил; причем каждый C_3-C_{10} циклоалкил, гетероциклил, арил и
30 гетероарил из R^3 необязательно замещен одним-тремя R^{10} .

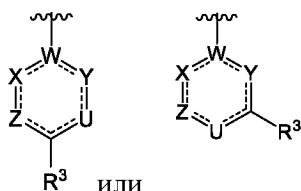
В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой арил или
гетероарил, каждый из которых замещен двумя или тремя R^3 . В некоторых вариантах
осуществления изобретения кольцо A представляет собой арил или гетероарил, каждый из
которых замещен двумя или тремя R^3 , причем по меньшей мере один R^3 представляет собой
35 галоген.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой:



где от 0 до 3 из U, V, W, X, Y и Z независимо представляют собой N, S или O, и каждый ----- независимо представляет одинарную или двойную связь, которые соответствуют требованиям валентности на основании U, V, W, X, Y и Z.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой:

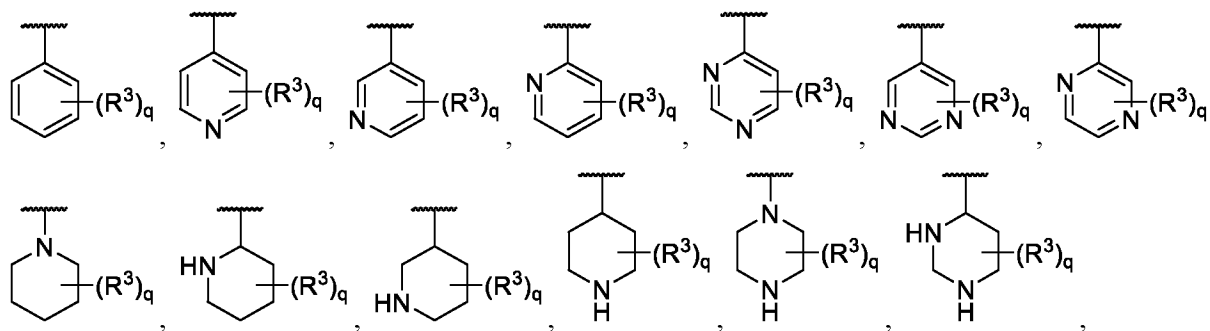


где от 1 до 3 из U, W, X, Y и Z представляют собой N, S или O, и ----- представляет одинарную или двойную связь, которые соответствуют требованиям валентности на основании U, W, X, Y и Z.

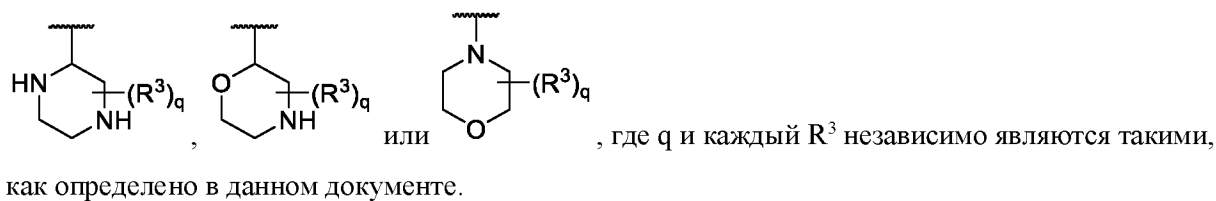
В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой C₄-C₁₀циклоалкил, замещенный одним-тремя R³. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой C₄-C₇циклоалкил, замещенный одним-тремя R³. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, замещенный одним-тремя R³. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А выбрано из циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила, причем каждый замещен одним-тремя R³.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой C₄-C₁₀циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой C₄-C₇циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил. В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А выбрано из циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

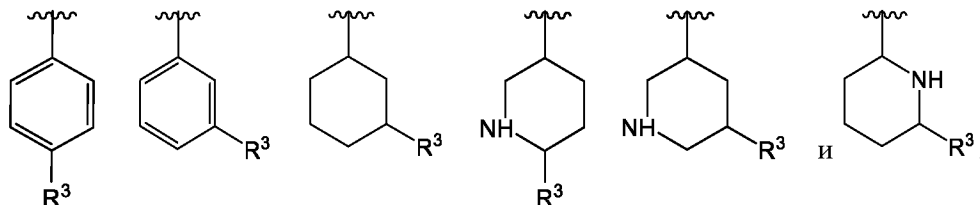
В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой:



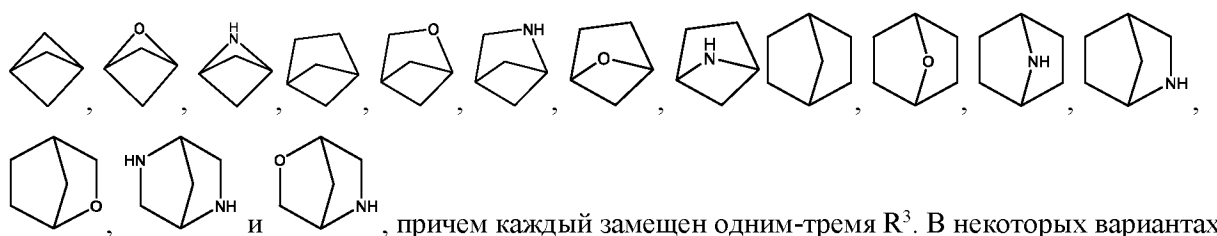
25



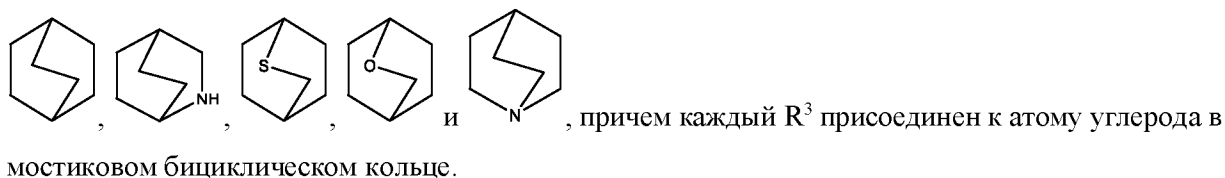
В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А выбрано из:



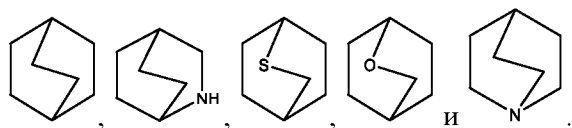
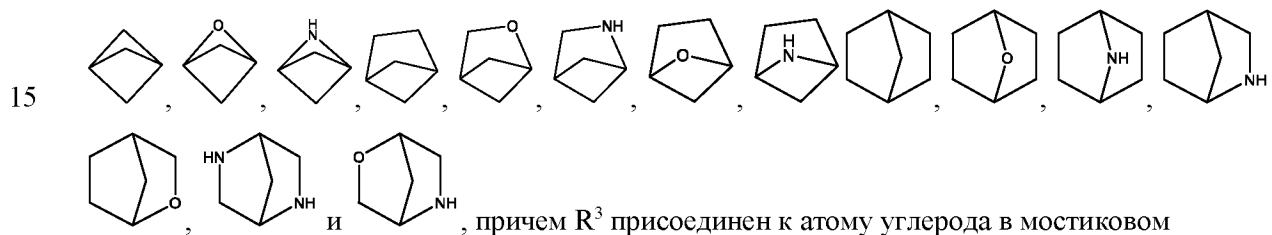
5 В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, выбранное из:



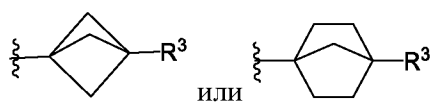
10 выбранное из:



В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, выбранное из:



20 В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-SF_5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$ или $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$.

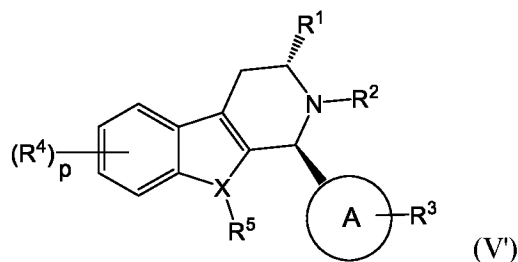
В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-NHR^8$ или $-N(R^8)_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-C(O)OR^6$ или $-C(O)R^6$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$ или $-C(O)N(R^7)_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$ или $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$.

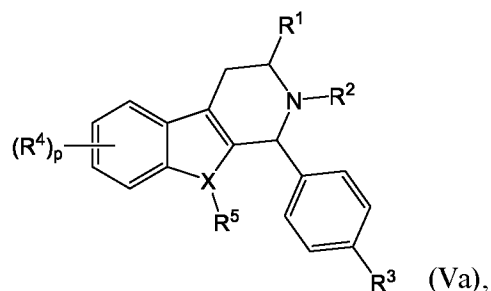
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (V) имеет стереохимическую структуру (V'):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения каждое из описанных в данном документе соединений может иметь стереохимическую структуру, изображенную для формулы (V').

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру формулы (Va):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 галогеналкил, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, -

OC(O)R^6 , $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, NO_2 , $-\text{OR}^8$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-OR}^{12}$ или $-\text{Si(R}^{15})_3$;

R^2 представляет собой $-\text{C(O)R}^9$;

R^3 представляет собой $-\text{C(O)OR}^{10}$, $-\text{C(O)N(R}^{11})_2$, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{C}_0\text{-C}_6\text{алкилC}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил}$, $-\text{C}_0\text{-C}_6\text{алкилгетероцикл}$, $-\text{N(R}^{11})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{NO}_2$ или $-\text{Si(R}^{15})_3$;

5 R^4 независимо представляет собой галоген, CN , $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{алкил}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-OR}^{12}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил-NR}^{12}$ или $-\text{OC(O)R}^{12}$;

R^5 представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ или отсутствует, если X представляет собой S или O ; p равен 0, 1, 2 или 3;

R^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, гетероцикл , арил , гетероарил , $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероциклC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероциклC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{арилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{арилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероарилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероарилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $(\text{R}^{11})_2\text{NC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$ или $(\text{R}^{11})_2\text{NC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$;

каждый R^7 независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, гетероцикл , арил , гетероарил , $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероциклC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероциклC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{арилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{арилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероарилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероарилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $(\text{R}^{11})_2\text{NC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $(\text{R}^{11})_2\text{NC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{R}^{12}\text{O-C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$ или $\text{R}^{12}\text{O(O)C-C}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, или два R^7 вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем гетероцикл, образованный двумя группами R^7 , необязательно замещен OH , галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилом}$, 4-6-членным гетероциклом или $(\text{R}^{11})_2\text{N-}$, при этом 4-6-членный гетероцикл, если содержит 2 или более атомов N , необязательно замещен N -защитной группой;

каждый R^8 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, гетероцикл , арил , гетероарил , $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероциклC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероциклC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{арилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{арилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероарилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероарилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, адамантил , $\text{адамантилC}_1\text{-C}_6\text{алифатический-}$, $(\text{R}^{11})_2\text{NC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $(\text{R}^{11})_2\text{N-}$ или $\text{R}^{14}\text{C}_0\text{-C}_6\text{алкил-}$;

R^9 представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_2\text{галогеналкил}$, $-\text{C}_2\text{-C}_3\text{галогеналкенил}$ или $\text{C}_2\text{алкинил}$, причем $\text{C}_1\text{-C}_2\text{алкил}$ необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-\text{CH}_3$, или один или все H заменены дейтерием;

R^{10} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, гетероцикл , арил , гетероарил , $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероциклC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероциклC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{арилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{арилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{гетероарилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{гетероарилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, адамантил , $\text{адамантилC}_1\text{-C}_6\text{алифатический-}$, $(\text{R}^{11})_2\text{NC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $(\text{R}^{11})_2\text{NC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$, $\text{R}^{13}(\text{NH}_2)\text{CH-}$, $\text{R}^{14}\text{C}_0\text{-C}_6\text{алкил-}$ или $(\text{R}^{15})_3\text{SiC}_0\text{-C}_6\text{алкил-}$;

каждый R^{11} независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, гетероцикл , арил , гетероарил , $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_1\text{-C}_6\text{алкил-}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкилC}_2\text{-C}_6\text{алкенил-}$,

гетероцикл₁-С₆алкил-, гетероцикл₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, R¹²O-С₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹²O(O)С-С₁-С₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴С₀-С₆алкил-, (R¹⁵)₃SiС₀-С₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, С₁-С₆алкилом, С₁-С₆алкил-О(О)С-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, -NH₂ или С₁-С₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероцикл₁-С₆алкил-, гетероцикл₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, арил, гетероарил, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил- и гетероарилС₂-С₆алкенил-;

причем указанные С₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкил-, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из ОН, галогена, -NH₂, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкил-О-, R¹²O-С₁-С₆алкил(О)С- и R¹²O(О)С-;

при условии, что:

(а) если

X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶

R² представляет собой -C(O)CH₂Cl или -C(O)CH₂F;

p равен 0; и

R⁵ представляет собой H;

то (i) R³ и R⁶ не представляют собой одновременно -NO₂ и -CH₃, соответственно;

(b) если

X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶

R² представляет собой -C(O)CH₂Cl или -C(O)CH₂F;

R³ представляет собой -C(O)OR¹⁰;

p равен 0; и

R⁵ представляет собой H;

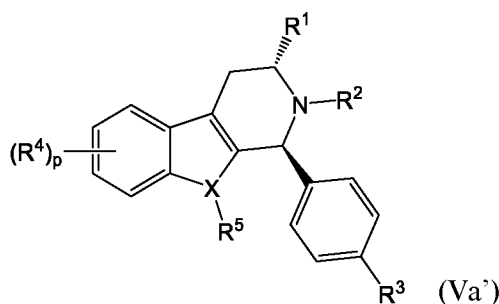
то R⁶ и R¹⁰ не представляют собой одновременно

(i) -CH₃;

5 (ii) -CH₃ и C₂-C₆алкинил, соответственно; и

(iii) -CH₂CH₃ и -CH₃, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение структурной формулы (Va) имеет следующую стереохимическую структуру (Va'):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения арил, при использовании отдельно или как часть более крупного фрагмента, например арилC₁-C₆ алкила, выбран из фенила, нафтила и бифенила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил, при использовании отдельно или как часть более крупного фрагмента, например гетероарилC₁-C₆ алкила, выбран из
15 фурила, имидазолила, бензимидазолила, изоксазолила, оксазолила, пирролила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, тиазолила, тиенила, 3-тиенила, бензофурила, индолила, пиразолила, изотиазолила, оксадиазолилпуридила, пиразинила и хинолинила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения 4-7-членный гетероцикл выбран из
20 азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пирозолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, имидазолидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, 1,3-тетрагидропиримидинила, дигидропиримидинила, азепанила и 1,4-дiazепанила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения 4-6-членный гетероцикл, когда он присутствует, выбран из азетидинила, оксетанила, тиетанила, пиперидинила, 1,2,3,6-
25 тетрагидропиридинила, пиранила, тетрагидропиранила, диоксанила, 1,3-диоксоланила, дигидропиранила, дигидротиенила, дигидрофурила, имидазолинила, пирролидинила, пиперидинила, пирозолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, 1,3-тетрагидропиримидинила и дигидропиримидинила.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой Br, Cl или F, и p равен 1 или 2.

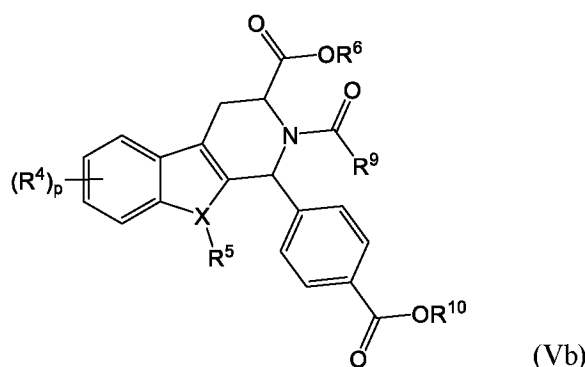
В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl или -C₁-C₂алкилF. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CH₂CH₂Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CD₂CD₂Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CH₂Cl или -CH₂F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CH₂Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CD₂Cl или -CD₂F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CD₂Cl.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой -C(O)OR⁶, причем R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкил или C₃-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁶ из -C(O)OR⁶ представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, трет-бутил, пентил или гексил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ представляет собой -C(O)OR¹⁰, причем R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкил или C₃-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹⁰ из -C(O)OR¹⁰ представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, трет-бутил, пентил или гексил.

Как отмечено для соединений формулы (Va) и (Va'), если R¹ представляет собой -C(O)OR⁶, R² представляет собой -C(O)CH₂Cl; и R³ представляет собой -C(O)OR¹⁰, то R⁶ и R¹⁰ не представляют собой одновременно: (i) -CH₃, (ii) -CH₃ и C₂-C₆алкинил, соответственно; и (iii) -CH₂CH₃ и -CH₃, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет следующую структурную формулу (Vb):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-

С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-;

5 R⁹ представляет собой -С₁-С₂галогеналкил, -С₂-С₃галогеналкенил или С₂алкинил, причем С₁-С₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -СН₃, или один или все Н заменены дейтерием;

10 R¹⁰ представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴С₀-С₆алкил- или (R¹⁵)₃SiС₀-С₆алкил-;

15 каждый R¹¹ независимо представляет собой Н, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, R¹²О-С₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹²О(О)С-С₁-С₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴С₀-С₆алкил-, (R¹⁵)₃SiС₀-С₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный
20 гетероциклил, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен ОН, галогеном, С₁-С₆алкилом, С₁-С₆алкил-О(О)С-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен ОН, галогеном, -NH₂ или С₁-С₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно
25 замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой Н или С₁-С₆алкил;

30 каждый R¹³ независимо представляет собой Н, С₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

35 каждый R¹⁵ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, арил, гетероарил, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил- и гетероарилС₂-С₆алкенил-;

причем указанные С₁-С₆алкил, -С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

ОН, галогена, $-\text{NH}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил-О-, $\text{R}^{12}\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкил(О)С- и $\text{R}^{12}\text{O(О)С-}$;

при условии, что если

Х представляет собой N;

R^9 представляет собой $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{Cl}$ или $-\text{CD}_2\text{F}$;

5 р равен 0; и

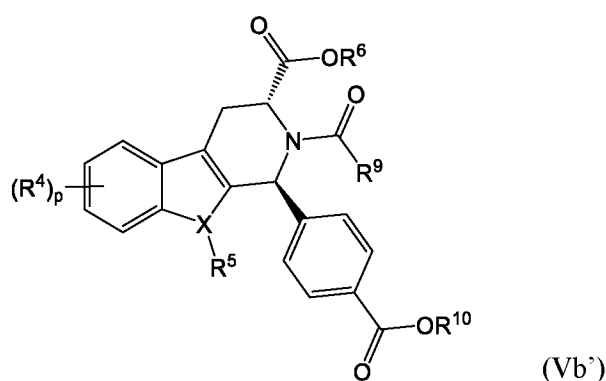
R^5 представляет собой H, то R^6 и R^{10} не представляют собой одновременно

(i) $-\text{CH}_3$;

(ii) $-\text{CH}_3$ и $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, соответственно; и

(iii) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_3$, соответственно.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение структурной формулы (Vb) имеет следующую стереохимическую структуру (Vb³):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) или (Vb³),

Х представляет собой N, O или S;

15 R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $-\text{OR}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- OR^{12} , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- NR^{12} или $-\text{OC(О)R}^{12}$;

R^5 представляет собой H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или отсутствует, если Х представляет собой S или O;

R^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^9 представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_2$ алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в $-\text{C}_1\text{-C}_2$

20 алкиле замещены дейтерием;

R^{10} представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил-;

R^{12} представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; и

р равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) или (Vb³) Х представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) или (Vb³) R^4 представляет собой галоген или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой Br, Cl или F, и р равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) или (Vb³) R^6 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) или (Vb³) R^{10} представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) или (Vb³) Х представляет собой N, R^4 представляет собой галоген

25
30

или отсутствует, и R⁶ представляет собой C₃-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) или (Vb') X представляет собой N, R⁴ представляет собой галоген или отсутствует, и R¹⁰ представляет собой C₃-C₆алкил.

5 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) или (Vb') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

10 R⁶ представляет собой C₃-C₆алкил;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил;

R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил; и

15 p равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) и (Vb') R⁶ представляет собой трет-бутил и R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) и (Vb') R⁶ представляет собой C₃-C₆алкил; и R¹⁰ представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁶ представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹⁰ представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) или (Vb') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой N, O или S;

25 R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил;

30 R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₃-C₆алкил;

R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) и (Vb') R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил и R¹⁰ представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) и (Vb') R⁶ представляет собой -CH₃; и R¹⁰ представляет собой C₃-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁶ представляет собой -CH₃ и R¹⁰ представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) и (Vb') R⁶ представляет собой этил и R¹⁰ представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (Vb) или (Vb') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

5 X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил;

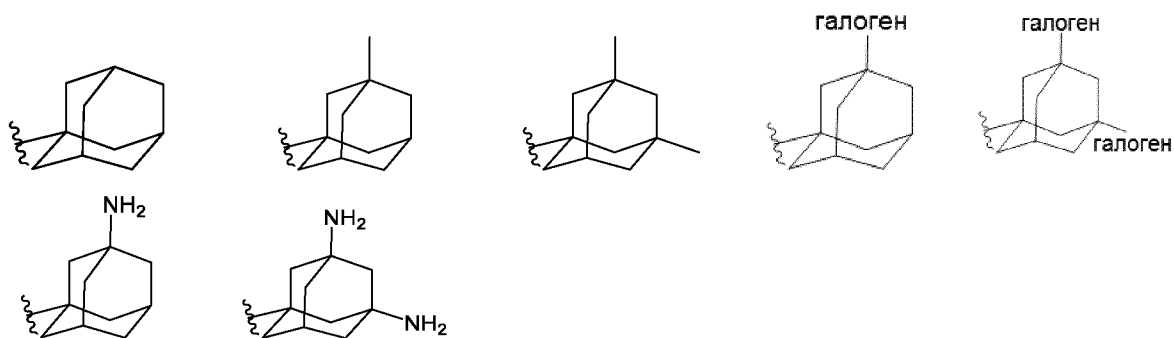
10 R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием; и

R¹⁰ представляет собой адамантил или адамантилC₁-C₆алифатический-;

R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

15 В некоторых вариантах осуществления изобретения адамантил выбран из следующего:



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V), (V'), (Va), (Va'), (Vb) и (Vb') R⁶ представляет собой метил, этил, n-пропил, n-бутил, изопропил, трет-бутил, пентил или гексил; и R¹⁰ представляет собой адамантилC₁-C₆алифатический-.

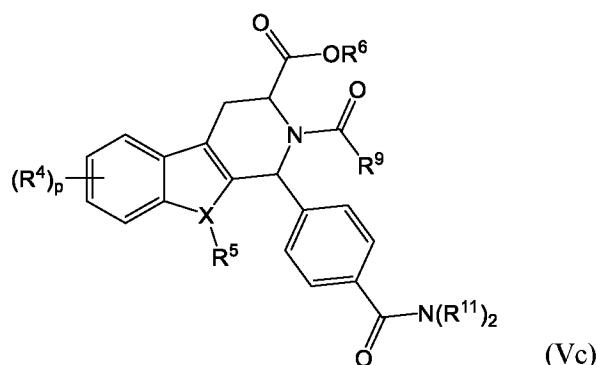
20 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) или (Vb') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) или (Vb') X представляет собой N; и R⁵ представляет собой H.

25 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vb) или (Vb') R⁴ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) или (Vb') p равен 0.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V), (V'), (Va) или (Va') R¹ представляет собой -C(O)N(R⁷)₂ или -OC(O)R⁶; и R³ представляет собой -C(O)OR¹⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой -C(O)N(R⁷)₂.

30 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V), (V'), (Va) или (Va') R¹ представляет собой -C(O)OR⁶; и R³ представляет собой -C(O)N(R¹¹)₂ или -OC(O)R¹⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ представляет собой -C(O)N(R¹¹)₂.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет следующую структурную формулу (Vc):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

5 R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил- или $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменены дейтерием;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

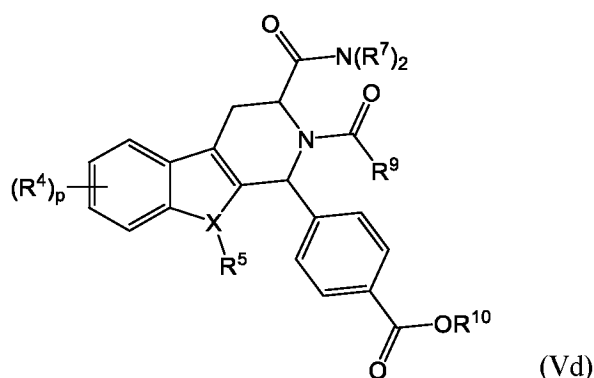
каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил- и гетероарил C_2 - C_6 алкенил-;

10 причем указанные C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил-, гетероциклил-, арил-, гетероарил- или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил-O-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил(O)C- и $R^{12}O$ (O)C-.

15 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет следующую структурную формулу (Vd):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил-, $-OR^{12}$ -, C_1 - C_6 алкил- OR^{12} -, C_1 - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

20 R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил- или $R^{12}O$ (O)C- C_1 - C_6 алкил-, или два R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R^7 , необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или $(R^{11})_2N$ -, при этом 4-6-членный гетероциклил, если содержит 2 или 30 более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-

5 C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил-;

10 каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-,
15 R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-
20 членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил,

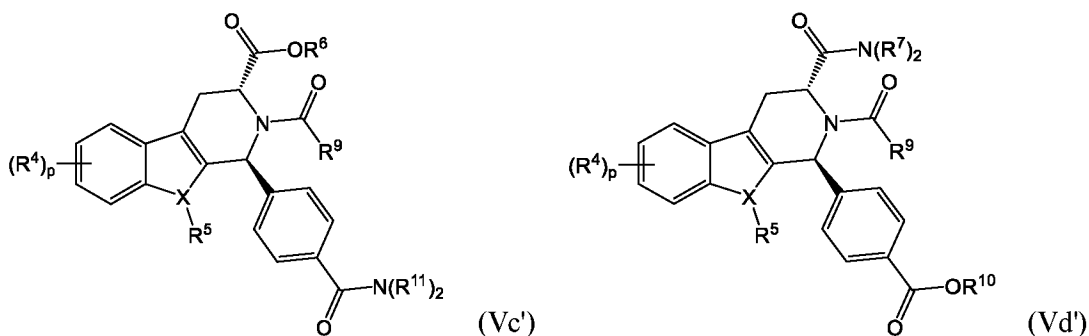
25 гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или N-защитную группу;

30 R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

35 причем указанные C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vc) и (Vd) имеет следующую стереохимическую структуру (Vc') и (Vd'), соответственно:



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vc) или (Vc') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой N, O или S;

5 R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1-C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1-C_6$ алкил- OR^{12} , $-C_1-C_6$ алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-C_1-C_2$ алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в $-C_1-$

10 C_2 алкиле замещены дейтерием;

R^{11} являются такими, как определено для формулы (V) выше;

R^{12} представляет собой H или C_1-C_6 алкил; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vc) и (Vc') каждый R^{11} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vc) и (Vc') каждый R^{11} представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vc) и (Vc') один из R^{11} представляет собой $R^{12}O(O)C-C_1-C_6$ алкил- или $R^{12}O-C_1-C_6$ алкил-, причем указанный C_1-C_6 алкил необязательно замещен C_1-C_6 алкилом или $-NH_2$, а R^{12} представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

20 В некоторых вариантах осуществления формулы (Vc) и (Vc') две группы R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , необязательно замещен 4-6-членным гетероциклом или $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, при этом 4-6-членный гетероцикл, если он содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой. В некоторых вариантах

25 осуществления изобретения 4-7-членный гетероцикл выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, имидазолидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, тетрагидропиранила, 1,3-тетрагидропиримидинила, дигидропиримидинида, азапанила и 1,4-дiazепанила. В некоторых вариантах осуществления

30 изобретения 4-6-членный гетероцикл, когда он присутствует в качестве заместителя, выбран из азетидинила, оксетанила, тиетанила, пиперидинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, пиридила,

диоксанила, 1,3-диоксоланила, дигидропиранила, дигидротиенила, дигидрофуранила, имидазолинила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, 1,3-тетрагидропиримидинила и дигидропиримидинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения N-защитная группа, если она присутствует, представляет собой трет-Вос.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vd) или (Vd') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой N, O или S;

10 R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

R⁷ является таким, как определено для формулы (V) выше;

15 R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил;

R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vd) и (Vd') каждый R⁷ представляет собой H или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vd) и (Vd') R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vd) и (Vd') R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил и R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vd) R⁷ представляет собой R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, причем C₁-C₆ алкил необязательно замещен C₁-C₆алкилом или NH₂, а каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vd) или (Vd') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой N, O или S;

30 R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил;

35 R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил;

R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил; и

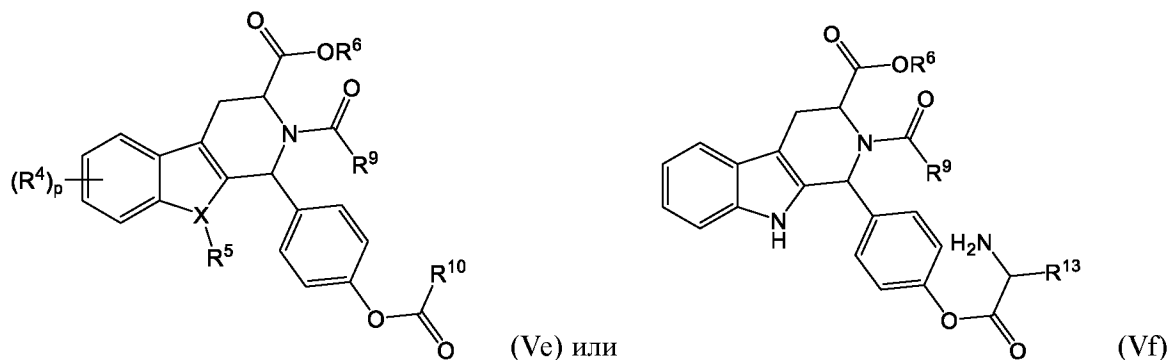
p равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vd) или (Vd') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли R¹⁰ представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vc), (Vc'), (Vd) и (Vd') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vc), (Vc'), (Vd) и (Vd') X представляет собой N; и R⁵ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vc), (Vc'), (Vd) и (Vd') R⁴ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vc), (Vc'), (Vd) и (Vd') p равен 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил- или (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил-;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-,

гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

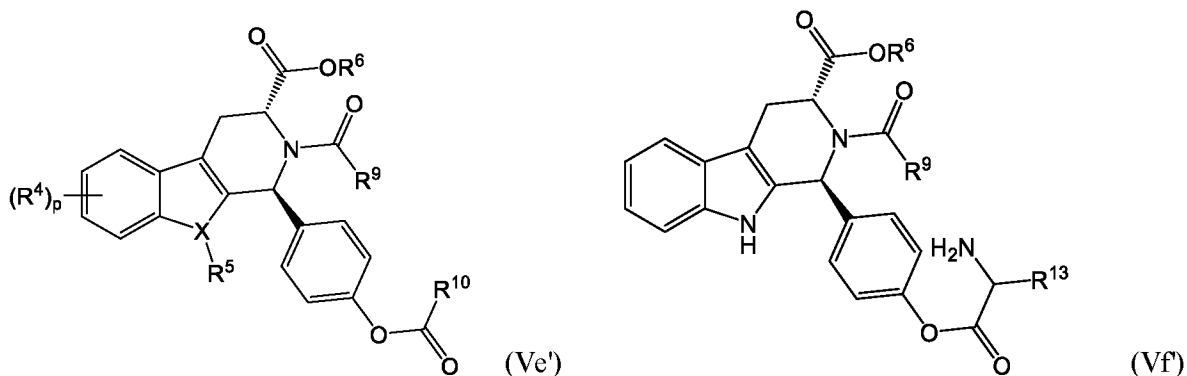
каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил- и гетероарил C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил-, гетероциклил-, арил-, гетероарил- или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил- O -, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил- O - и $R^{12}O(O)C$ -.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Ve) и (Vf) имеет следующую стереохимическую структуру (Ve') и (Vf'), соответственно:



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) и (Vf') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

5 R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием; и

R¹⁰, R¹² и R¹³ являются такими, как определены для соединения формулы (Ve) или (Vf) выше.

10 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve) или (Ve') R⁶ представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, трет-бутил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve) или (Ve') R⁶ представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve) или (Ve') R¹⁰ представляет собой

15 C₁-C₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vf) или (Vf') R¹³ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- или гетероарилC₂-C₆алкенил-, причем указанные C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкил-O-, HOCH₂(O)C-, R¹²O(O)C-, где R¹² является таким, как определено для формулы (V).

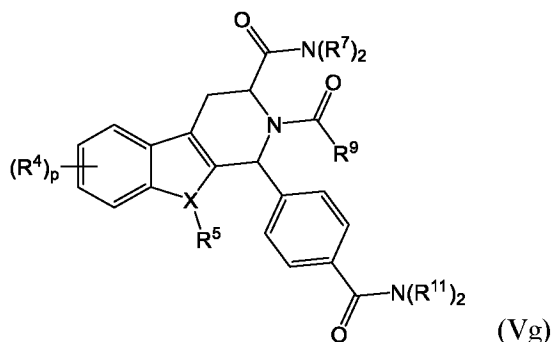
20 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) или (Vf') R⁶ представляет собой трет-бутил.

25 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) или (Vf') выше арил, если он присутствует, выбран из фенила и нафтила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) или (Vf') выше, гетероарил, если он присутствует, выбран из фуранила, имидазолила, бензимидазолила, изоксазолила, оксазолила, пирролила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, тиазолила, тиенила, 3-тиенила, бензофурила, индолила, пирозолила, изотиазолила, оксадиазолилпуридила, пиразинила и хинолинила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) или (Vf') выше гетероциклил, если присутствует, выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, имидазолидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, 1,3-тетрагидропиримидинила, дигидропиримидинила, азепанила и 1,4-дiazепанила.

30 В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) и (Vf') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) и (Vf') X представляет собой N; и R⁵ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ve), (Ve'), (Vf) и (Vf') R⁴ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ve), (Ve'), (Vf) и (Vf') p равен 0.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет следующую структурную формулу (Vg):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

10 R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁷ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O-C₁-C₆алкил- или R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, или два R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R⁷, необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или (R¹¹)₂N-, при этом 4-6-членный гетероциклил, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2

дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил
необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-О(О)С-, (R¹¹)₂N- или 4-6-
членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен
ОН, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно
5 замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

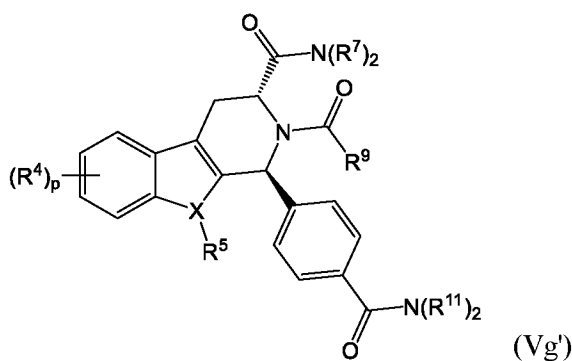
каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил,
гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-,
гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-,
10 гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или
N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома,
независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил,
15 арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или
мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту,
независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из
ОН, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-О-, R¹²О-C₁-C₆алкил(О)С- и R¹²О(О)С-.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vg) имеет
следующую стереохимическую структуру (Vg'):

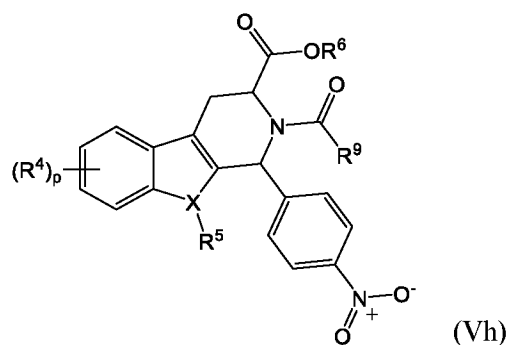


или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vg) и (Vg') X представляет
собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vg) и (Vg') X представляет
25 собой N; и R⁵ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vg) или (Vg') R⁴
представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vg) или (Vg') p
равен 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет следующую
30 структурную формулу (Vh):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

5 R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ представляет собой C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или

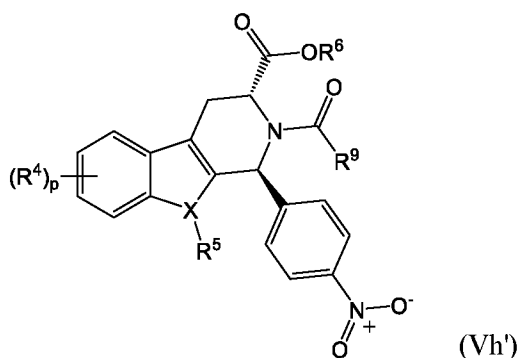
N-защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил- и гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил, $-C_3$ - C_6 циклоалкил, гетероцикллил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил-O-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил(O)C- и $R^{12}O(O)C$ -.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vh) имеет следующую стереохимическую структуру (Vh'):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (Vh) или (Vh') или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой N, O или S;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

R^6 представляет собой C_3 - C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, причем необязательно от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле замещены дейтерием;

R^{12} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и

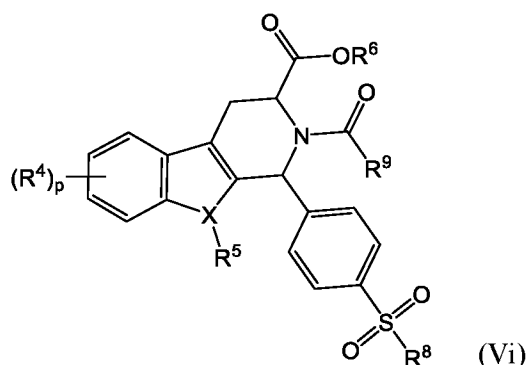
p равен 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vh) и (Vh') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vh) и (Vh') X представляет собой N; и R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vh) и (Vh') R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vh) и (Vh') p равен 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структурную формулу (Vi):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

5 R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

10 R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил- или $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-;

15 R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил- или $(R^{11})_2N$ -;

20 R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменено дейтерием;

25 каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2
30 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл

необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-О(О)С-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен ОН, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

5 каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

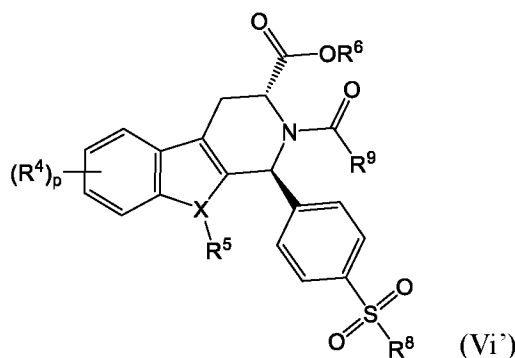
каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или
10 N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

15 причем указанные C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из ОН, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-О-, R¹²О-C₁-C₆алкил(О)С- и R¹²О(О)С-.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vi) имеет
20 следующую стереохимическую структуру (Vi¹):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления соединения или его энантиомера или фармацевтически приемлемой соли структурной формулы (Vi) или (Vi¹):

25 R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, арилC₁-C₆алкил- или гетероарилC₁-C₆алкил-;

R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂N-;

30

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем указанный C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя – CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменено дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R¹¹, необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или (R¹¹)₂N-, при этом указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; и при этом указанные C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, самостоятельно или как часть большего фрагмента, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vi) и (Vi'), X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил;

R⁸ представляет собой (R¹¹)₂N-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещено дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, адамантил или адамантилC₁-C₆алифатический-; и

R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vi) и (Vi'),

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген или C₁-C₈алкил;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил;

R⁸ представляет собой (R¹¹)₂N-;

R^9 представляет собой $-C_1-C_2$ галогеналкил, причем необязательно от одного до всех H в $-C_1-C_2$ алкиле замещено дейтерием; и

R^{11} представляет собой H и адамантил или адамантил C_1-C_6 алифатический.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vi) и (Vi'),

5 X представляет собой N, O или S;

R^4 независимо представляет собой галоген или C_1-C_8 алкил;

R^5 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил;

10 R^8 представляет собой $(R^{11})_2N-$;

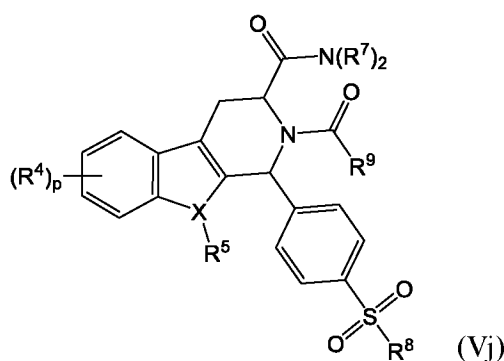
R^9 представляет собой $-C_1-C_2$ галогеналкил, причем необязательно от одного до всех H в $-C_1-C_2$ алкиле замещено дейтерием; и

два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , необязательно замещен OH, галогеном, C_1-C_6 алкилом, 4-6-членным гетероциклом или $(R^{11})_2N-$, причем 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном или C_1-C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vi) и (Vi') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vi) и (Vi') X представляет собой N; и R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vi) и (Vi') R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Vi) и (Vi') p равен 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структурную формулу (Vj):



25 или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1-C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1-C_6$ алкил- OR^{12} , $-C_1-C_6$ алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

30 R^5 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_6 циклоалкил,

гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O-C₁-C₆алкил- или R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, или два R⁷ вместе с атомом азота, к которому они
5 присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R⁷, необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклом или (R¹¹)₂N-, при этом 4-6-членный гетероцикл, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

R⁸ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂N-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем
15 указанный C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя – CH₃, или одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменено дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2
20 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или
35 N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

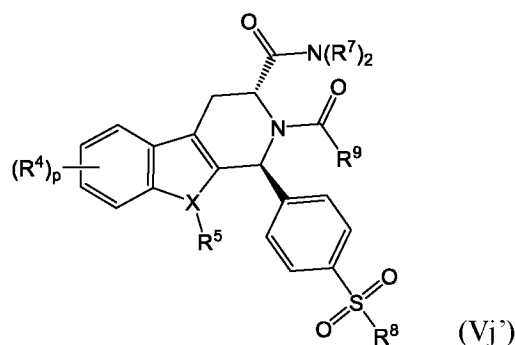
каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил,

арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, гетероцикллил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

5 ОН, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-О-, R¹²О-C₁-C₆алкил(О)С- и R¹²О(О)С-.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vj) имеет следующую стереохимическую структуру (Vj'):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

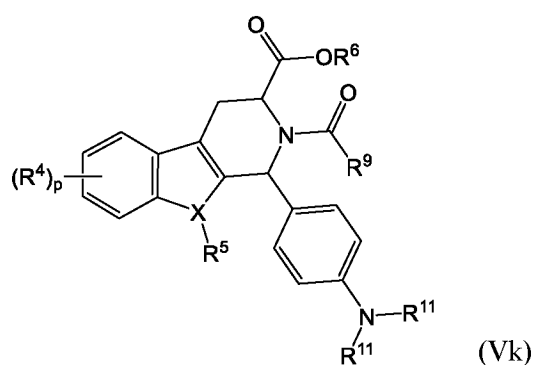
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vj) и (Vj') X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vj) и (Vj') X представляет собой N; и R⁵ представляет собой H.

10

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vj) и (Vj') R⁴ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vj) и (Vj') p равен 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структурную

15 формулу (Vk):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

20

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикллил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-

С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-;

5 R⁹ представляет собой -С₁-С₂галогеналкил, -С₂-С₃галогеналкенил или С₂алкинил, причем С₁-С₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -СН₃, или от одного до всех Н в -С₁-С₂алкиле заменены дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой Н, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, R¹²О-С₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹²О(О)С-С₁-С₆алкил-, R¹³(NH₂)СН-, R¹⁴С₀-С₆алкил-, (R¹⁵)₃SiС₀-С₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 10 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен ОН, галогеном, С₁-С₆алкилом, С₁-С₆алкил-О(О)С-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен ОН, галогеном, -NH₂ или С₁-С₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

20 каждый R¹² независимо представляет собой Н или С₁-С₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой Н, С₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический- или 25 N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, арил, гетероарил, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил- и гетероарилС₂-С₆алкенил-;

30 причем указанные С₁-С₆алкил, -С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из ОН, галогена, -NH₂, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкил-О-, R¹²О-С₁-С₆алкил(О)С- и R¹²О(О)С-.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vк) R⁶ представляет собой С₁-С₆алкил, С₃-С₆алкил, С₂-С₆алкенил или С₂-С₆алкинил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vк) R⁶ представляет собой С₁-С₆алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁶ представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил,

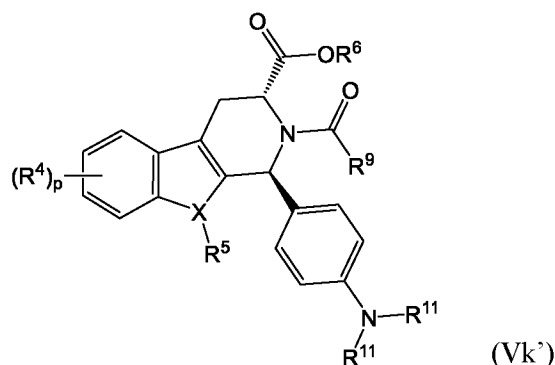
трет-бутил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vк) R⁶ представляет собой C₃-C₆алкил, такой как трет-бутил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vк), один из R¹¹ представляет собой H, а другой из R¹¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vк), один из R¹¹ представляет собой H, а другой из R¹¹ представляет собой C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или N-защитную группу.

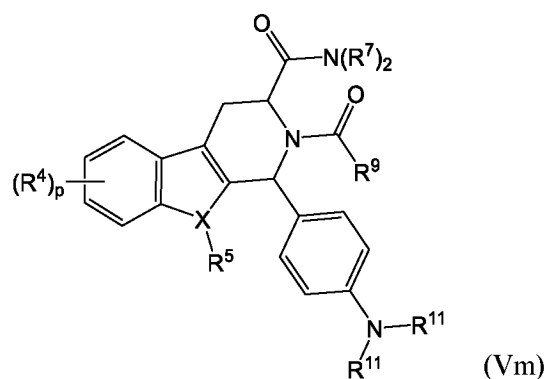
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vк) R⁴ представляет собой галоген или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой Br, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vк) имеет следующую стереохимическую структуру (Vк'):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структурную формулу (Vm):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

5 R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁷ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O-C₁-C₆алкил- или R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, или два R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R⁷, необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклом или (R¹¹)₂N-, при этом 4-6-членный гетероцикл, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно

замещен N-защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил,

гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-,

5 гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

10 каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил- и гетероарил C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из

15 OH, галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил-O-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил(O)C- и $R^{12}O(O)C$ -.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vm) каждый R^7 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых R^7 представляет собой алкил, R^7 представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, трет-

20 бутил, пентил или гексил.

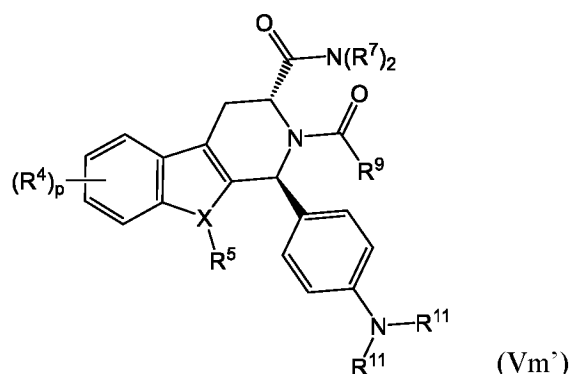
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vm), один из R^{11} представляет собой H, а другой из R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vm), один из R^{11} представляет собой H, а другой из R^{11} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил,

30 гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу.

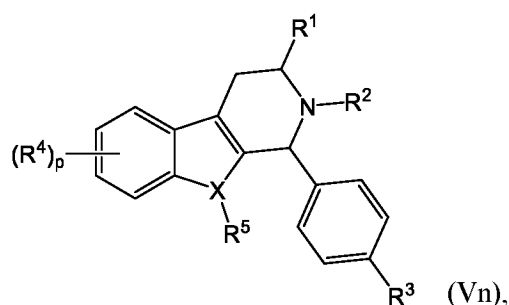
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Vm) R^4 представляет собой галоген или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой Br, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vm) имеет следующую стереохимическую структуру (Vm^*):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру формулы (Vn):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

- 5 X представляет собой N, O или S;
- R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 галогеналкил или $-C_1$ - C_6 алкил-OR¹²;
- R^2 представляет собой $-C(O)R^9$;
- R^3 представляет собой $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-C_0$ - C_6 алкил C_3 - C_8 циклоалкил, $-C_0$ - C_6 алкилгетероцикл, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-NO_2$ или $-Si(R^{15})_3$;
- 10 R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил-OR¹², $-C_1$ - C_6 алкил-NR¹² или $-OC(O)R^{12}$;
- R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;
- R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2N$ - или $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-;
- R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H заменены дейтерием;
- R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 -

С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-С₆алкил- или (R¹⁵)₃SiC₀-С₆алкил-;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, R¹²O-С₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹²O(O)C-С₁-С₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-С₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-С₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, С₁-С₆алкилом, С₁-С₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или С₁-С₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил;

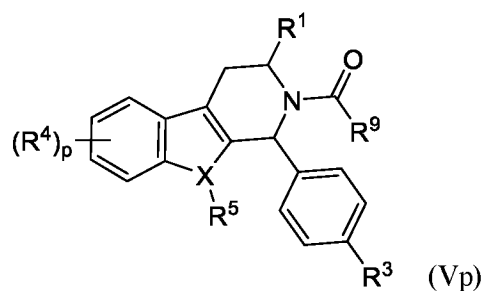
каждый R¹³ независимо представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, арил, гетероарил, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил- и гетероарилС₂-С₆алкенил-;

причем указанные С₁-С₆алкил, -С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкил-O-, R¹²O-С₁-С₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет структуру формулы (Vp):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил или -C₁-C₆алкил-OR¹²;

R³ представляет собой -C₀-C₆алкилC₃-C₈циклоалкил или -C₀-C₆алкилгетероцикл;

5 R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

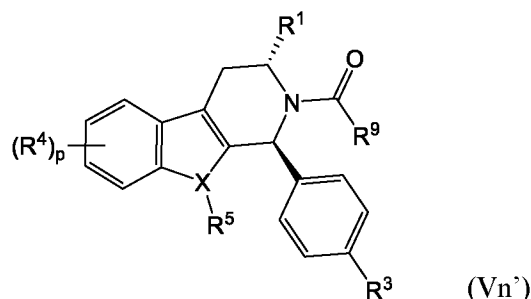
R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
p равен 0, 1, 2 или 3;

10 R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем указанный C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H заменены дейтерием;

R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

15 причем указанные C₀-C₆алкил или -C₃-C₈циклоалкил независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (Vn) и (Vp) имеет следующую стереохимическую структуру (Vn'):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

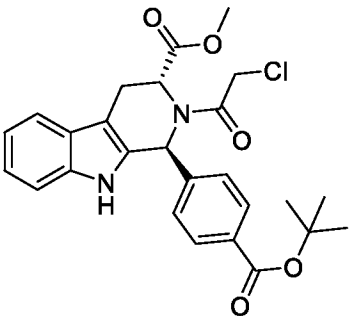
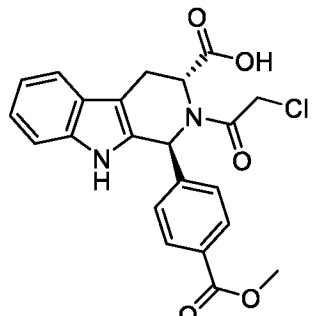
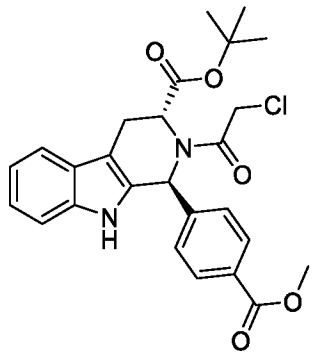
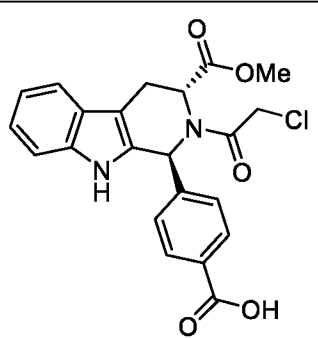
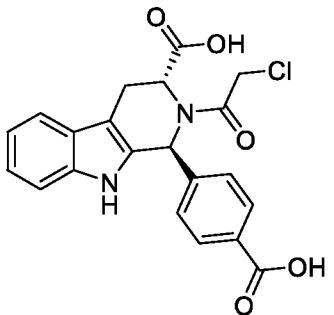
20 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Vn), (Vp) и (Vn') R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl или -C₁-C₂алкилF. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CH₂CH₂Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CD₂CD₂Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CH₂Cl или -CH₂F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CH₂Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CD₂Cl или -CD₂F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ представляет собой -CD₂Cl.

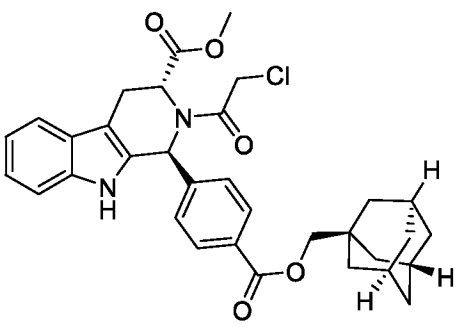
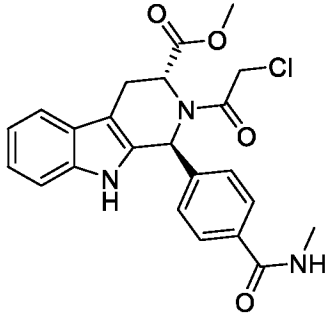
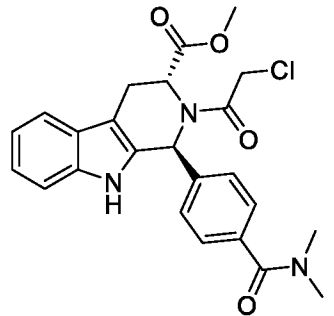
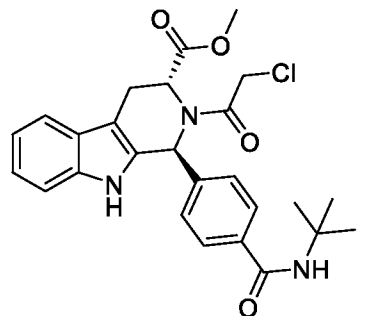
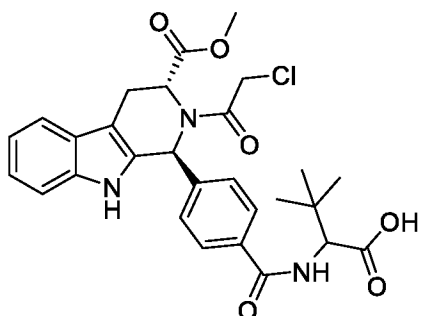
30 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Va), (Vn), (Vp) и (Vn') C₃-C₈циклоалкильная группа из -C₀-C₆алкилC₃-C₈ циклоалкила представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. В некоторых вариантах осуществления изобретения C₃-C₈ циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

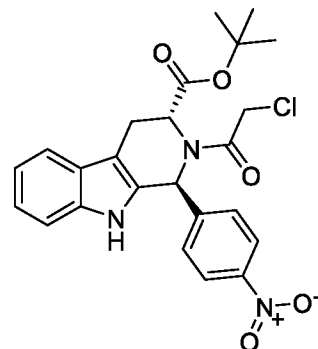
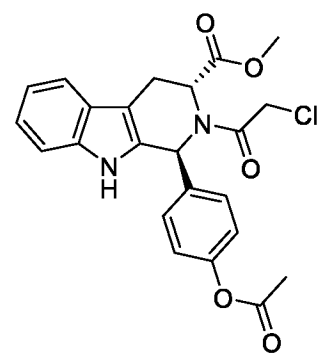
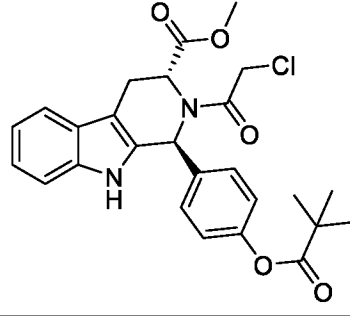
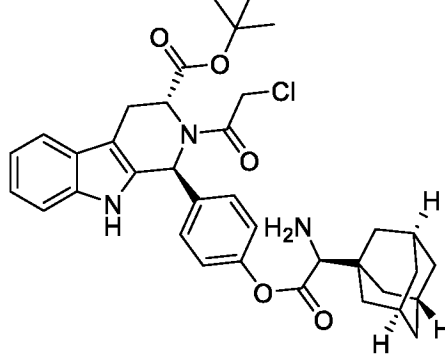
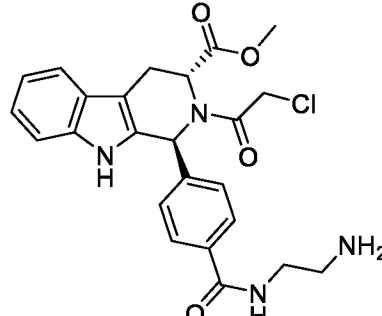
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Va), (Vn), (Vp) и (Vn') гетероциклическая группа -C₀-C₆алкилгетероцикла представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из S, N и O, причем гетероциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из OH, галогена, -NH₂ и C₁-C₆ алкила, или, если оно содержит 2 или более атомов N, необязательно замещено N-защитной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклическое кольцо выбрано из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пирролидинила, изоксазолидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, имидазолидинила, тетрагидропиранила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, дигидропиридинила, 1,3-тетрагидропиримидинила, дигидропиримидинила, азепанила и 1,4-дiazепанила. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил представляет собой тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбрано из группы, состоящей из соединений Таблицы 1.

Таблица 1

№	Структура	№	Структура
1		3	
2		4	
		5	

№	Структура
6	
7	
8	
9	
10	

№	Структура
11	
12	
13	
14	
15	

№	Структура
16	
17	
18	
19	
20	

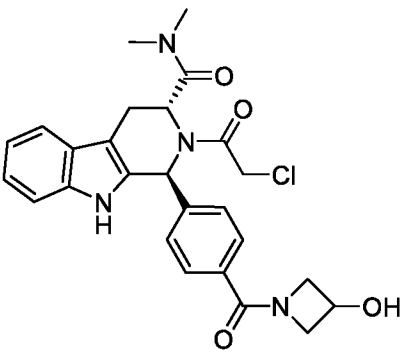
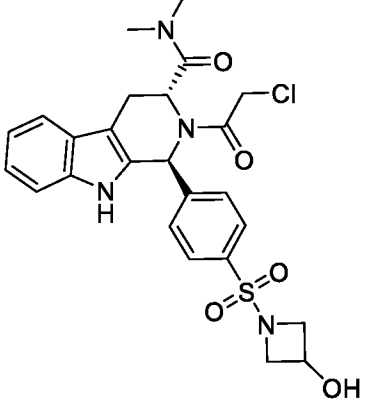
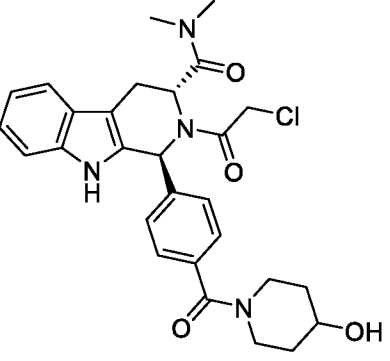
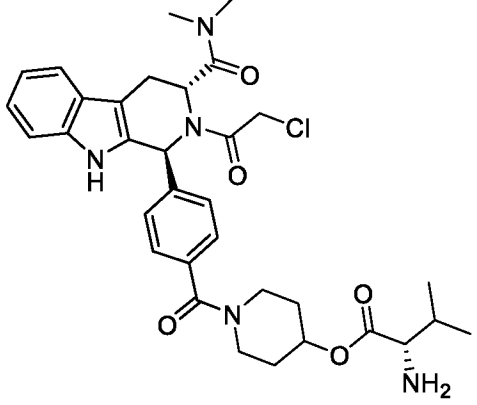
№	Структура
21	
22	
23	
24	
25	

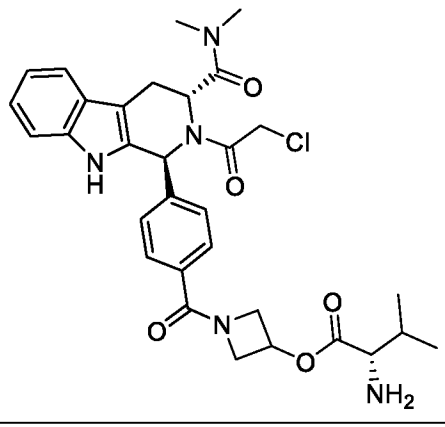
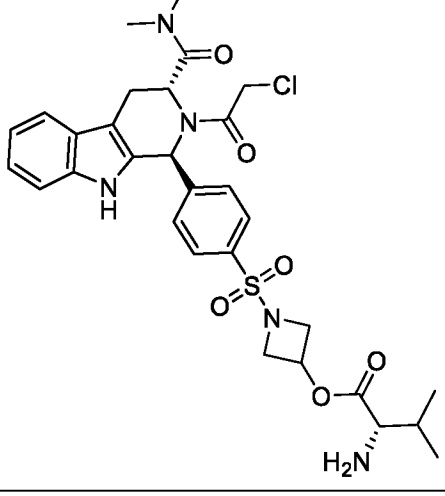
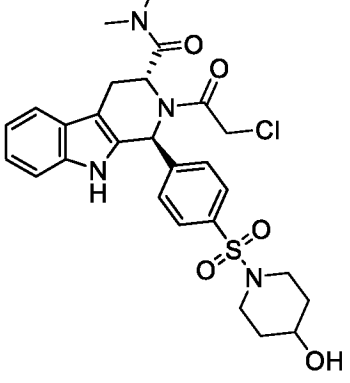
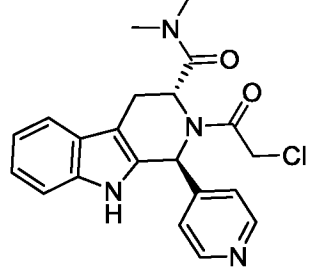
№	Структура
26	
27	
28	
29	

№	Структура
30	
31	
32	
33	
34	

№	Структура
35	
36	
37	
38	

№	Структура
39	
40	
41	
42	

№	Структура
43	
44	
45	
46	

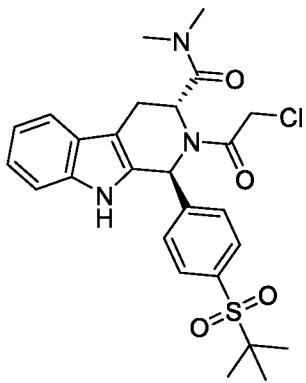
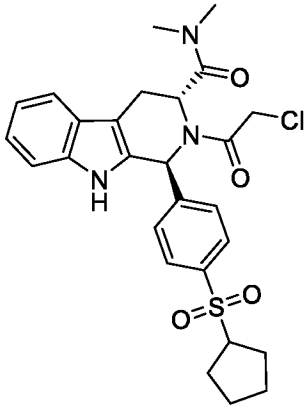
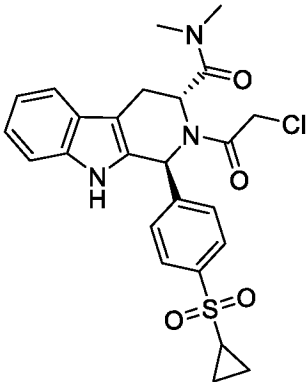
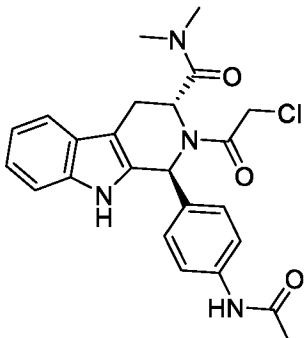
№	Структура
47	
48	
49	
50	

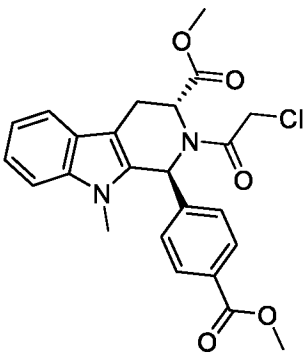
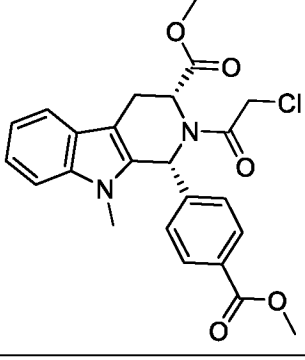
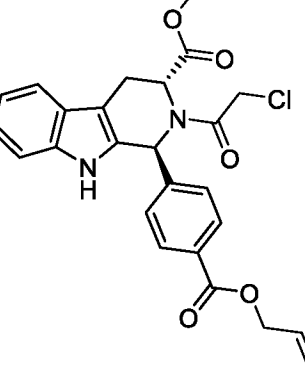
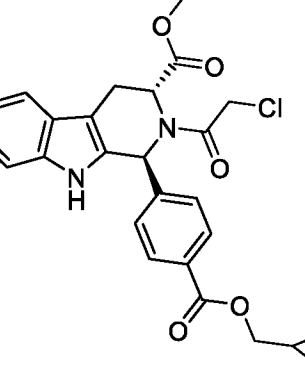
№	Структура
51	
52	
53	
54	

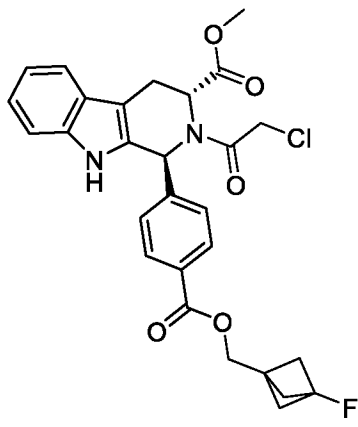
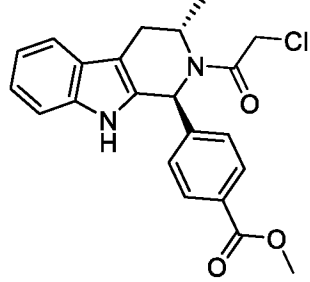
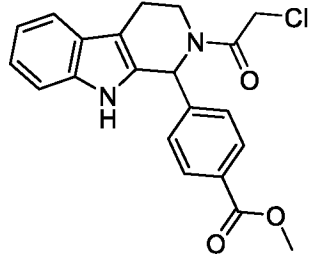
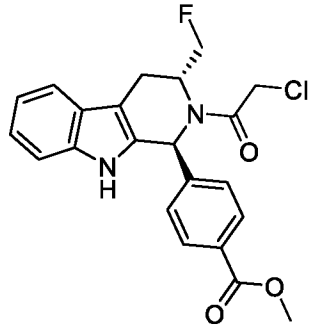
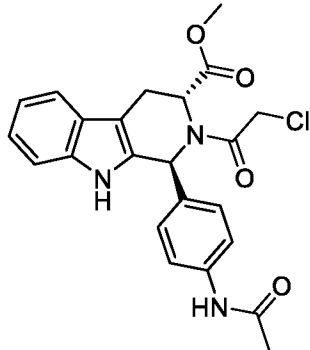
№	Структура
55	
56	
57	
58	

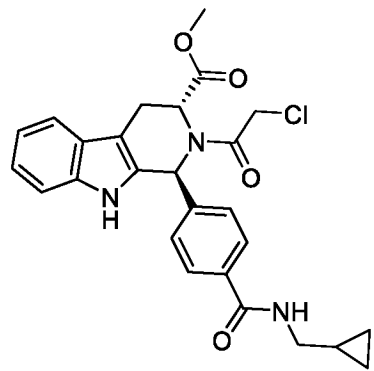
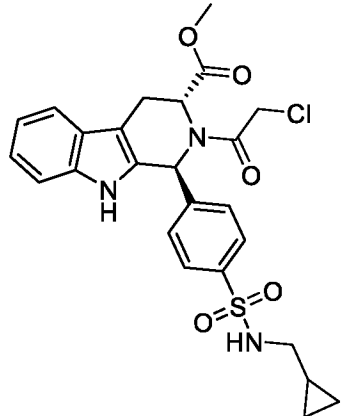
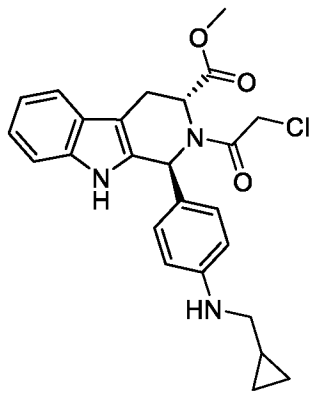
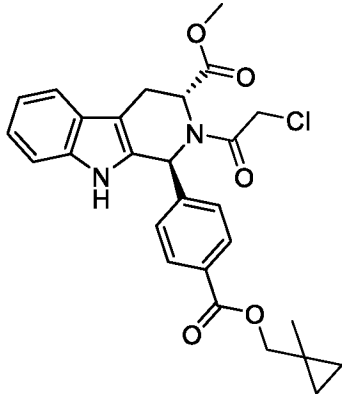
№	Структура
59	
60	
61	
62	

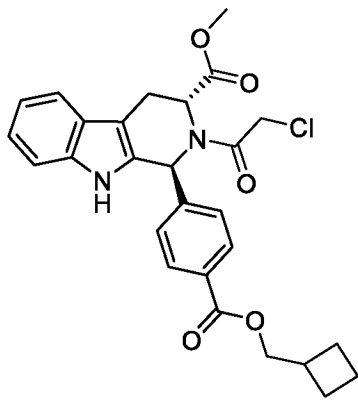
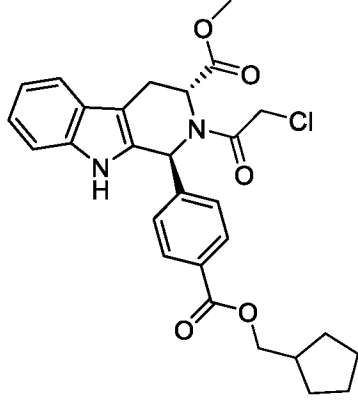
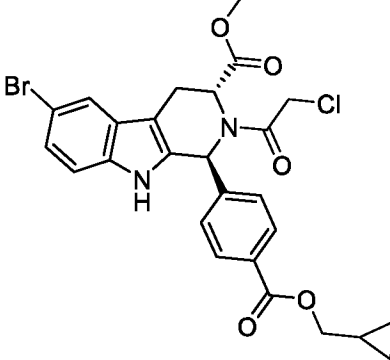
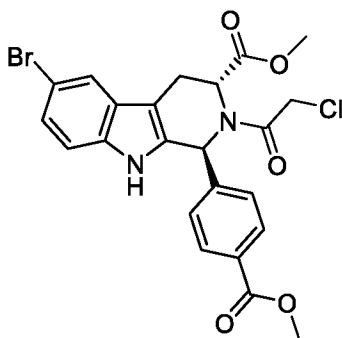
№	Структура
63	
64	
65	
66	
67	

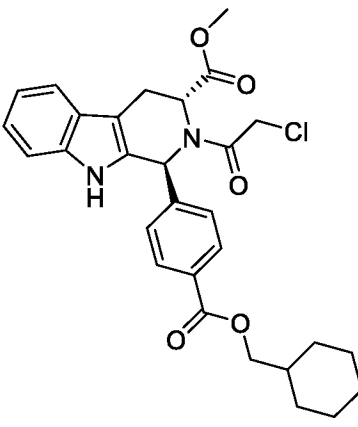
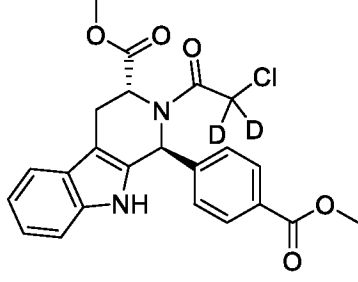
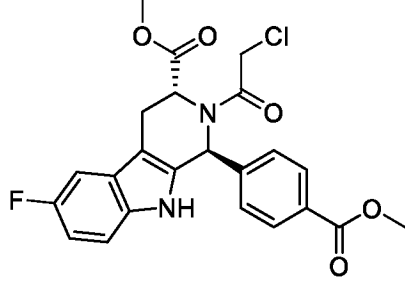
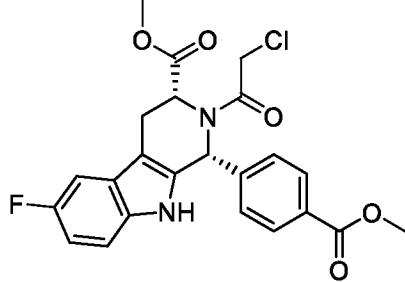
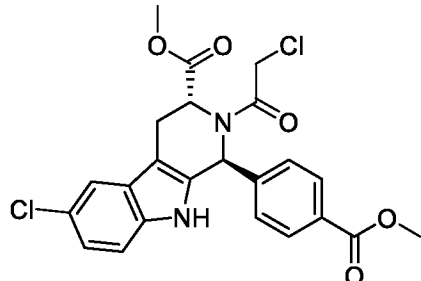
№	Структура
68	
69	
70	
71	

№	Структура
72	
73	
74	
75	

№	Структура
76	
77	
78	
79	
80	

№	Структура
81	
82	
83	
84	

№	Структура
85	
86	
87	
88	

№	Структура
89	
90	
91	
92	
93	

№	Структура
94	
95	
96	
97	
98	
99	

№	Структура
100	
101	
102	
103	
104	

№	Структура
105	
106	
107	
108	
109	
110	

№	Структура
111	
112	
113	
114	
115	
116	

№	Структура
117	
118	
119	
120	
121	
122	

№	Структура
123	
124	
125	
127	
128	

№	Структура
129	
130	
132	
133	
134	

№	Структура
135	
136	
137	
138	
139	

№	Структура
140	
141	
142	
143	
144	

№	Структура
145	
146	
147	
148	

№	Структура
149	
150	
151	
152	

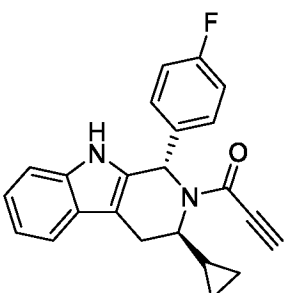
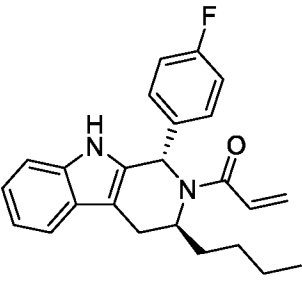
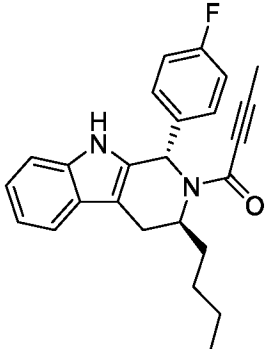
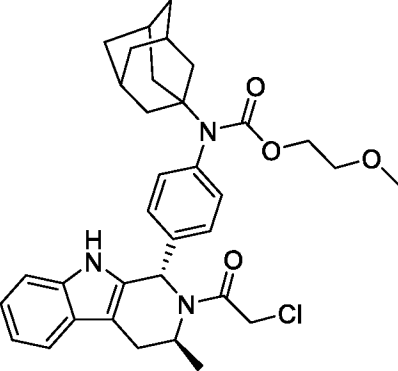
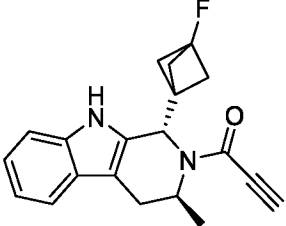
№	Структура
153	
154	
155	
156	
157	

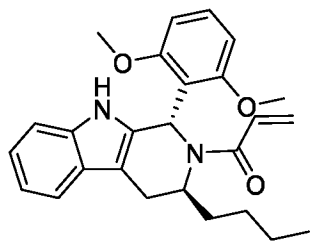
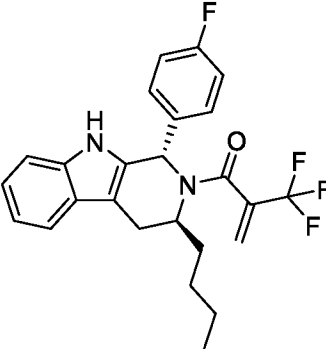
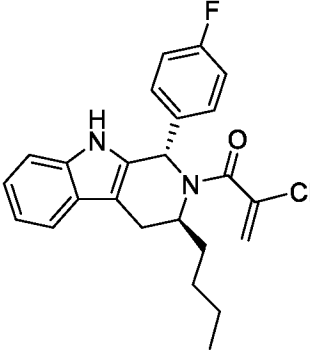
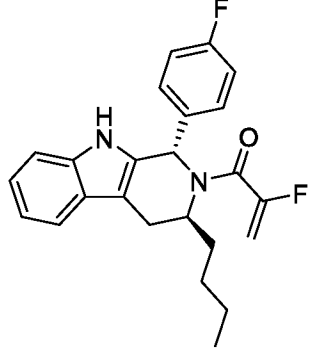
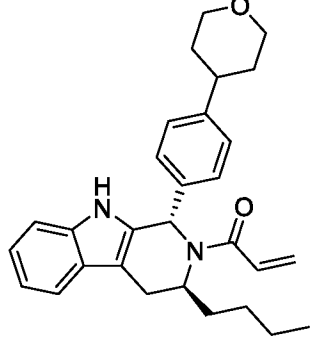
№	Структура
158	
159	
160	
161	
162	

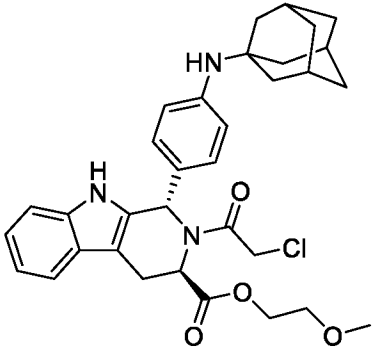
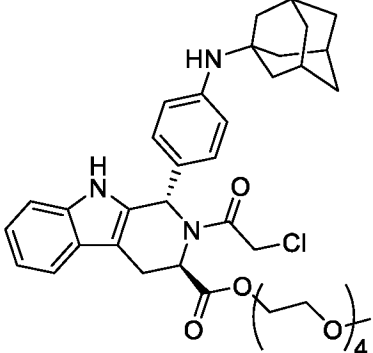
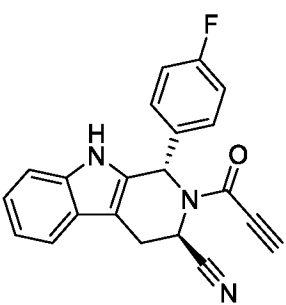
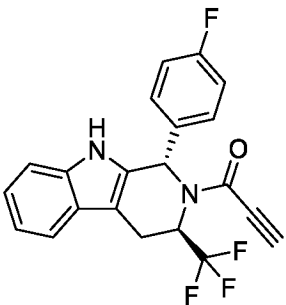
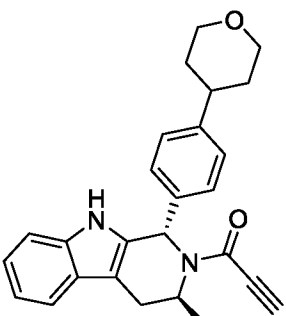
№	Структура
163	
164	
165	
166	
167	

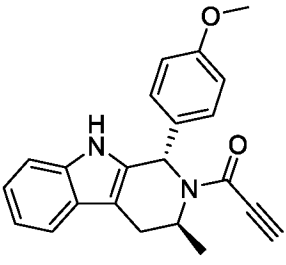
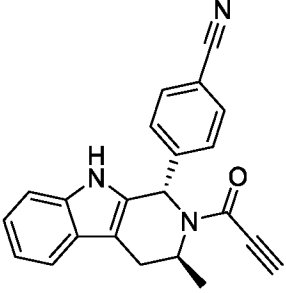
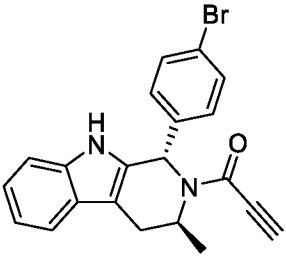
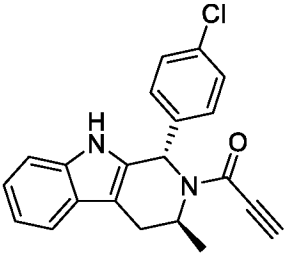
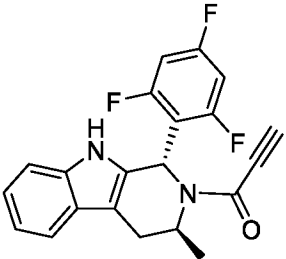
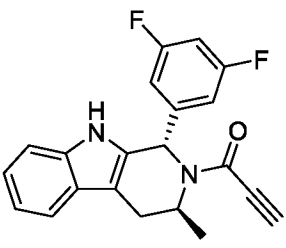
№	Структура
168	
169	
170	
171	
172	

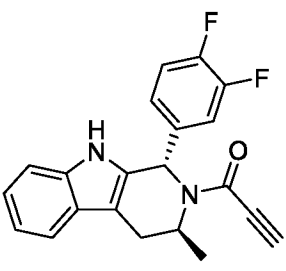
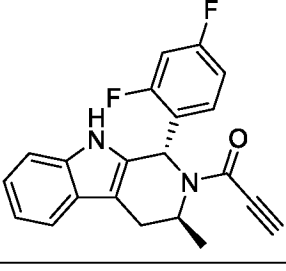
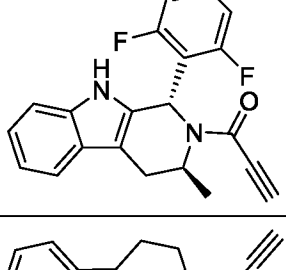
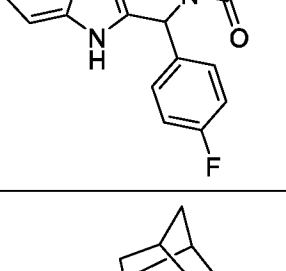
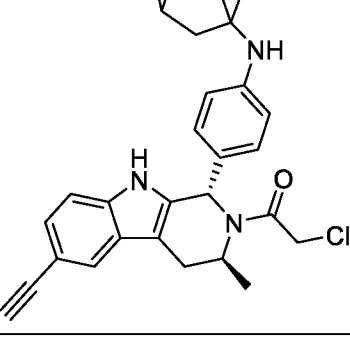
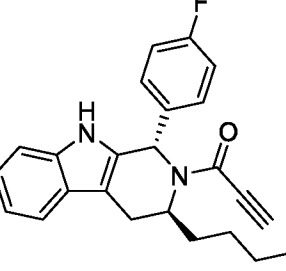
№	Структура
173	
174	
175	
176	
177	

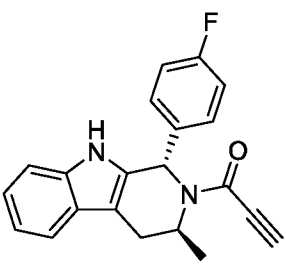
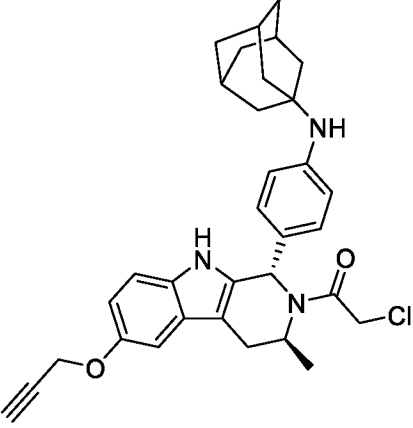
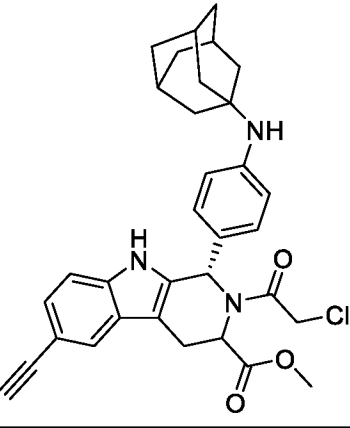
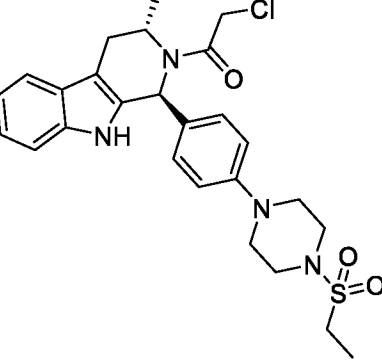
№	Структура
178	
179	
180	
181	
182	

№	Структура
183	
184	
185	
186	
187	

№	Структура
188	
189	
190	
191	
192	

№	Структура
193	
194	
195	
196	
197	
198	

№	Структура
199	
200	
201	
202	
204	
205	

№	Структура
206	
207	
208	
209	

№	Структура
210	
211	
212	
213	
214	

№	Структура
215	
216	
217	
218	
219	

№	Структура
220	
221	
222	
223	
224	

№	Структура
225	
226	
227	
228	
229	

№	Структура
230	
231	
232	
233	
234	

№	Структура
235	
236	
237	
238	
239	

№	Структура
240	
241	
242	
243	
244	

№	Структура
245	
246	
247	
249	

№	Структура
250	
251	
257	
258	

№	Структура
259	
260	
261	
262	

№	Структура
263	
264	
265	
266	

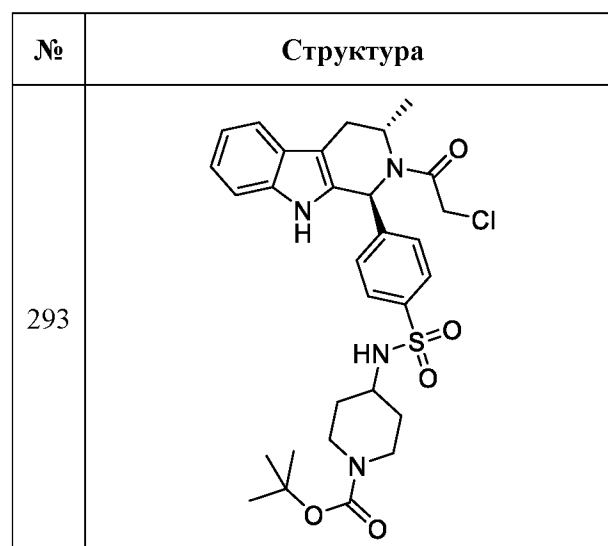
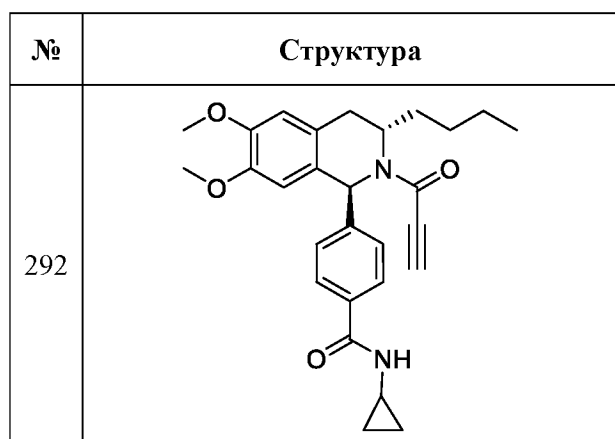
№	Структура
268	
269	
270	
271	

№	Структура
272	
273	
274	
275	

№	Структура
276	
277	
278	
279	
280	

№	Структура
281	
282	
283	
284	
285	

№	Структура
286	
287	
288	
289	
290	
291	



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль.

3. Способы получения

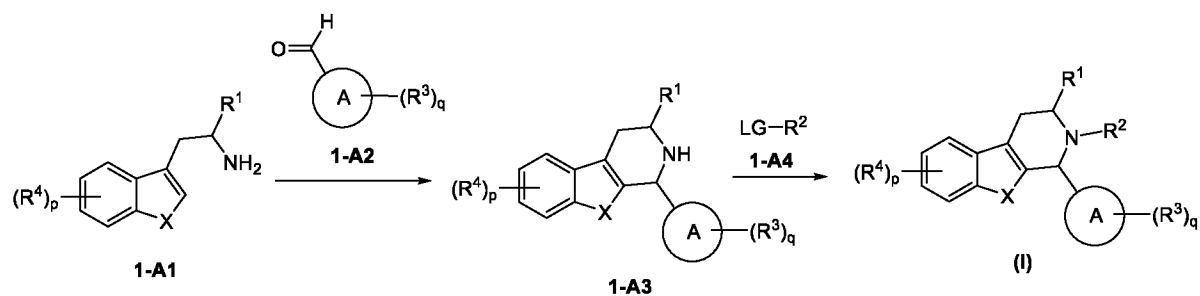
Соединения данного раскрытия могут быть синтезированы с учетом приведенной в
 5 данном документе методологии, включая известные химические реакции и связанные процедуры, такие как разделение и очистка. Иллюстративные способы и методики получения соединений в этом раскрытии описаны ниже и в Примерах. Аббревиатуры представляют собой сокращения, используемые по соглашению, которые можно найти в литературе и научных журналах.

Понятно, что можно изменять исходные вещества и условия реакций, последовательность
 10 реакций и задействовать дополнительные стадии для получения соединений, охватываемых данным раскрытием, как продемонстрировано следующими примерами. Доступны общие источники для известных химических реакций, пригодных для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley Interscience, 2001; или Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B. Reaction and Synthesis*; Fifth Edition, Springer, 2007; или Li, *JJ Name Reactions, A Collection of Detail Mechanisms and Synthetic Applications*; Fifth Edition, Springer, 2014).

Исходные вещества могут быть получены из коммерческих источников или получены по известным реакциям и способам в литературе, например научных журналах, которые известны специалистам в данной области техники.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения для синтеза соединений можно использовать следующие схемы. Например, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии с общим синтезом, изложенным ниже на Схеме 1, причем подходящие реагенты можно получить из коммерческих источниках или синтезировать известными способами или способами, адаптированными из примеров, представленных в данном документе. На Схеме 1
 25 каждое из кольца A, X, R¹, R², R³, R⁴, p и q независимо является таким, как указано в данном документе, и LG представляет собой уходящую группу (например, галоген).

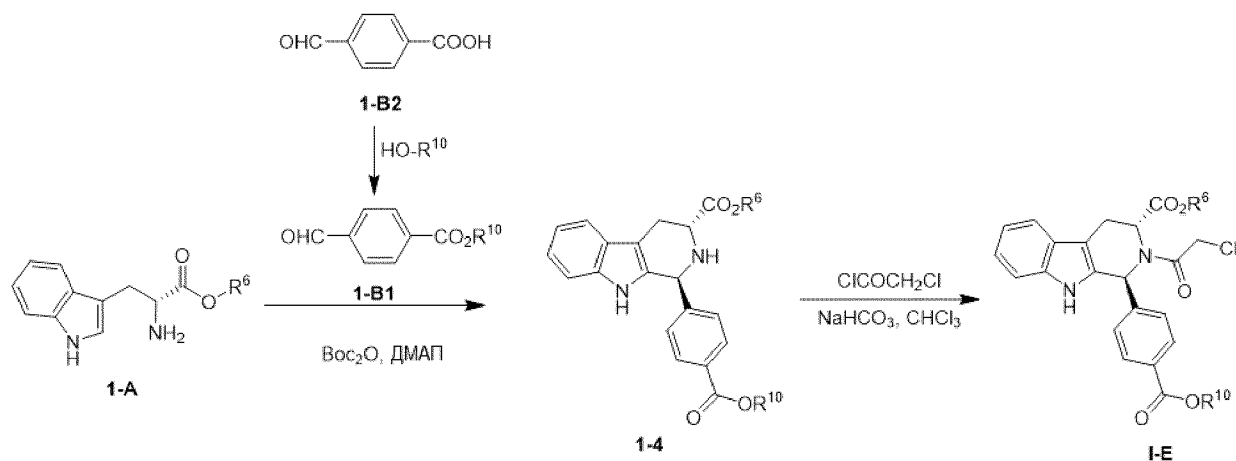
Схема 1



На Схеме 1 соединение **1-A3** может быть получено путем циклизации амина **1-A1** с альдегидом **1-A2**. Соединения формулы (I) затем могут быть получены сочетанием **1-A3** с **1-A4** в условиях реакции, подходящих для получения соединений формулы (I). Дополнительные иллюстративные синтезы показаны на схемах ниже.

Для синтеза описанных в данном документе соединений, содержащих сложные эфиры у R^1 и R^3 , иллюстративный синтез показан на Схеме 1А.

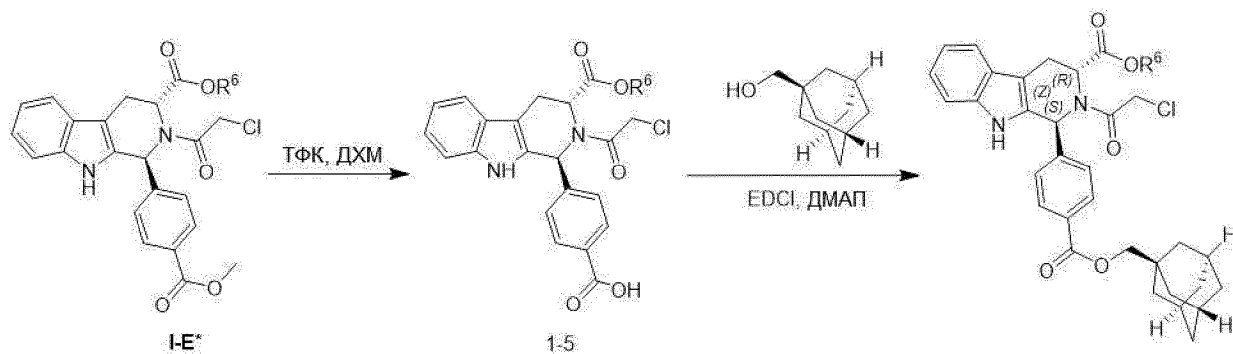
Схема 1А



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 и R^{10} представляют собой алкильные группы. Использование различных спиртов $HO-R^{10}$ в реакции с **1-B2** может дать различные соединения алкил-4-формилбензоата (**1-B1**) для реакции циклизации с соединением **1-A** с получением соединения **1-4**. Реакция с 2-хлорацетилхлоридом приводит к соединению **I-E**, в котором сложные эфиры присутствуют одновременно при R^1 и R^3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения для синтеза соединений с другими сложными эфирами при R^3 можно использовать синтез, показанный на схеме **1В**, исходя из соединения **I-E***:

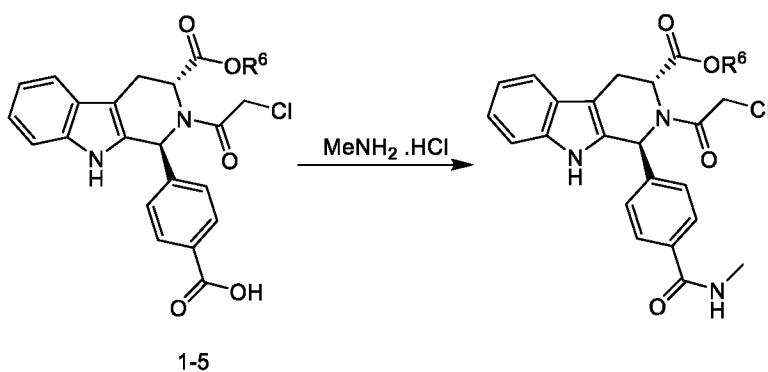
Схема 1В



В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение 1-5 также можно использовать для синтеза амидов при R³, как показано на Схеме 1С.

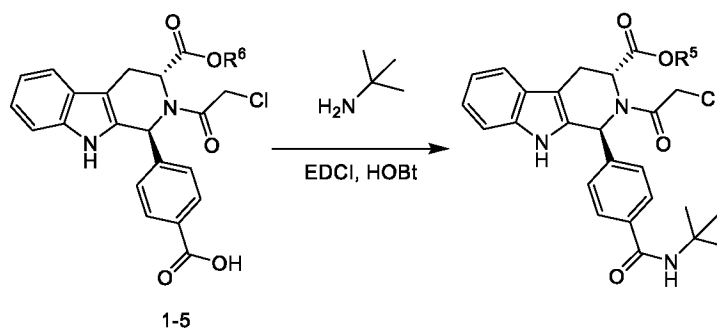
5

Схема 1С



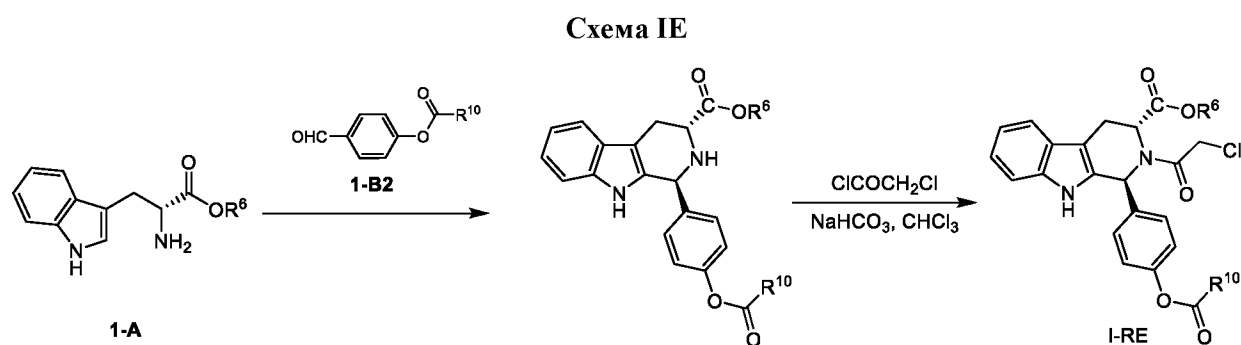
Использование разных алкиламиногрупп можно использовать для введения различных алкил-замещенных амидов, например NH(CH₃)₂ или NH₂-трет-бутила, как показано на Схеме 1D.

Схема 1D

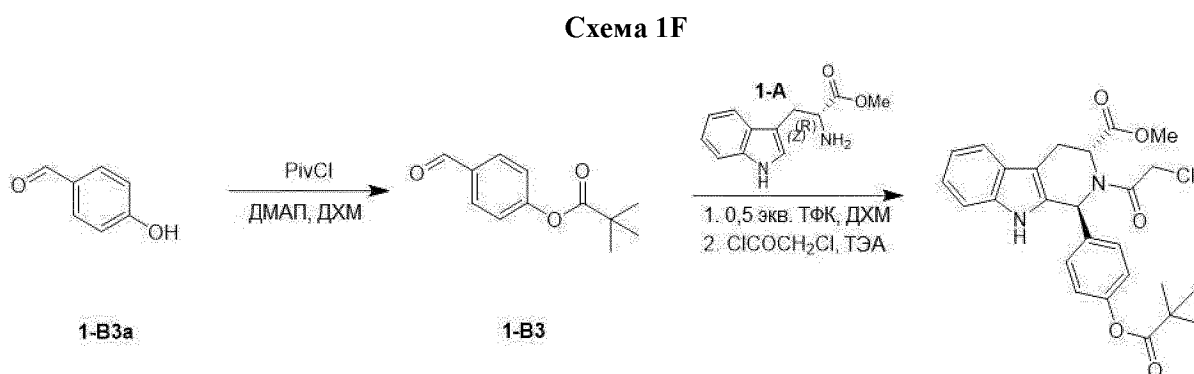


10

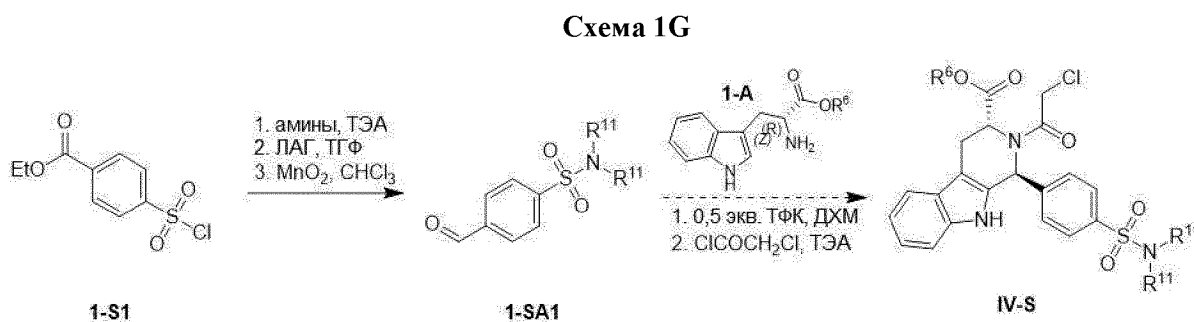
Для синтеза обратных сложных эфиров в положении R³ можно использовать синтетический путь Схемы 1, но с заменой алкил-4-формилбензоата замещенным исходным веществом, например 4-формилфенилацетатом), как показано на Схеме 1Е:



Замещенное соединение 4-формилфенилацетата, например 4-формил-трет-бутилацетат, можно получить, как показано ниже, и полученный продукт 1-B3 присоединен к соединению 1-A, содержащему метиловый сложный эфир, как показано на Схеме 1F:



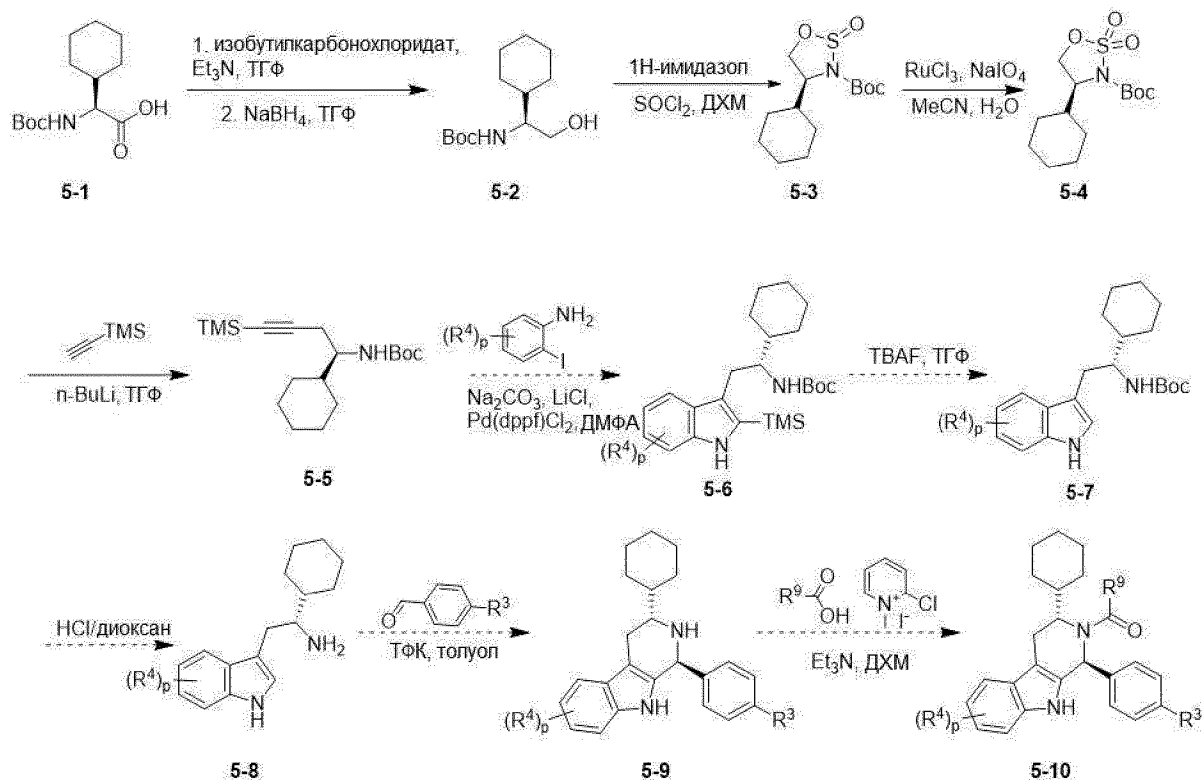
Для синтеза соединений, в которых кольцо А представляет собой фенил, замещенный сульфонильной группой, например сульфонамидом, можно использовать синтетический путь Схемы 1G.



На Схеме 1G этил-4-(хлорсульфонил)бензоат приводят в контакт с амином $NH(R^{11})_2$ с образованием соединения 1-SA1, N-замещенного 4-формилбензолсульфонамида. Соединение 1-SA1 сочетают с соединением 1-A, а затем приводят в контакт с 2-хлорацетилацетатом, как показано на Схеме 1A выше, с образованием соединения IV-S. Аналогичный способ может быть использован для получения соединений, в которых R^3 представляет собой $-SO_2$ -алкил и т.п.

Для синтеза соединений, в которых R^1 представляет собой циклоалкил, например циклогексил, можно использовать способ синтеза согласно Схеме 1H:

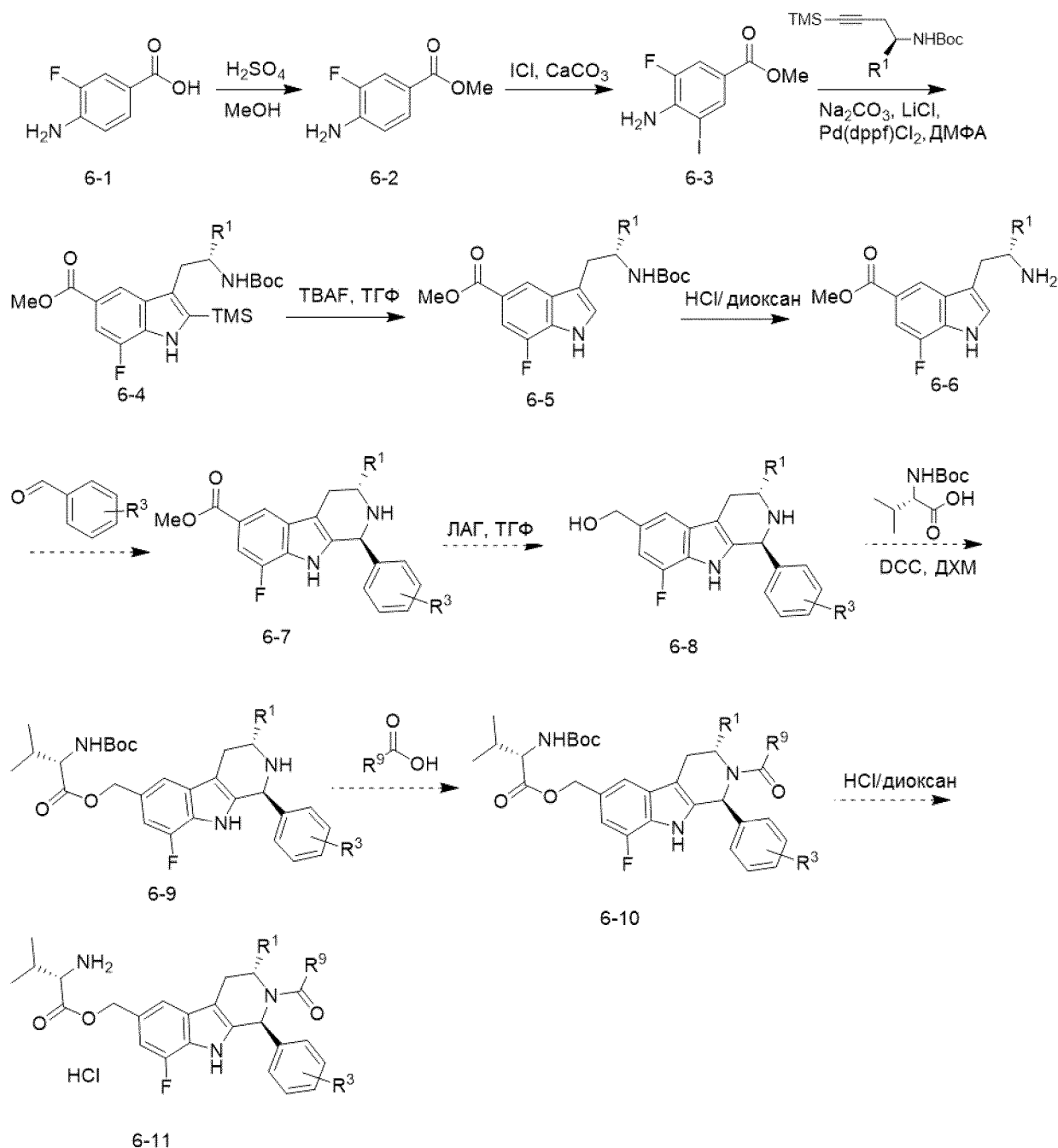
Схема 1Н



На Схеме 1Н соединение 5-1 восстанавливают, циклизуют и окисляют с получением соединения 5-4. Соединение 5-4 приводят в контакт с этинилтриметилсианом с получением алкина 5-5. Циклизация с необязательно замещенным 2-иоданилином дает соединение 5-6, с которого затем можно снять защиту и сочетать с необязательно замещенным бензальдегидом, дает соединение 5-9, которое после реакции с желаемой кислотой дает соединение 5-10.

Для синтеза соединений, имеющих различные заместители R^4 , можно использовать синтетический путь, показанный на схеме II.

Схема 11



На Схеме 11 соединение 6-1 можно функционализировать через соответствующий сложный эфир 6-2 с получением соединения 6-3, которое затем можно превратить в защищенный индол 6-4. Снятие защиты дает соединение 6-6, которое затем можно сочетать с необязательно замещенным бензальдегидом с получением соединения 6-7. Восстановление сложного эфира дает соединение 6-8, которое затем можно сочетать с кислотным фрагментом (например, аминокислотой, такой как валин) с получением соединения 6-9. Взаимодействие соединения 6-9 с подходящей кислотой дает соединение 6-10, которое необязательно можно приводить в контакт с кислотой с образованием соответствующей соли, как в соединении 6-11.

Другие соединения в соответствии с раскрытием можно синтезировать с использованием синтетических путей, указанных выше, и адаптацией методик химического синтеза, доступных

специалисту в данной области техники. Типичные способы синтеза представлены в Примерах. Следует понимать, что каждая из методик, описывающих синтез иллюстративных соединений, является частью описания и таким образом включена в данный документ в Подробное описание этого раскрытия.

5

4. Способы применения

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные в данном документе соединения используются в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ лечения рака включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества любого из соединений, описанных в данном документе.

10

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения можно использовать в качестве монотерапии или, как дополнительно предусмотрено ниже, в комбинированной терапии с одним или более терапевтическими способами лечения, особенно в сочетании с одним или более химиотерапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения используются в комбинации со вторым терапевтическим агентом, причем соединения

15

используются на уровнях, которые повышают чувствительность рака или раковой клетки ко второму терапевтическому агенту, например, на уровнях соединения, которые не вызывают значительной гибели клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения можно использовать в комбинации с лучевой терапией либо для повышения чувствительности клеток к лучевой терапии, либо в качестве дополнения к лучевой терапии (например, в дозах, достаточных для активации пути гибели клеток).

20

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения рака у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе.

25

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ лечения злокачественной солидной опухоли у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эффективного количества соединения или композиции, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения злокачественная солидная опухоль представляет собой карциному. В некоторых вариантах осуществления изобретения злокачественная солидная опухоль представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления изобретения злокачественная солидная опухоль представляет собой саркому.

30

35

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак для лечения с помощью соединения может быть выбран из, среди прочего, рака надпочечников, рака анального канала, рака желчевыводящих путей, рака мочевого пузыря, рака костей (например, остеосаркомы), рака мозга (например, глиом, астроцитомы, нейробластомы и т.д.), рака груди, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, рака головы и шеи, гемобластоза (например, лейкоз и лимфома), рака кишечника (тонкого кишечника), рака печени, рака легких (например, рак бронхов, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого и т.д.), рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака почек, рака предстательной железы, рака

слюнных желез, рака кожи (например, базальноклеточный рак, меланома), рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака матки, рака влагалища, саркомы и карцином мягких тканей. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой почечно-клеточную карциному (ПКР). В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак предстательной железы.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединения, представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак поджелудочной железы, подлежащий лечению соединениями, представляет собой аденокарциному поджелудочной железы или метастатический рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению соединениями, представляет собой аденокарциному поджелудочной железы I стадии, II
10 стадии, III стадии или IV стадии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединений, представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак легкого, подлежащий лечению соединениями, представляет собой мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления изобретения немелкоклеточный рак легкого, подлежащий лечению соединениями, представляет собой аденокарциному, плоскоклеточную карциному или крупноклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак легких, подлежащий лечению с помощью соединений, представляет собой метастатический рак легких.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединений, представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления изобретения гемобластоз выбран из острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), лимфомы (например, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), волосатоклеточного хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) и множественной миеломы.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению соединениями, представляет собой лейкоз, выбранный из острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), волосато-клеточного хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) и множественной миеломы.

35 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединения, представляет собой лимфому, выбранную из лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы и лимфомы Беркитта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединения, представляет собой рак, характеризующийся мезенхимальными особенностями или мезенхимальным фенотипом. При некоторых формах рака усиление мезенхимальных характеристик связано с мигрирующей способностью (например, интравазация) и инвазивностью рака. Мезенхимальные характеристики могут включать, среди прочего, повышенную миграционную способность, инвазивность, повышенную устойчивость к апоптозу и повышенную продукцию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ, ECM). В дополнение к этим физиологическим характеристикам, мезенхимальные характеристики могут включать экспрессию определенных биомаркеров, включая, среди прочего, E-кадгерин, N-кадгерин, интегрины, FSP-1, α -SMA, виментин, β -катенин, коллаген I, коллаген II, коллаген III, коллаген IV, фибронектин, ламинин 5, SNAIL-1, SNAIL-2, Twist-1, Twist-2 и Lef-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, выбранный для лечения указанными в данном документе соединениями, включает, среди прочего, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак предстательной железы и рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления изобретения мезенхимальные особенности могут быть присущи данному типу рака или вызваны или выбраны лечением рака химиотерапией и/или лучевой терапией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению соединением, идентифицирован как имеющий активирующую или онкогенную активность RAS или определен как имеющий такую активность. В некоторых вариантах осуществления изобретения RAS представляет собой K-RAS, H-RAS или N-RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующий или онкогенный RAS представляет собой активирующую или онкогенную мутацию RAS.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению данными соединениями, идентифицирован как имеющий или определен как имеющий активирующую или онкогенную мутацию K-RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, выбранный для лечения, идентифицирован как имеющий или определен как имеющий активирующую или онкогенную мутацию в K-RAS человека в одном или более из кодона 5, кодона 9, кодона 12, кодона 13, кодона 14, кодона 18, кодона 19, кодона 22, кодона 23, кодона 24, кодона 26, кодона 33, кодона 36, кодона 57, кодона 59, кодона 61, кодона 62, кодона 63, кодона 64, кодона 68, кодона 74, кодона 84, кодона 92, кодона 35, кодона 97, кодона 110, кодона 115, кодона 117, кодона 118, кодона 119, кодона 135, кодона 138, кодона 140, кодона 146, кодона 147, кодона 153, кодона 156, кодона 160, кодона 164, кодона 171, кодона 176, кодона 185 и кодона 188.

В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная мутация K-RAS может представлять собой мутацию, в которой кодон 5 представляет собой K5E; кодон 9 представляет собой V9I; кодон 12 представляет собой G12A, G12C, G12D, G12F, G12R, G12S, G12V или G12Y; кодон 13 представляет собой G13C, G13D или G13V; кодон 14 представляет собой V14I или V14L; кодон 18 представляет собой A18D; кодон 19 представляет собой L19F; кодон 22 представляет собой Q22K; кодон 23 представляет собой L23R; кодон 24

представляет собой I24N; кодон 26 представляет собой N26K; кодон 33 представляет собой D33E; кодон 36 представляет собой I36L или I36M; кодон 57 представляет собой D57N; кодон 59 представляет собой A59E, A59G или A59T; кодон 61 представляет собой Q61H, Q61K, Q61L или Q61R; кодон 62 представляет собой E62G или E62K; кодон 63 представляет собой E63K; кодон 64
5 представляет собой Y64D, Y64H или Y64N; кодон 68 представляет собой R68S; кодон 74 представляет собой T74P; кодон 84 представляет собой I84T; кодон 92 представляет собой D92Y; кодон 97 представляет собой R97I; кодон 110 представляет собой P110H или P110S; кодон 115 представляет собой G115E; кодон 117 представляет собой K117N; кодон 118 представляет собой C118S; кодон 119 представляет собой D119N; кодон 135 представляет собой R135T; кодон 138
10 представляет собой G138V; кодон 140 представляет собой P140H; кодон 146 представляет собой A146T или A146V; кодон 147 представляет собой K147N; кодон 153 представляет собой D153N; кодон 156 представляет собой F156L; кодон 160 представляет собой V160A; кодон 164 представляет собой R164Q; кодон 171 представляет собой I171M; кодон 176 представляет собой K176Q; кодон 185 представляет собой C185R или C185S; и кодон 188 представляет собой M188V.

15 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединения, идентифицирован как имеющий или определен как имеющий онкогенные или активирующие мутации K-RAS в кодоне 12, кодоне 13 и/или кодоне 61. В некоторых вариантах осуществления изобретения онкогенная или активирующая мутация K-RAS в кодоне 12 представляет собой G12A, G12C, G12D, G12F, G12R, G12S, G12V или G12Y; в кодоне 13
20 представляет собой G13C, G13D или G13V; а в кодоне 61 представляет собой Q61H, Q61K, Q61L или Q61R. В некоторых вариантах осуществления изобретения онкогенная или активирующая мутация K-RAS представляет собой комбинацию онкогенных или активирующих мутаций K-RAS в кодоне 12 и кодоне 13; кодоне 12 и кодоне 61; кодоне 13 и 61; или кодоне 12, кодоне 13 и кодоне 61.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению данными соединениями, идентифицирован как имеющий или определен как имеющий активирующую или онкогенную мутацию N-RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак идентифицирован как имеющий или определен как имеющий активирующую или онкогенную мутацию в N-RAS человека в одном или более из кодона 12, кодона 13 и кодона 61. В некоторых
30 вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная мутация N-RAS в кодоне 12 представляет собой G12A, G12C, G12D, G12R, G12S или G12V. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная мутация N-RAS в кодоне 13 представляет собой G13A, G13C, G13D, G13R, G13S или G13V. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная мутация N-RAS в кодоне 61
35 представляет собой Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P или Q61R. В некоторых вариантах осуществления изобретения онкогенная или активирующая мутация N-RAS представляет собой комбинацию активирующих или онкогенных мутаций N-RAS в кодоне 12 и кодоне 13; кодоне 12 и кодоне 61; кодоне 13 и 61; или кодоне 12, кодоне 13 и кодоне 61.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединений, идентифицирован как имеющий или определен как имеющий активирующую или онкогенную мутацию H-RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, выбранный для лечения, идентифицирован как имеющий активирующую или онкогенную мутацию в H-RAS человека в одном или более из кодона 12, кодона 13 и кодона 61. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная мутация H-RAS в кодоне 12 представляет собой G12A, G12C, G12D, G12R, G12S или G12V. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная мутация H-RAS в кодоне 13 представляет собой G13A, G13C, G13D, G13R, G13S или G13V. В некоторых вариантах осуществления изобретения активирующая или онкогенная мутация H-RAS в кодоне 61 представляет собой Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P или Q61R. В некоторых вариантах осуществления изобретения онкогенная или активирующая мутация H-RAS представляет собой комбинацию активирующих или онкогенных мутаций H-RAS в кодоне 12 и кодоне 13; кодоне 12 и кодоне 61; кодоне 13 и 61; или кодоне 12, кодоне 13 и кодоне 61.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединений, может представлять собой рак, имеющий распространенность (например, по меньшей мере около 10 % или более или около 15 % или более раковых заболеваний) активирующей или онкогенной мутации RAS, такой как рак желчных путей, рак шейки матки, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак легких, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак желудка (желудочный), гемобластоз (например, лейкоз, лимфомы и т.д.), рак яичников, рак предстательной железы, рак слюнных желез, рак кожи, рак тонкого кишечника, рак щитовидной железы, рак верхних отделов респираторного и пищеварительного тракта, рак мочевыводящих путей и рак мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения можно использовать для лечения рака, который невосприимчив к одному или более другим химиотерапевтическим агентам, в частности цитотоксическим химиотерапевтическим агентам; или лечения рака, устойчивого к лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения используют для лечения рака, у которого развилась невосприимчивость к химиотерапевтическим агентам, активирующим другие пути клеточной смерти, такие как апоптоз, митотическая катастрофа, некроз, старение и/или аутофагия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению соединениями, идентифицирован как рефрактерный или резистентный к химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак является рефрактерным или резистентным к одному или более из алкилирующих агентов, противораковых антибиотических агентов, антиметаболических агентов (например, антагонистов фолатов, аналогов пурина, аналогов пиримидина и т.д.), агентов, ингибирующих топоизомеразу, антимицротрубчаточковых агентов (например, таксаны, алкалоиды барвинка), гормональных агентов (например, ингибиторы ароматазы), агентов растительного происхождения и их синтетических производных,

антиангиогенных агентов, агентов, индуцирующих дифференцировку, агентов, индуцирующие остановку роста клеток, агентов, индуцирующих апоптоз, цитотоксических агентов, агентов, воздействующих на биоэнергетику клетки, т.е. воздействующих на уровни АТФ в клетке и молекулы/активности, регулирующие эти уровни, биологических агентов, например

5 моноклональных антител, ингибиторов киназ и ингибиторов факторов роста и их рецепторов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению соединениями, представляет собой рак, идентифицированный как рефрактерный или резистентный к одному или более из афатиниба, афуресертиба, алектиниба, алисертиба, альвоцидиба, амсакрина, амонафида, амуватиниба, акситиниба, азацитидина, азатиоприна,

10 бафетиниба, барасертибина, бендамустина, блеомицина, босутиниба, бортезомиба, бусульфана, кабозантиниба, камптотецина, канертиниба, капецитабина, кабазитаксела, карбоплатина, кармустина, ценизертиба, церитиниба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, креноланиба, кризотиниба, циклофосфамида, цитарабина, дабрафениба, дакарбазина, дактиномицина, данусертиба, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, динациклиба, доцетаксела,

15 довитиниба, доксорубицина, эпирубицина, эпитиниба, эрибулина мезилата, эрлотиниба, этиринотекана, этопозида, эверолимуса, эксеместана, флоксуридина, флударабина, фторурацила, гифитиниба, гемцитабина, гидроксимочевины, ибрутиниба, икотиниба, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, иметелстата, ипатасертиба, иринотекана, иксабепилона, лапатиниба, леналидомида, лестауртиниба, ломустина, луцитаниба, маситиниба, мехлоретамина, мелфалана,

20 меркаптопурина, метотрексата, мидостаурина, митомицина, митоксантрона, мубритиниба, неларабина, нератиниба, нилотиниба, нинтеданиба, омацетаксина мелесукцината, оратиниба, оксалиплатина, паклитаксела, палбоциклиба, палифосфамида-трис, пазопаниба, пелитиниба, пеметрекседа, пентостатина, пликамицина, понатиниба, позитиниба, пралатрексата, прокарбазина, квизартиниба, ралтитрекседа, регорафениба, руксолитиниба, селициклиба,

25 сорафениба, стрептозоцина, сульфатиниба, сунитиниба, тамоксифена, тандутиниба, темозоломида, темсиролимуса, тенипозида, телиатиниба, тиогуанина, тиотепы, топотекана, урамустина, валрубицина, вандетаниба, вемурафениба (Zelborae), винкристина, винбластина, винорелбина и виндезина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью

30 соединения, идентифицирован как рефрактерный или резистентный к одному или более химиотерапевтическим агентам, выбранным из циклофосфамида, хлорамбуцила, мелфалана, мехлоретамина, ифосфамида, бусульфана, ломустина, стрептозоцина, темозоломида, дакарбазина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, прокарбазина, урамустина, метотрексата, пеметрекседа, флударабина, цитарабина, фторурацила, флоксуридина, гемцитабина,

35 капецитабина, винбластина, винкристина, винорелбина, этопозида, паклитаксела, доцетаксела, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина, идарубицина, митоксантрона, блеомицина, митомицина, гидроксимочевины, топотекана, иринотекана, амсакрина, тенипозида и эрлотиниба.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак, подлежащий лечению с помощью соединений, представляет собой рак, резистентный к терапии ионизирующим излучением. Радиорезистентность рака может изначально быть ему присущей или возникать в результате лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения раковые заболевания, подлежащие лечению с помощью соединений, представляют собой, среди прочего, радиорезистентный рак надпочечников, рак анального канала, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, рак костей (например, остеосаркому), рак мозга (например, глиомы, астроцитому, нейробластому и т.д.), рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак головы и шеи, гемобластоз (например, лейкоз и лимфома), рак кишечника (тонкого кишечника), рак печени, рак легких (например, рак бронхов, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого и т.д.), рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак почек, рак предстательной железы, рак слюнных желез, рак кожи (например, базальноклеточный рак, меланому), рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, глиобластому, немелкоклеточный рак легкого в прогрессирующей стадии, рак мочевого пузыря, саркому или карциному мягких тканей.

5. Комбинированные способы лечения

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, используются в комбинации с одним или более другими (например, вторым терапевтическим агентом) способами лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта, страдающего раком, лечат комбинацией соединения, описанного в данном документе, и лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает введение субъекту, страдающему раком, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению и дополнительное лечение субъекта эффективным количеством лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, до, одновременно или после лечения облучением.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает введение эффективного количества соединения, описанного в данном документе, субъекту, страдающему раком, для повышения чувствительности рака к лучевой терапии и введение терапевтически эффективного дозы лучевой терапии для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту дают эффективную дозу рентгеновских лучей и гамма-лучей. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту дают эффективную дозу излучения частиц, при этом излучение частиц выбрано из пучка электронов, пучка протонов и пучка нейтронов. В некоторых вариантах осуществления изобретения лучевая терапия является разделенной.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту, страдающему раком, вводят терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или

первую фармацевтическую композицию на его основе и дополнительно вводят терапевтически эффективное количество второго химиотерапевтического агента или второй фармацевтической композиции на его основе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент
5 выбран из агента на основе платины, алкилирующего агента, противоракового антибиотика, антиметаболического агента (например, антагонистов фолата, аналогов пурина, аналогов пиримидина и т. д.), агента, ингибирующего топоизомеразу I, агента, ингибирующего топоизомеразу II, антимицротрубчаточного агента (например, таксаны, алкалоиды барвинка), гормонального агента (например, ингибиторы ароматазы), агент растительного происхождения и
10 его синтетических производных, антиангиогенного агента, агента, индуцирующего дифференцировку, агента, индуцирующего остановку роста клеток, агента, индуцирующего апоптоз, цитотоксического агента, агента, влияющий на биоэнергетику клетки, т.е. влияющего на клеточные уровни АТФ и молекулы/активности, регулирующие эти уровни, противоракового биологического агента (например, моноклональные антитела), ингибиторов киназ и ингибиторов
15 факторов роста и их рецепторов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор ангиогенеза, такой как, но не ограничиваясь ими, ингибитор растворимого VEGFR-1, NRP-1, ангиопоэтина 2, TSP-1, TSP-2, ангиостатина и родственных молекул, эндостатина, вазостатина, кальретикулина, тромбоцитарного фактора-4, TIMP, CDAI,
20 Meth-1, Meth-2, ФНО- α , ФНО- β , ФНО- γ , CXCL10, ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-18, протромбина («kingle»-домен-2), фрагмента антитромбина III, пролактина, VEGI, SPARC, остеопонтина, маспина, канстатин (фрагмент COL4A2) или связанного с пролиферинем белка. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор ангиогенеза представляет собой бевацизумаб (авастин), итраконазол, карбоксиамидотриазол, TNP-470 (аналог фумагиллина), CM101, ФНО- α , ИЛ-12,
25 тромбоцитарный фактор-4, сурамин, SU5416, тромбоспондин, антагонист VEGFR, ангиостатический стероид плюс гепарин, хрящевой фактор ингибирования ангиогенеза (CDAI), ингибитор матриксной металлопротеиназы, ангиостатин, эндостатин, 2-метоксиэстрадиол, текогалан, тетратиомолибдат, талидомид, тромбоспондин, пролактин, ингибитор $\alpha V\beta 3$, линомид, рамуцирумаб, тасквинимод, ранибизумаб, сорафениб (нексавар), сунитиниб (сутент), пазопаниб
30 (вотриент) или эверолимус (афинитор).

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор циклин-зависимой киназы (CDK) (например, ингибитор CDK4/CDK6). Примеры включают, но не ограничиваются ими, палбоциклиб (ибранса), рибоциклиб (необязательно дополнительно в комбинации с летрозолом), абемациклиб
35 (LY2835219; верзенио), P1446A-05 и трилациклиб (G1T28).

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК), такой как, но не ограничиваясь

ими, ибрутиниб (PCI-32765), акалабрутиниб, ONO-4059 (GS-4059), спебрутиниб (AVL-292, CC - 292), BGB-3111 и HM71224.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор BRAF. Примеры включают, но не ограничиваются ими, BAY43-
5 9006 (сорафениб, нексавар), PLX-4032 (вемурафениб), GDC-0879, PLX-4720, дабрафениб и LGX818.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор EGFR. Примеры включают, но не ограничиваются ими, gefitinib, эрлотиниб, афатиниб, бригатиниб, икотиниб, цетуксимаб, осимертиниб, панитумумаб,
10 бригатиниб, лапатиниб, cimaVax-EGF и веристрат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2). Примеры включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб, пертузумаб (необязательно дополнительно в комбинации с трастузумабом), маргетуксимаб и NeuVax.

15 В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ повышения чувствительности субъекта к иммунотерапевтическому или иммуногенному химиотерапевтическому агенту, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе, и эффективного количества иммунотерапевтического агента и/или иммуногенного химиотерапевтического
20 средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает введение субъекту ингибитора липоксигеназы. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется опухоль, клеточное микроокружение которой богато стромальными клетками. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение соединения, описанного в данном документе, приводит к уничтожению одной или более
25 стромальных клеток в микроокружении опухолевых клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение эффективного количества иммунотерапевтического агента и/или иммуногенного химиотерапевтического агента приводит к уничтожению одной или более опухолевых клеток. В данном изобретении также предложена комбинация, содержащая соединение, описанное в данном документе, и иммунотерапевтический агент, ингибитор
30 липоксигеназы или иммуногенный химиотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент выбран из ингибитора CTLA4, PDL1 или PD1. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент может быть выбран из ингибитора CTLA4, такого как ипилимумаб, ингибитора PD1, такого как пембролизумаб или ниволумаб, или ингибитора PDL1, такого как атезолизумаб или дурвалумаб.
35 В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой пембролизумаб. В других вариантах осуществления изобретения иммуногенный химиотерапевтический агент представляет собой соединение, выбранное из антрациклина, доксорубицина, циклофосфида, паклитаксела, доцетаксела, цисплатина, оксалиплатина или

карбоплатина. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена комбинация, содержащая соединение, описанное в данном документе, и ингибитор липоксигеназы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор липоксигеназы выбран из PD147176 и/или ML351. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор липоксигеназы может представлять собой ингибитор 15-липоксигеназы (см., например, Sadeghian et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2015, 26:1, 65-88).

В некоторых вариантах реализации второй химиотерапевтический агент выбран из алкилирующего агента, включая, но не ограничиваясь ими, адозелезин, альтретамин, бендамустин, бизелезин, бусульфан, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, эстрамустин, этоглуцид, фотемустин, гепесульфам, ифосфамид, импросульфан, ирофульвен, ломустин, манносульфан, мехлорэтамин, мелфалан, митобронитол, недаплатин, нимустин, оксалиплатин, пипосульфан, преднимустин, прокарбазин, ранимустин, сатраплатин, семустин, стрептозоцин, темозоломид, тиотепу, треосульфан, триазиквон, триэтиленмеламин, триплатина тетранитрат, трофосфамид и урамустин; антибиотика, включая, но не ограничиваясь ими, акларубицин, амрубицин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, идарубицин, меногарил, митомицин, неокарзиностаин, пентостатин, пирарубицидин, пликамицин, валрубицин и зорубицин; антиметаболита, включая, но не ограничиваясь ими, аминоптерин, азацитидин, азатиоприн, капецитабин, кладрибин, клофарабин, цитарабин, децитабин, флоксуридин, флударабин, 5-фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, меркаптопурин, метотрексат, неларабин, пеметрексед, ралтитрексед, тегафур-урацил, тиогуанин, триметоприм, триметрексед и видарабин; иммунотерапии, терапии антителами, включая, но не ограничиваясь ими, алемтузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб, галиксимаб, гемтузумаб, панитумумаб, пертузумаб, ритуксимаб, брентуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб, ибритумомаб тиуксетан, меченый 90 Y, ипилимумаб, тремелимумаб и антитела к CTLA-4; гормонов или антагонистов гормонов, включая, но не ограничиваясь ими, анастрозол, андрогены, бусерелин, диэтилстилбестрол, экзестан, флутамид, фулвестрант, гозерелин, идоксифен, летрозол, лейпролид, магестрол, ралоксифен, тамоксифен и торемифен; таксана, включая, но не ограничиваясь ими, DJ-927, доцетаксел, TPI 287, ларотаксел, ортатаксел, паклитаксел, ДНА-паклитаксел и тезетаксел; ретиноида, включая, но не ограничиваясь ими, алитретиноин, бексаротен, фенретирид, изотретиноин и третиноин; алкалоида, включая, но не ограничиваясь ими, демеколцин, гомогаррингтонин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлуниин и винорелбин; антиангиогенного агента, включая, но не ограничиваясь ими, АЕ-941 (GW786034, неовастат), АВТ-510, 2-метоксиэстрадиол, леналидомид и талидомид; ингибитора топоизомеразы, включая, но не ограничиваясь ими, амсакрин, белотекан, эдотекарин, этопозид, этопозид фосфат, экзатекан, иринотекан (также активный метаболит SN-38 (7-этил-10-гидрокси-камптотецин)), люкантон, митоксантрон, пиксантрон, рубитекан, тенипозид, топотекан и 9-аминокамптотецин; ингибитора киназы, включая, но не ограничиваясь ими, акситиниб (AG 013736), дазатиниб (BMS 354825), эрлотиниб, gefitinib,

флавопиридол, иматиниба мезилат, лапатиниб, мотесаниба дифосфат (AMG 706), нилотиниб (AMN107), селициклиб, сорафениб, сунитиниба малат, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-гидроксистауроспорин), вемурафениб, дабрафениб, селуметиниб, «paradox breakers» (такие как PLX8394 или PLX7904), LGX818, BGB-283, пексидартиниб (PLX3397) и ваталаниб; ингибитора направленной передачи сигнала, включая, но не ограничиваясь ими, бортезомиб, гелданамицин и рапамицин; модификатора биологического ответа, включая, но не ограничиваясь ими, имиквимод, интерферон- α и интерлейкин-2; и других химиотерапевтических средств, включая, но не ограничиваясь ими, 3-AP (3-амино-2-карбоксияльдегидтиосемикарбазон), альтразентан, аминоклутетимид, анагрелид, аспарагиназу, бриостатин-1, циленгитид, элескломол, эрибулина мезилат (E7389), иксабепилон, лонидамин, масопрокол, митогуаназон, облимерсен, сулиндак, тестолактон, тиазофурин, ингибиторы mTOR (например, сиролимус, темсиролимус, эверолимус, дефоролимус, INK28, AZD8055, ингибиторы PI3K (например, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765, ВМК 120), ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDK) (например, ингибитор CDK4 или ингибитор CDK6, такие как палбоциклиб (PD-0332991), рибоциклиб (LEE011), абемациклиб (LY2835219), P1446A-05, абемациклиб (LY2835219), трилациклиб (G1T28) и т.д.), ингибиторы АКТ, ингибиторы Hsp90 (например, гелданамицин, радицикол, танеспимицин), ингибиторы фарнезилтрансферазы (например, типифарниб), ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан); ингибитора MEK, включая, но не ограничиваясь ими, AS703026, AZD6244 (селуметиниб), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (также известный как траметиниб или JTP-74057), кобиметиниб, PD0325901, PD318088, PD98059, RDEA119 (BAY 869766), TAK-733 и U0126-EtOH; ингибиторы тирозинкиназы, включая, но не ограничиваясь ими, AEE788, AG-1478 (тирфостин AG-1478), AG-490, апатиниб (YN968D1), AV-412, AV-951 (тивозаниб), акситиниб, AZD8931, BIBF1120 (Варгатеф), BIBW2992 (афатиниб), BMS794833, BMS-599626, бриваниб (BMS-540215), бриваниба аланинат (BMS-582664), цедираниб (AZD2171), хризофановая кислота (хризофанол), креноланиб (CPUD-868569), CYC116, довитиниб дилактат (TKI258 дилактат), E7080, эрлотиниб гидрохлорид (тарцева, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), форотиниб (GSK1363089, XL880), гефитиниб (ZD-1839 или иресса), иматиниб (гливек), иматиниба мезилат, Ki8751, KRN 633, лапатиниб (тикерб), линифаниб (ABT-869), маситиниб (масивет, AB1010), MGCD-265, мотесаниб (AMG-706), MP-470, мубритиниб (TAK 165), нератиниб (HKI-272), NVP-ВНГ712, OSI-420 (десметилэрлотиниб, CP-473420), OSI-930, пазопаниб HCl, PD-153035 HCl, PD173074, пелитиниб (ЕКВ-569), PF299804, понатиниб (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), производное Raf265, регорафениб (BAY 73-4506), сорафениба тозилат (нексавар), сунитиниба малат (сутент), телатиниб (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), вандетаниб (зактима), ваталаниба дигидрохлорид (РТК787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, квизартиниб, кабозантиниб, XL647, EGFR миРНК, миРНК FLT4, миРНК KDR, антидиабетические агенты, такие как метформин, агонсти PPAR (росиглитазон, пиоглитазон, бензафибрат, ципрофибрат, клофибрат, гемфиброзил, фенофибрат, индеглитазар), ингибиторы DPP4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, дутоглиптин, гемиглиптин, алоглиптин) или

ингибитор EGFR, включая, но не ограничиваясь ими, АЕЕ-788, AP-26113, BIBW-2992 (товок), CI-1033, GW-572016, иресса, LY2874455, RO-5323441, тарцева (эрлотиниб, OSI-774), CUDC-101 и WZ4002.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второй химиотерапевтический агент
5 выбран из афатиниба, афуресертиба, алектиниба, алисертиба, альвоцидиба, амсакрина, амонафида, амуватиниба, акситиниба, азацитидина, азатиоприна, бафетиниба, барасертиба, бендамустина, блеомицина, босутиниба, бортезомиба, бусульфана, карбозантиниба, камптотецина, канертиниба, капецитабина, кабазитаксела, карбоплатина, кармустина, ценисертиба, церитиниба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, кренолабина,
10 кризотиниба, циклофосфамида, цитарабина, дабрафениба, дакарбазина, дакомитиниба, дактиномицина, данусертиба, дасатиниба, даунорубицина, децитабина, динациклиба, доцетаксела, довитиниба, доксорубицина, эпирубицина, эпитиниба, эрибулина мезилата, эрлотиниба, этиринотекана, этопозида, эверолимуса, эксеместана, флоксуридина, флударабина, фторурацила, гефитиниба, гемцитабина, гидроксимочевины, ибрутиниба, икотиниба, идарубицина,
15 идеалалисиба, ифосфамида, иматиниба, иметелстата, ипатасертиба, иринотекана, иксабепилона, лапатиниба, леналидомида, лестауртиниба, ломустина, луцитаниба, маситиниба, мехлоретамина, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, мидостаурина, митомицина, митоксантрона, мубритиниба, неларабина, нератиниба, нилотиниба, нинтеданиба, омацетаксина мепесукцината, олапариба, орантиниба, оксалиплатина, паклитаксела, палюоциклиба, палифосфамида-трис,
20 пазопаниба, пелитиниба, пеметрекседа, пентостатина, пликамицина, понатиниба, позиотиниба, пралатрексата, прокарбазина, квизартиниба, ралтитрекседа, регорафениба, руксолитиниба, селициклиба, сорафениба, стрептозоцина, сульфатиниба, сунитиниба, тамоксифена, тандутиниба, темозоломида, темсиролимуса, тенипозида, телиатиниба, тиогуанина, тиотепы, топотекана, урамустина, валрубицина, вандетаниба, вемурафениба (зелбораф), винкристина, винбластина,
25 винорелбина, виндезина и тому подобного. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные в данном документе соединения вводят до, одновременно или после лечения химиотерапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ лечения рака включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе,
30 и терапевтически эффективного количества биологического агента, используемого для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический агент выбран из анти-BAFF (например, белимумаб); анти-CCR4 (например, могамулизумаб); анти-CD19/CD3 (например, блинатумомаб); анти-CD20 (например, обинутузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан, офатумумаб, тозитумомаб); анти-CD22 (например, моксетумомаб пасудотокс); анти-
35 CD30 (например, брентуксимаб ведотин); анти-CD33 (например, гемтузумаб); анти-CD37 (например, отлертузумаб); анти-CD38 (например, даратумумаб); анти-CD52 (например, алемтузумаб); анти-CD56 (например, лорвотузумаб мертансин); анти-CD74 (например, милатузумаб); анти-CD105; анти-CD248 (TEM1) (например, онтуксизумаб); анти-CTLA4

(например, тремелимумаб, ипилимумаб); анти-EGFL7 (например, парсатузумаб); анти-EGFR (HER1/ERBB1) (например, панитумумаб, нимотузумаб, нецитумумаб, цетуксимаб, имгатузумаб, футуксимаб); анти-FZD7 (например, вантуктумаб); анти-HER2 (ERBB2/neu) (например, маргетуксимаб, пертузумаб, адотрастузумаб, эмтанзин, трастузумаб); анти-HER3 (ERBB3); анти-5 HGF (например, рилотумумаб, фиклатузумаб); анти-IGF-1R (например, ганитумаб, фигитумумаб, циксутумумаб, далотузумаб); анти-IGF-2R; анти-KIR (например, лирилумаб, онартузумаб); анти-MMP9; анти-PD-1 (например, ниволумаб, пидилизумаб, ламбролизумаб); анти-PD-L1 (например, атезолизумаб); анти-PDGFR α (например, рамуцирумаб, товетумаб); анти-PD-L2; анти-PIGF (например, зив-афлиберцепт); анти-RANKL (например, деносумаб); анти-TNFRSF 9 (CD 137/4-1 10 BB) (например, урелумаб); анти-TRAIL-RI/DR4,R2/D5 (например, дуланермин); анти-TRAIL-R1/D4 (например, мапатумумаб); анти-TRAIL-R2/D5 (например, конатумумаб, лексатумумаб, апомаб); анти-VEGFA (например, бевацизумаб, зив-афлиберцепт); анти-VEGFB (например, зив-афлиберцепт); и анти-VEGFR2 (например, рамуцирумаб).

Для способов, описанных в данном документе, мутации в K-RAS, N-RAS и H-RAS могут 15 быть идентифицированы с использованием различных методов, доступных специалисту в данной области техники. В различных вариантах осуществления изобретения наличие или отсутствие мутации можно определить известными методами обнаружения ДНК или РНК, например, секвенированием ДНК, гибридизацией олигонуклеотидов, амплификацией с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами, специфичными для мутации, или методами 20 обнаружения белков, например, иммуноанализы или биохимические анализы для идентификации мутантного белка, такого как мутантный K-RAS, N-RAS и H-RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения нуклеиновая кислота или РНК в образце могут быть обнаружены любыми подходящими способами или методами обнаружения генных последовательностей. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, ПЦР, ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ- 25 ПЦР), ПЦР *in situ*, гибридизацию *in situ*, Саузерн-блоттинг, нозерн-блоттинг, анализ последовательностей, микроматричный анализ или другие платформы гибридизации ДНК/РНК (см., например, Taso et al., 2010, Lung Cancer 68(1):51-7). В некоторых вариантах осуществления изобретения для обнаружения мутаций можно использовать образцы, полученные неинвазивным путем, такие как внеклеточная нуклеиновая кислота (например, вкДНК) из крови.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения мутации могут быть обнаружены с помощью различных методов секвенирования нового поколения (NGS), в частности высокопроизводительных методов NGS. Примеры методов NGS включают, среди прочего, полони-секвенирование (см., например, Shendure et al., 2005, Science 309(5741):1728–32), секвенирование IonTorrent (см., например, Rusk, N., 2011, Nat Meth 8(1):44-44), 35 пиросеквенирование (см., например, Marguiles et al., 2005, Nature 437(7057):376-380), секвенирование колоний с обратимым мечением красителем (Bentley et al., 2008, Nature 456(7218):53-59; Illumina, Калифорния, США), секвенирование путем лигирования (например, системы SOLid производства Applied Biosystems; Valouev et al., 2008, Genome Res. 18(7):1051-

1063), секвенирование «наношаров» по типу катящегося кольца с высокой пропускной способностью (см., например, Drmanac et al., 2010, *Science* 327 (5961):78–81; Porreca, G.J., 2010, *Nature Biotech.* 28 (1):43-44), и секвенирование с использованием технологии волновода с нулевой модой (см., например, Chin et al., 2013, *Nat Methods* 10(6):563-569); все публикации включены в
5 данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения применяют массивно-параллельное секвенирование генов-мишеней, таких как гены, кодирующие K-RAS, N-RAS, H-RAS.

В некоторых вариантах осуществления изобретения обнаружение точечных мутаций в целевых нуклеиновых кислотах может быть выполнено путем молекулярного клонирования
10 молекул целевых нуклеиновых кислот и секвенирования молекул нуклеиновых кислот с использованием доступных методов. Альтернативно, методы амплификации, такие как ПЦР, можно использовать для амплификации последовательностей целевых нуклеиновых кислот непосредственно из препарата геномной ДНК из опухолевой ткани, образца клеток или
15 бесклеточного образца (например, бесклеточной плазмы из крови). Затем можно определить последовательность нуклеиновой кислоты амплифицированных молекул для идентификации мутаций. Конструирование и выбор подходящих праймеров находятся в компетенции специалиста в данной области техники. Другие методы обнаружения мутаций, которые можно
20 использовать, включают, среди прочего, лигазную цепную реакцию, аллель-специфическую ПЦР, полиморфизм длин рестрикционного фрагмента, анализ одноцепочечного конформационного полиморфизма, белки обнаружения несоответствия (например, GRIN2A или TRRAP), защиту РНКазам (например, Winter et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:7575-7579), ферментативное или химическое расщепление (Cotton et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 4397; Shenk et al., 1975, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72:989).

В некоторых вариантах осуществления изобретения мутации в молекулах нуклеиновых
25 кислот также можно обнаружить путем скрининга изменений в соответствующем белке. Например, моноклональные антитела, иммунореактивные с продуктом целевого гена, можно использовать для скрининга ткани, например, антитело, которое, как известно, связывается с конкретным мутированным положением продукта гена (белка). Например, подходящее антитело может представлять собой антитело, которое связывается с удаленным экзоном или которое
30 связывается с конформационным эпитопом, содержащим удаленную часть целевого белка. Отсутствие родственного антигена указывает на мутацию. Такие иммунологические анализы можно проводить с использованием любого удобного формата, известного в данной области техники, такого как вестерн-блоттинг, иммуногистохимический анализ и ИФА (ELISA). Например, обнаружение мутаций K-ras на основе антител описано в Elisabah et al., 2013, *J Egypt
35 Natl Cancer Inst.* 25(1):51-6).

Для экспрессии мРНК или белков, такой как экспрессия RAS, можно использовать стандартные способы, доступные специалисту в данной области техники, включая некоторые из способов, описанных выше. Например, мРНК, кодирующая интересующий белок, может быть

обнаружена путем гибридизации с зондами нуклеиновой кислоты, обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции и их комбинаций (например, количественной ПЦР в режиме реального времени). В некоторых вариантах осуществления изобретения можно использовать микроматрицы на основе чипов или шариков, содержащие зонды нуклеиновой кислоты, гибридирующиеся с целевой последовательностью. В некоторых вариантах осуществления изобретения экспрессия мРНК может быть обнаружена непосредственно в клетках-мишенях, например, путем гибридизации *in-situ*.

В некоторых вариантах осуществления изобретения белковые продукты можно обнаруживать напрямую. При прямом обнаружении может использоваться связывающий агент, который специфически связывается с белком, такой как антитела, или белки, взаимодействующие с мишенью, или низкомолекулярные реагенты, которые специфически связываются с интересующим белком-мишенью (см., например, *Current Protocols in Immunology*, Coligan et al., eds., John Wiley & Sons (updates to 2015); *Immunoassays: A Practical Approach*, Gosling, ed., Oxford University Press (2000)). В некоторых вариантах осуществления изобретения белковый продукт может быть обнаружен иммунологическими методами, включая, например, иммуноферментные анализы, твердофазные иммуноферментные анализы, флуоресцентный поляризационный иммуноанализ и хемилюминесцентный анализ.

Биологический образец для способа, описанного в данном документе, включает любые образцы, подлежащие анализу, описанному в данном документе, такие как образцы ткани или биопсии, содержащие раковые клетки, или любые биологические жидкости, которые содержат интересующий материал (например, ДНК), такие как кровь, плазма, слюна, мазки с тканей и кишечный сок. В некоторых вариантах осуществления изобретения для обнаружения нуклеиновых кислот и белков, продуцируемых раковыми клетками, можно использовать экзосомы, выделенные раковыми клетками и полученные из крови и других жидкостей организма.

Общие биологические, биохимические, иммунологические и молекулярно-биологические методы, применимые к данному описанию, описаны в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2nd Ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., ed., John Wiley & Sons (2015); *Current Protocols in Immunology*, Coligan, JE ed., John Wiley & Sons (2015); и *Methods in Enzymology*, Vol. 200, Abelson et al., ed., Academic Press (1991). Все публикации включены в данный документ посредством ссылки.

6. Составы и введение

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции терапевтических агентов могут быть введены в составы стандартными способами с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей или наполнителей. Подходящие фармацевтические носители описаны в данном документе и в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed. (2005). Терапевтические соединения и их физиологически приемлемые соли, гидраты и сольваты могут быть включены в состав для введения любым

подходящим путем, включая, среди прочего, местно, назально, перорально, парентерально, ректально или путем ингаляции. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение фармацевтической композиции можно осуществлять путем внутривенной, подкожной, внутримышечной, интраназальной, интрацеребральной, интратрахеальной, внутриартериальной, внутрибрюшинной, внутрипузырной, внутриплевральной, интракоронарной или внутриопухолевой инъекции с помощью шприца или других устройств. Также подразумевается трансдермальное введение, а также ингаляционное или аэрозольное введение. Таблетки, капсулы и растворы можно вводить перорально, ректально или вагинально.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может принимать форму, например, таблетки или капсулы, приготовленной обычными способами с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. Таблетки и капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть приготовлены с использованием вспомогательных веществ, таких как: (a) разбавители или наполнители, например, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза (например, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза), глицин, пектин, полиакрилаты и/или гидрофосфат кальция, сульфат кальция; (b) смазывающие вещества, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, стеараты металлов, коллоидный диоксид кремния, гидрогенизированное растительное масло, кукурузный крахмал, бензоат натрия, ацетат натрия и/или полиэтиленгликоль; (c) связующие, например силикат магния-алюминия, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон и/или гидроксипропилметилцеллюлоза; (d) разрыхлители, например крахмалы (включая картофельный крахмал или натриевую соль крахмала), гликолят, агар, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; (e) смачивающие агенты, например лаурилсульфат натрия, и/или (f) поглотители, красители, ароматизаторы и подсластители. Композиции готовят с помощью традиционных способов смешивания, гранулирования или нанесения покрытий.

В некоторых вариантах осуществления изобретения носитель представляет собой циклодекстрин, например, для повышения растворимости и/или биодоступности соединений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклодекстрин для применения в фармацевтических композициях может быть выбран из α -циклодекстрина, β -циклодекстрина, γ -циклодекстрина, их производных и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклодекстрин выбран из β -циклодекстрина, γ -циклодекстрина, их производных и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут быть введены в состав с циклодекстрином или его производным, выбранным из карбоксиалкилциклодекстрина, гидроксиалкилциклодекстрина, сульфоалкилового эфира циклодекстрина и алкилциклодекстрина. В различных вариантах осуществления изобретения алкильная группа в циклодекстрине представляет собой метил, этил, пропил, бутил или пентил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения циклодекстрин представляет собой α -циклодекстрин или его производное. В некоторых вариантах осуществления изобретения α -циклодекстрин или его производное выбрано из карбоксиалкил- α -циклодекстрина, гидроксиалкил- α -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира α -циклодекстрина, алкил- α -циклодекстрина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа в производном α -циклодекстрина представляет собой метил, этил, пропил, бутил или пентил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин или его производное. В некоторых вариантах осуществления изобретения β -циклодекстрин или его производное выбрано из карбоксиалкил- β -циклодекстрина, гидроксиалкил- β -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина, алкил- β -циклодекстрина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа в производном β -циклодекстрина представляет собой метил, этил, пропил, бутил или пентил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения β -циклодекстрин или его производное представляет собой гидроксиалкил- β -циклодекстрин или сульфоалкиловый эфир β -циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления изобретения гидроксиалкил- β -циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления изобретения сульфоалкиловый эфир β -циклодекстрина представляет собой сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления изобретения β -циклодекстрин или его производное представляет собой алкил- β -циклодекстрин или метил- β -циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления изобретения с использованием метил- β -циклодекстрина, β -циклодекстрин представляет собой метилированный в случайном порядке β -циклодекстрин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения циклодекстрин представляет собой γ -циклодекстрин или его производное. В некоторых вариантах осуществления изобретения γ -циклодекстрин или его производное выбрано из карбоксиалкил- γ -циклодекстрина, гидроксиалкил- γ -циклодекстрина, сульфоалкилового эфира γ -циклодекстрина и алкил- γ -циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа в производном γ -циклодекстрина представляет собой метил, этил, пропил, бутил или пентил. В некоторых вариантах осуществления изобретения γ -циклодекстрин или его производное представляет собой гидроксиалкил- γ -циклодекстрин или сульфоалкиловый эфир γ -циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления изобретения гидроксиалкил- γ -циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- γ -циклодекстрин.

При использовании в составе с соединением по данному изобретению циклодекстрин может присутствовать в количестве от около 0,1 мас./об. до около 30 % мас./об., от около 0,1 мас./об. до около 20 % мас./об., от около 0,5 % мас./об. до около 10 % мас./об. или от около 1 % мас./об. до около 5 % мас./об. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклодекстрин

присутствует в количестве около 0,1 % мас./об., около 0,2 % мас./об., около 0,5 % мас./об., около 1 % мас./об., около 2 % мас./об., около 3 % мас./об., около 4 % мас./об., около 5 % мас./об., около 6 % мас./об., около 7 % мас./об., около 8 % мас./об., около 9 % мас./об., около 10 % мас./об., около 12 % мас./об., около 14 % мас./об., около 16 % мас./об., около 18 % мас./об., около 20 % мас./об.,
5 около 25 % мас./об. или около 30 % мас./об. или более.

Таблетки могут иметь пленочное или энтеросолюбильное покрытие в соответствии со способами, известными в данной области. Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед
10 использованием. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми носителями и добавками, например суспендирующими агентами, например сорбитным сиропом, производными целлюлозы или гидрогенизированными пищевыми жирами; эмульгирующими агентами, например лецитином или гуммиарабиком; неводными носителями, например миндальным маслом, маслянистыми сложными эфирами, этиловым
15 спиртом или фракционированными растительными маслами; и консервантами, например метил- или пропил-п-гидроксibenзоатами или сорбиновой кислотой. Препараты также могут содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и/или подсластители, если это необходимо. Если желательно, препараты для перорального введения могут быть составлены подходящим образом, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение активного соединения.

20 Терапевтические агенты могут быть составлены для парентерального введения, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с необязательно добавленным консервантом. Композиции для инъекций могут представлять собой водные изотонические растворы или суспензии. В некоторых вариантах
25 осуществления изобретения для парентерального введения терапевтические агенты могут быть приготовлены с поверхностно-активным веществом, таким как кремафор, или липофильными растворителями, такими как триглицериды или липосомы. Композиции могут быть стерилизованными и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, инициаторы раствора, соли для регулирования
30 осмотического давления и/или буферы. Альтернативно терапевтический агент может быть в форме порошка для восстановления подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед использованием. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически эффективные вещества.

Для введения путем ингаляции терапевтический агент может быть удобно доставлен в
35 форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением стандартная дозировка может быть определена с помощью клапана для подачи

отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина для использования в ингаляторе или инсуффляторе, могут быть составлены из порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, например, лактозы или крахмала.

5 Подходящие составы для трансдермального применения включают эффективное количество терапевтического агента с носителем. Предпочтительные носители включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для облегчения прохождения через кожу субъекта. Например, трансдермальные устройства имеют форму повязки или пластыря, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий терапевтический агент, 10 необязательно с носителями, необязательно барьер, контролирующей скорость, для доставки соединения к коже хозяина с контролируемой и заранее определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для закрепления устройства на коже. Также можно использовать матричные трансдермальные композиции.

Подходящие составы для местного применения, например, для кожи и глаз, предпочтительно представляют собой водные растворы, мази, кремы или гели, хорошо известные 15 в данной области техники. Композиции могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тоничность, буферы и консерванты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический агент также может быть введен в состав ректальной композиции, например суппозитория или удерживающих клизм, например, содержащих традиционные основы суппозитория, например масло какао или 20 другие глицериды, или гелеобразующие агенты, такие как карбомеры.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический агент может быть введен в состав препарата депо. Такие препараты длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Терапевтический агент может быть введен в состав с подходящими полимерными или 25 гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), ионообменными смолами, биоразлагаемыми полимерами или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Если необходимо, фармацевтические композиции могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или более единичных лекарственных 30 форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, например представлять собой блистерную упаковку. К упаковке или дозирующему устройству может прилагаться инструкция по применению.

7. Эффективное количество и дозировка

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию 35 терапевтического агента вводят субъекту, предпочтительно человеку, в терапевтически эффективной дозе для профилактики, лечения или контроля патологического состояния или заболевания, как описано в данном документе. Фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать у субъекта эффективный терапевтический

ответ. Эффективный терапевтический ответ представляет собой ответ, который, по меньшей мере частично, останавливает или замедляет симптомы или осложнения патологического состояния или заболевания. Количество, достаточное для достижения этого, определено как «терапевтически эффективная доза» или «терапевтически эффективное количество». Дозировка терапевтических агентов может учитывать, среди прочего, вид теплокровного животного (млекопитающего), массу тела, возраст, патологическое состояние, подвергаемое лечению, тяжесть патологического состояния, подвергаемого лечению, форму введения, путь введения. Размер дозы также будет определяться наличием, природой и степенью любых побочных эффектов, которые сопровождают введение конкретного терапевтического соединения конкретному субъекту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подходящая дозировка соединений по изобретению или их композиции составляет от около 1 нг/кг до около 1000 мг/кг, от 0,01 мг/кг до 900 мг/кг, от 0,1 мг/кг до 800 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 700 мг/кг, от около 2 мг/кг до около 500 мг/кг, от около 3 мг/кг до около 400 мг/кг, от 4 мг/кг до около 300 мг/кг или от около 5 мг/кг до около 200 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения подходящие дозировки соединения могут составлять около 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг, 500 мг/кг, 600 мг/кг, 700 мг/кг, 800 мг/кг, 900 мг/кг или 1000 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу соединения можно вводить один раз в сутки или разделять на субдозы и вводить несколькими дозами, например, дважды, трижды или четыре раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения можно вводить с одним или более вторыми терапевтическими агентами, последовательно или одновременно, либо одним и тем же путем, либо различными путями введения. При последовательном введении время между введениями выбирают таким образом, чтобы, среди прочего, улучшить терапевтическую эффективность и/или безопасность комбинированного лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные в данном документе соединения можно вводить первым, а затем второй терапевтический агент, или, альтернативно, второй терапевтический агент вводят первым, а затем соединения по данному изобретению. В качестве примера, а не ограничения, время между введениями составляет около 1 ч, около 2 ч, около 4 ч, около 6 ч, около 12 ч, около 16 ч или около 20 ч. В некоторых вариантах осуществления изобретения время между введениями составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6 или около 7 дней или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения время между введениями составляет около 1 недели, 2 недель, 3 недель или 4 недель или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения время между введениями составляет около 1 месяца или 2 месяцев или более.

При одновременном введении соединения можно вводить отдельно в то же время, что и второй терапевтический агент, тем же или различными путями, или вводить в одной композиции тем же путем. В некоторых вариантах осуществления изобретения для количества и частоты

введения второго терапевтического агента могут использоваться стандартные дозировки и стандартные частоты введения, используемые для конкретного терапевтического агента. См., например, Physicians' Desk Reference, 70th Ed., PDR Network, 2015; который включен в данный документ посредством ссылки.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых соединения по данному изобретению вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом, второй терапевтический агент вводят в терапевтически эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления изобретения подходящая доза может составлять от около 1 нг/кг до около 1000 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 900 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 800 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 700
10 мг/кг, от около 2 мг/кг до около 500 мг/кг, от около 3 мг/кг до около 400 мг/кг, от около 4 мг/кг до около 300 мг/кг или от около 5 мг/кг до около 200 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения подходящие дозировки второго терапевтического агента могут составлять около 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 250
15 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг, 500 мг/кг, 600 мг/кг, 700 мг/кг, 800 мг/кг, 900 мг/кг или 1000 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения руководство по дозировкам второго терапевтического агента представлено в Physicians' Desk Reference, 70th Ed, PDR Network (2015), включенном в данный документ посредством ссылки.

 Следует понимать, что оптимальные дозировки, токсичность и терапевтическая
20 эффективность таких терапевтических агентов могут варьироваться в зависимости от относительной эффективности отдельного терапевтического агента и могут быть определены по стандартным фармацевтическим процедурам на культурах клеток или экспериментальных животных, например, путем определения LD₅₀ (доза, летальная для 50 % группы) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50 % группы). Соотношение доз между токсическим и
25 терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительны терапевтические агенты или их комбинации, которые демонстрируют большие терапевтические индексы. Хотя можно использовать определенные агенты, которые проявляют токсические побочные эффекты, следует проявлять осторожность при разработке системы доставки, которая направляет такие агенты к участку пораженной ткани,
30 чтобы минимизировать потенциальное повреждение нормальных клеток и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

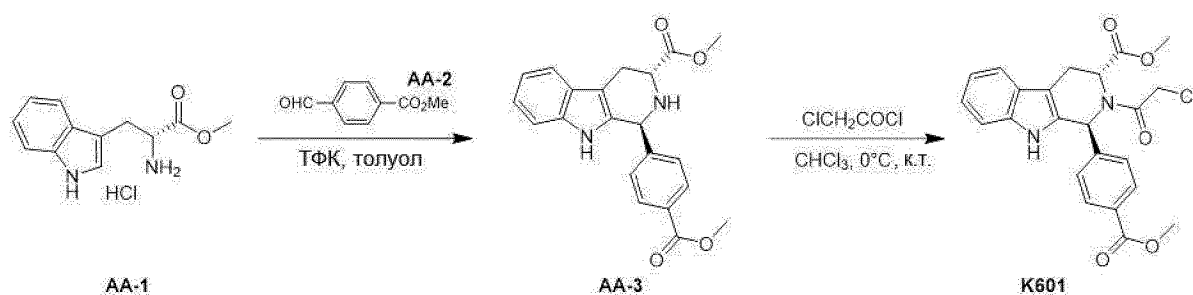
 Данные, полученные, например, из анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона доз для применения на людях. Дозировка таких низкомолекулярных соединений предпочтительно находится в диапазоне
35 концентраций в кровотоке, который включает ED₅₀ с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и пути введения. Для любых соединений, используемых в раскрытых в данном документе способах, терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена на основе

анализов на культуре клеток. Дозу можно определить из животных моделей для достижения диапазона концентраций в плазме кровотока, который включает IC₅₀ (концентрация тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное подавление симптомов), как определено в культуре клеток. Такую информацию можно использовать для более точного определения
5 полезных доз для человека. Уровни в плазме можно измерить, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Следующие ниже примеры представлены для дополнительной иллюстрации способов настоящего раскрытия, а также соединений и композиций, применяемых в способах. Описанные примеры являются только иллюстративными и никоим образом не предназначены для
10 ограничения объема изобретения. Описания всех статей и источников, упомянутых в данной заявке, включая патенты, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Методика АА: синтез соединения К601



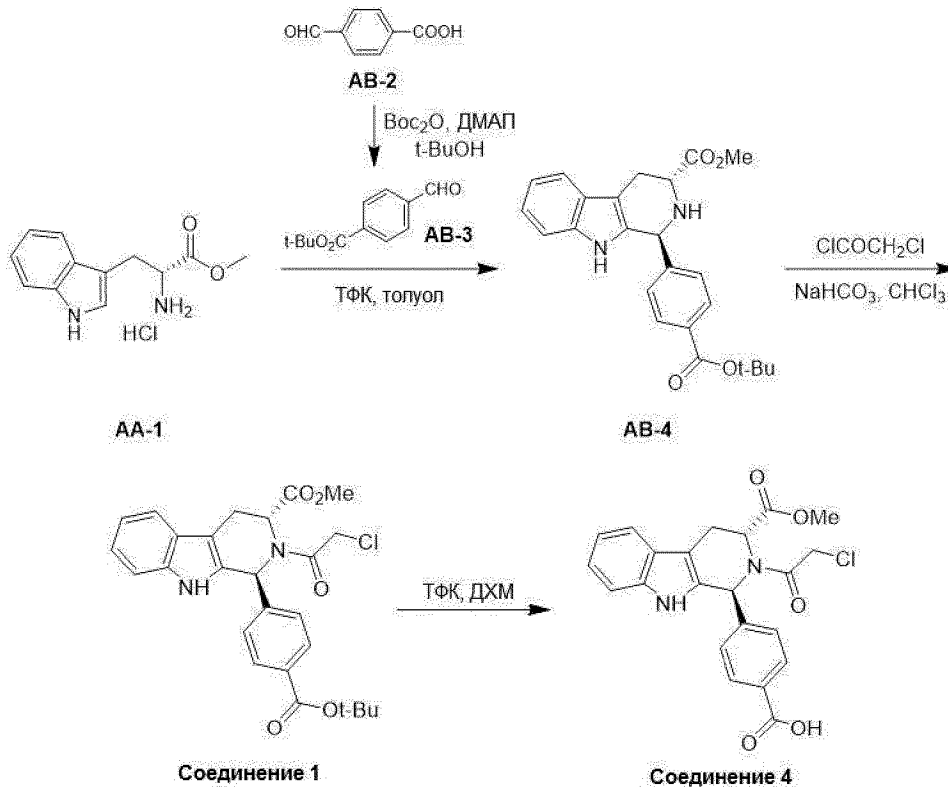
15 Раствор АА-1 (8,50 г, 33,37 ммоль, 1,00 экв., HCl) в толуоле (100,00 мл) смешивали с ТЭА (4,05 г, 40,04 ммоль, 5,55 мл, 1,20 экв.) и перемешивали при 20 °С в течение 18 ч. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением свободной формы АА-1.

К раствору АА-1 в свободном состоянии (5,52 г, 25,29 ммоль, 1,00 экв.) и АА-2 (4,57 г, 27,82 ммоль, 1,10 экв.) в толуоле (80,00 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,52 ммоль, 5,00 мл, 2,67 экв.) и молекулярные сита 4А (0,2 г). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 4 ч при слабом кипячении с обратным холодильником с получением желтой смеси. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Смесь разбавляли Н₂О (100 мл) и добавляли 30 % водн. NaOH, пока раствор не достигал рН 7, а затем экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные
25 органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, что давало АА-3. Примерно половину продукта (4,5 г) использовали непосредственно на следующей стадии. Остальное очищали, а затем использовали на следующей стадии.

К раствору АА-3 (4,50 г, 12,35 ммоль, 1,00 экв.) и NaHCO₃ (1,25 г, 14,82 ммоль, 576,40 мкл, 1,20 экв.) в CHCl₃ (50,00 мл) при 0 °С медленно добавляли 2-хлорацетилхлорид (3,35 г, 29,64
30 ммоль, 2,36 мл, 2,40 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч, что давало черную смесь. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия (по 10 мл каждого). Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при

пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4:1), что давало **K601**. ЖХ-МС (m/z): 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО, $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$) δ 10,80 (с, 1H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,60 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 4,27-4,24 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,49-3,48 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H).

Методика АВ: синтез Соединения 1 и Соединения 4



10 Получение соединения **AB-3**. К раствору **AA-1** (5 г, 19,63 ммоль, 1 экв., HCl) в толуоле (50 мл) добавляли ТЭА (2,38 г, 23,56 ммоль, 3,28 мл, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч, что давало желтую смесь. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **AA-1** в свободном состоянии.

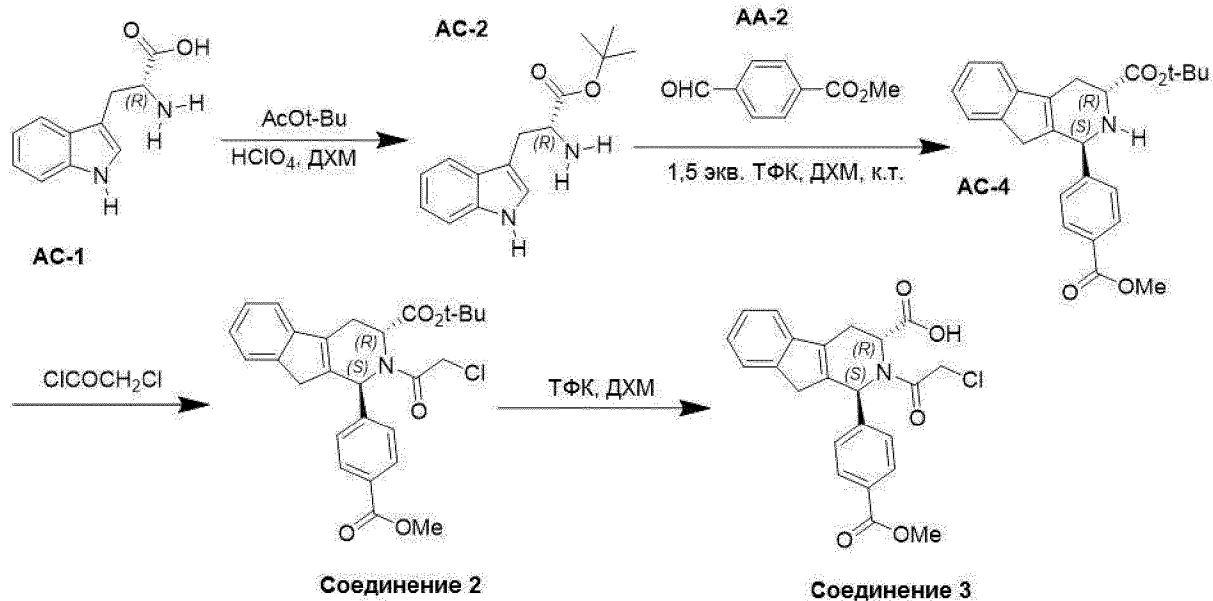
15 Для получения **AB-3** к раствору **AB-2** (10 г, 66,61 ммоль, 1 экв.) в трет-бутиловом спирте (200 мл) добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (15,26 г, 69,94 ммоль, 16,07 мл, 1,05 экв.) и ДМАП (406,87 мг, 3,33 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при $30\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 14 ч, что давало белую смесь. ТСХ ($\text{ПЭ}/\text{EtOAc} = 1/1$, SiO_2) показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (300 мл), промывали HCl (1 М, 200 мл), затем промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (200 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Остаток
20 очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 0/1 до 10:1), что давало **AB-3**.

К охлажденному раствору (0 °С) **АА-1** (1 г, 4,58 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли **АВ-3** (1,13 г, 5,50 ммоль, 1,2 экв.) и ТФК (783,64 мг, 6,87 ммоль, 508,86 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, что давало желтый раствор. Завершение реакции устанавливали с помощью ТСХ. Реакционный раствор разбавляли H₂O (8 мл), нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5:1), что давало **АВ-4**.

Получение соединения **1**. К раствору 601-4А (35 мг, 86,11 мкмоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (8,68 мг, 103,33 мкмоль, 4,02 мкл, 1,2 экв.) в CHCl₃ (1 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (23,34 мг, 206,66 мкмоль, 16,44 мкл, 2,4 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 14 ч, что давало зеленый раствор. ЖХ-МС показала требуемый МС. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (10 мл), промывали насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 2:1), что давало **Соединение 1**. ЖХ-МС (m/z): 505,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10-7,70 (м, 3H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,38-7,26 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,12-7,10 (м, 2H), 6,23-6,10 (м, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,11-3,28 (м, 7H), 1,61-1,55 (м, 9H).

Получение соединения **4**. Раствор **Соединения 1** (40 мг, 82,82 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) смешивали с ТФК (154,00 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл, 16,31 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало черный раствор. ЖХ-МС показала требуемый МС. Реакционный раствор концентрировали в атмосфере N₂. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин), что давало **Соединение 4**. ЖХ-МС (m/z): 426,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,93 (с, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,53-7,46 (м, 3H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 5H).

Методика АС: синтез Соединения 2 и Соединения 3



Раствор АС-1 приводили в контакт с трет-бутил-Ас в присутствии HClO_4 в ДХМ до завершения реакции с образованием АС-2, как показано на схеме выше.

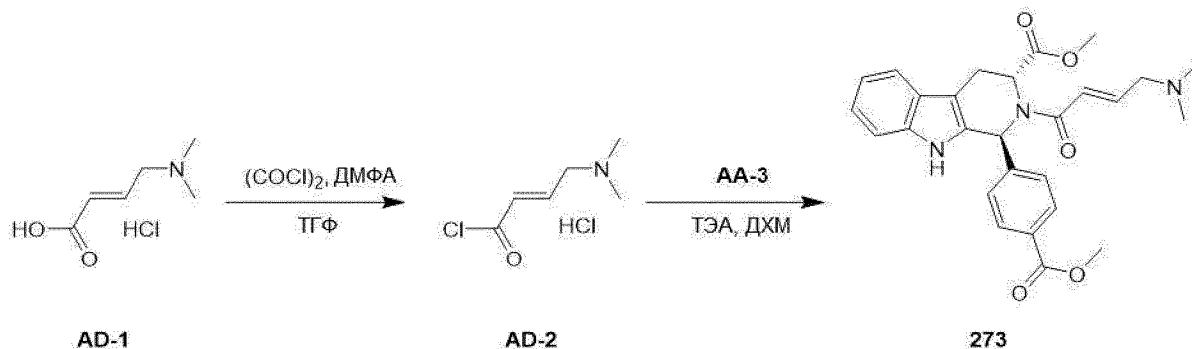
5 К охлажденному раствору ($0\text{ }^\circ\text{C}$) АС-2 (200 мг, 768,25 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1,5 мл) добавляли АА-2 (151,34 мг, 921,90 мкмоль, 1,2 экв.) и ТФК (131,40 мг, 1,15 ммоль, 85,32 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч, что давало красный раствор. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли H_2O (10 мл), нейтрализовали насыщ. водн. NaHCO_3 до рН 7 и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:ЭА = 3:1), что давало АС-4.

15 Получение соединения 2. К раствору АС-4 (80 мг, 196,81 мкмоль, 1 экв.) и NaHCO_3 (19,84 мг, 236,18 мкмоль, 9,19 мкл, 1,2 экв.) в CHCl_3 (1 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли 2-хлорацетилхлорид (53,35 мг, 472,36 мкмоль, 37,57 мкл, 2,4 экв.). Смесь перемешивали при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 14 ч, что давало черный раствор. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (10 мл), промывали нас. водн. NaHCO_3 (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (20 SiO_2 , ПЭ:ЭА = 2:1), что давало Соединение 2. ЖХ-МС (m/z): $483,1[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00-7,92 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,21-6,09 (м, 1H), 5,30-5,10 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 1,25-1,21 (м, 9H).

25 Получение соединения 3. К раствору Соединения 2 (35 мг, 72,47 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (154,00 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл, 18,64 экв.). Реакционный раствор перемешивали при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 14 ч, что давало черный раствор. Завершение реакции

определяли с помощью ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (10 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), что давало Соединение 4. ЖХ-МС (m/z): 426,9[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,95 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 2H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,04-6,94 (м, 3H), 6,02 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,74-7,71 (м, 1H), 4,36-4,32 (м, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,59-3,55 (м, 1H).

Методика AD: синтез Соединения 273



10 К раствору AD-1 (200 мг, 1,21 ммоль, 1 экв., HCl) в ТГФ (8 мл) при 0 °С на ледяной бане добавляли ДМФА (31,67 мг, 433,23 мкмоль, 33,33 мкл, 3,59e-1 экв.) и оксалилдихлорид (145,61 мг, 1,15 ммоль, 100,42 мкл, 0,95 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало оранжевую смесь. Реакция была завершена, что было обнаружено с помощью ТСХ. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, что давало AD-2. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

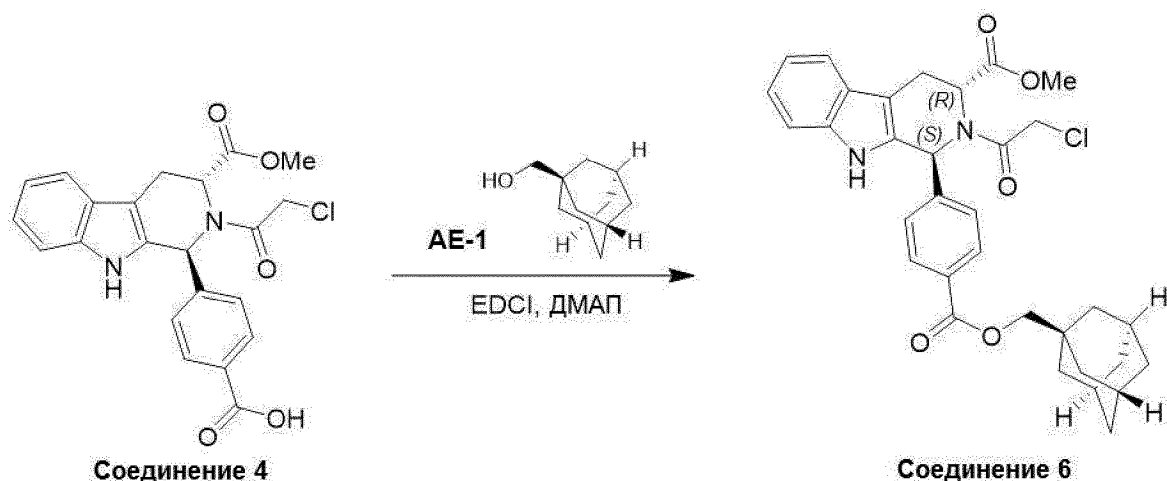
15

Получение соединения 273. К раствору AA-3 (50 мг, 137,21 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (83,31 мг, 823,28 мкмоль, 114,59 мкл, 6 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли AD-2 (101,02 мг, 548,85 мкмоль, 4 экв., HCl). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало черный раствор. Реакция была завершена, что было обнаружено с помощью ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли H₂O (30 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин), что давало соединение 273. ЖХ-МС (m/z): 476,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,23-10,92 (м, 1H), 9,84 (м, 1H), 7,93-7,95 (м, 1H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,65-7,67 (м, 1H), 7,55-7,57 (м, 1H), 7,47-7,49 (м, 1H), 7,35-7,20 (м, 1H), 7,12-6,92 (м, 3H), 6,51-6,55 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,79-3,82 (м, 4H), 3,55 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,82 -2,69 (м, 5H), 2,66-2,67 (м, 2H).

20

25

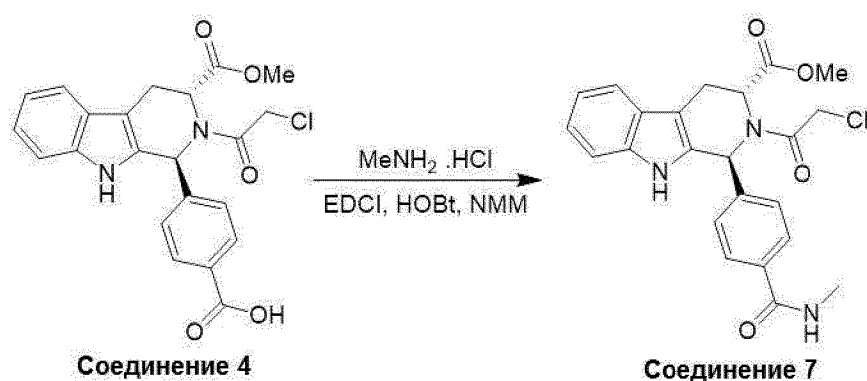
Методика АЕ: синтез Соединения 6



К раствору Соединения 4 (25 мг, 58,57 мкмоль, 1 экв.; см. методику АА) и АЕ-1 (9,74 мг, 58,57 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли EDCI (22,46 мг, 117,14 мкмоль, 2 экв.) и ДМАП (14,31 мг, 117,14 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 14 ч, что давало желтый раствор. Завершение реакции определяли с помощью ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 80%-90%, 10 мин), что давало Соединение 6. ЖХ-МС (m/z): 575,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,22-11,04 (м, 1H), 7,96-7,83 (м, 2H), 7,69-7,56 (м, 2H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,75-4,71 (м, 1H), 4,44-4,41 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,75-1,60 (м, 6H), 1,55 (с, 5H), 1,46-1,39 (м, 1H), 1,23 (с, 3H).

15

Методика АF: Синтез соединения 7



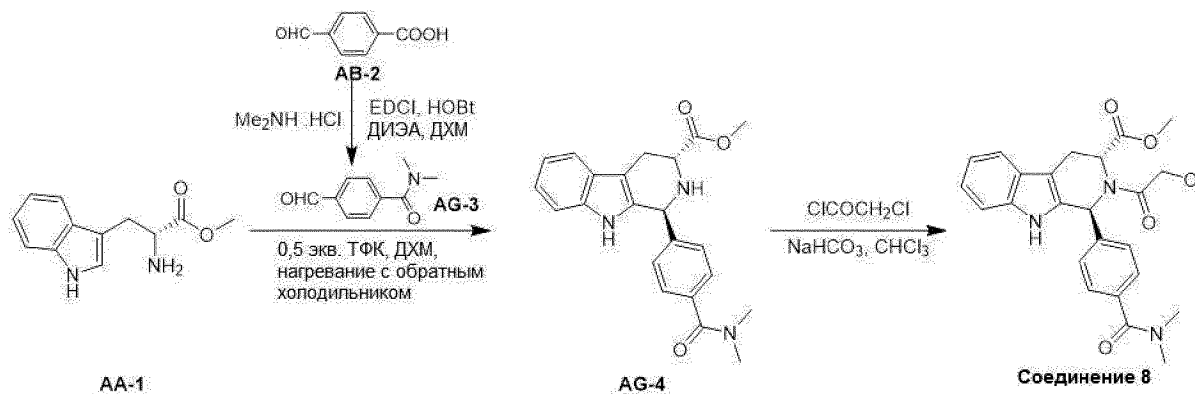
Получение соединения 7. К раствору Соединения 4 (100 мг, 234,27 мкмоль, 1 экв.; см. методику АА), метанамина (31,64 мг, 468,55 мкмоль, 2 экв., HCl), EDCI (67,37 мг, 351,41 мкмоль, 1,5 экв.) и HOBT (31,66 мг, 234,27 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) при 0 °С добавляли NMM (94,79 мг, 937,10 мкмоль, 103,03 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. Завершение реакции определяли с помощью ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли ЭА (20 мл), промывали 1 н. HCl (15 мл), промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл), а

20

затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; $\text{V}\%$: 25%-55%, 7 мин) с получением Соединения 7.

- 5 ЖХ-МС (m/z): 462,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 11,12-10,94 (м, 1H), 8,43-8,31 (м, 1H), 7,82-7,67 (м, 2H), 7,60-7,41 (м, 3H), 7,34-7,21 (м, 1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,97-4,71 (м, 1H), 4,44-4,09 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 5H), 2,83-2,70 (м, 3H).

Методика AG: Синтез Соединения 8



- 10 К раствору **AB-2** (1 г, 6,66 ммоль, 1 экв.), EDCI (1,53 г, 7,99 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (900,03 мг, 6,66 ммоль, 1 экв.) и ДИЭА (3,44 г, 26,64 ммоль, 4,64 мл, 4 экв.) в ДХМ (15 мл) при 0 °С добавляли *N*-метилметанамин (814,73 мг, 9,99 ммоль, 915,43 мкл, 1,5 экв., HCl). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало красный раствор. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (40 мл), затем промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1:1), что давало **AG-3**.

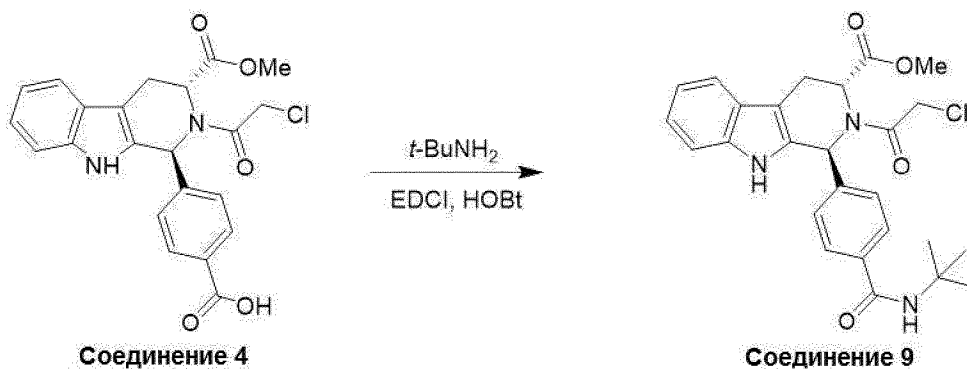
- 20 К раствору **AA-1** (10 г, 39,26 ммоль, 1 экв., HCl) в толуоле (200 мл) добавляли ТЭА (4,77 г, 47,11 ммоль, 6,56 мл, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, что давало желтую смесь. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением свободной формы **AG-1**.

- 25 К раствору **AG-1** (923,75 мг, 4,23 ммоль, 1 экв.) и **AG-3** (900 мг, 5,08 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли ТФК (482,60 мг, 4,23 ммоль, 313,38 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что **AG-1** не израсходовался полностью; реакционный раствор перемешивали при 40 °С еще 24 ч. Завершение реакции определяли с помощью ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (30 мл), затем промывали насыщ. водн. NaHCO_3 (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1:2), что давало **AG-4**.

Получение Соединения 8. К раствору AG-4 (100 мг, 264,95 мкмоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (44,51 мг, 529,89 мкмоль, 2 экв.) в CHCl₃ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (59,85 мг, 529,89 мкмоль, 42,15 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч, что давало желтую суспензию. Завершение реакции определяли с помощью ЖХ-МС.

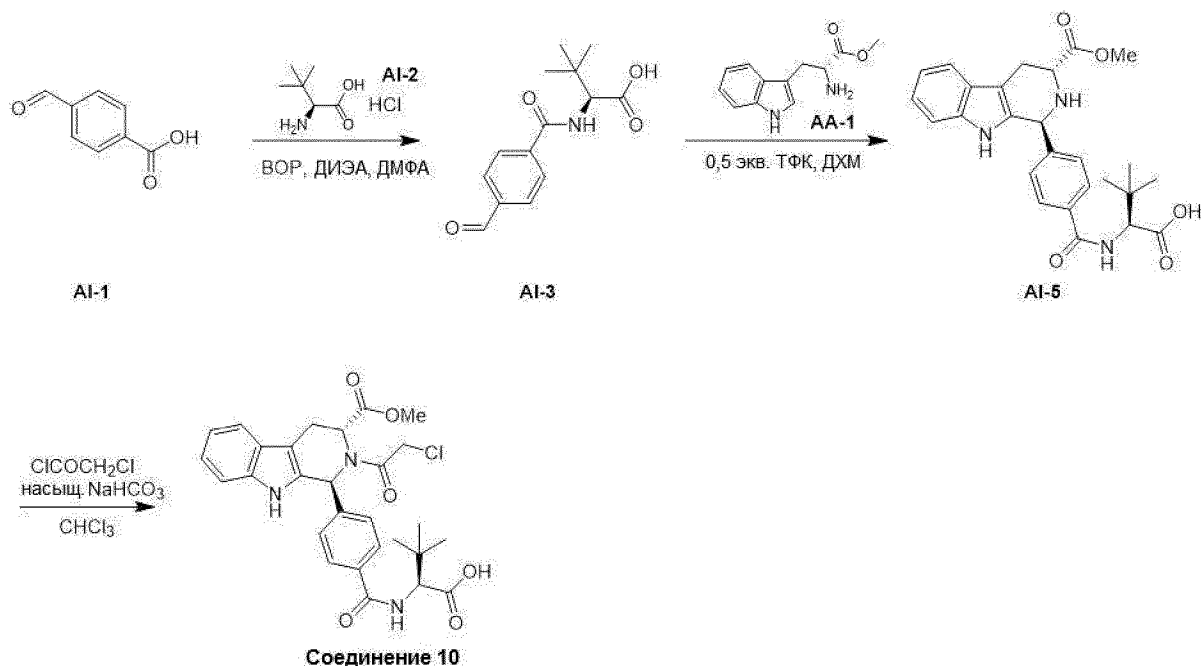
- 5 Реакционный раствор разбавляли ДХМ (15 мл), промывали нас. водн. NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN];
- 10 В%: 32%-62%, 10 мин), что давало Соединение 8. ЖХ-МС (m/z): 475,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,82 (с, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,48-7,32 (м, 2H), 7,26 (с, 3H), 7,11-7,07 (м, 2H), 6,22-5,97 (м, 1H), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,13 - 3,72 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,46-3,24 (м, 1H), 3,24-2,73 (м, 6H).

Методика АН: Синтез Соединения 9



- 15 Получение Соединения 9. К раствору Соединения 4 (100 мг, 234,27 мкмоль, 1 экв.), EDCI (44,91 мг, 234,27 мкмоль, 1 экв.) и HOBT (63,31 мг, 468,55 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) при 0 °С добавляли 2-метилпропан-2-амин (34,27 мг, 468,55 мкмоль, 49,24 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало красный раствор. Завершение реакции определяли с помощью ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли ЭА (10 мл), промывали 1 н.
- 20 HCl (10 мл), затем промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), что давало Соединение 9. ЖХ-МС (m/z): 504,1[M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD)
- 25 δ 7,73 (с, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,06-6,99 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,54-4,44 (м, 1H), 4,24-4,02 (м, 1H), 3,74-3,48 (м, 5H), 1,43-1,41 (м, 9H).

Методика АI: синтез Соединения 10



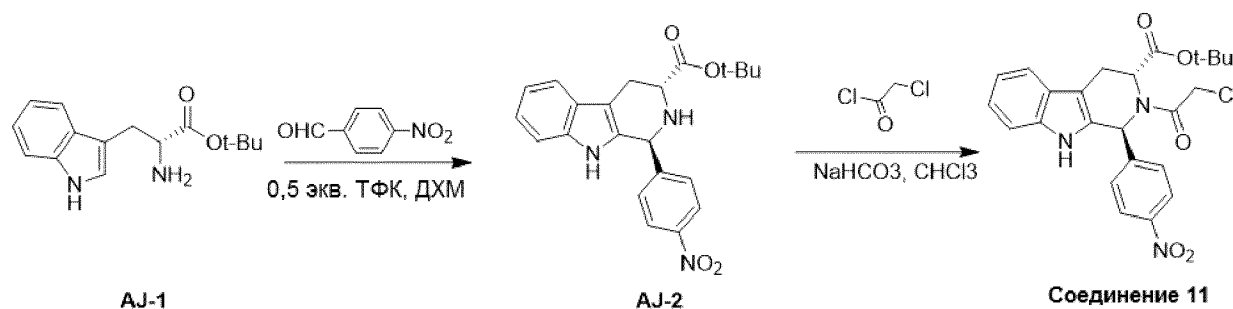
К раствору **AI-1** (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли **AI-2** (546,01 мг, 3,26 ммоль, 9,78e-1 экв., HCl), ДИЭА (1,29 г, 9,99 ммоль, 1,74 мл, 3 экв.) и BOP (1,77 г, 4,00 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали МТБЭ (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью флэш-колонки (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 5 % до 50 %), что давало **AI-3**.

К раствору **AA-1** (240 мг, 1,10 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли **AI-3** (289,52 мг, 1,10 ммоль, 1 экв.) и ТФК (62,69 мг, 549,82 мкмоль, 40,71 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: 100 % EtOAc) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали флэш-колонкой (элюирование: 100 % EtOAc), что давало **AI-5**.

Получение Соединения 10. К раствору **AI-5** (80 мг, 172,59 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли нас. NaHCO₃ (172,59 мкмоль, 1 мл, 1 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (58,48 мг, 517,77 мкмоль, 41,18 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что требуемая масса не обнаружена, и **AI-5** не израсходовался полностью. Добавляли CHCl₃ (3 мл) и насыщ. NaHCO₃ (2 мл), затем по каплям добавляли 0,03 мл 2-хлорацетилхлорида. Смесь снова перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили HCl (12 н., 1 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10

мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 43-73%, 10 мин), что давало два продукта (пик 2 и пик 1, т.е. Соединение 10). NOE показал, что пик 2 представлял собой цис-изомер, а пик 1 представлял собой транс-изомер. ЖХ-МС (m/z): 540,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,84-7,47 (м, 5H), 7,22-7,01 (м, 3H), 7,51-7,35 (м, 2H), 6,39-6,11 (м, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,56-4,47 (м, 2H), 4,27-4,07 (м, 1H), 3,76-3,33 (м, 5H), 1,09 (с, 9H).

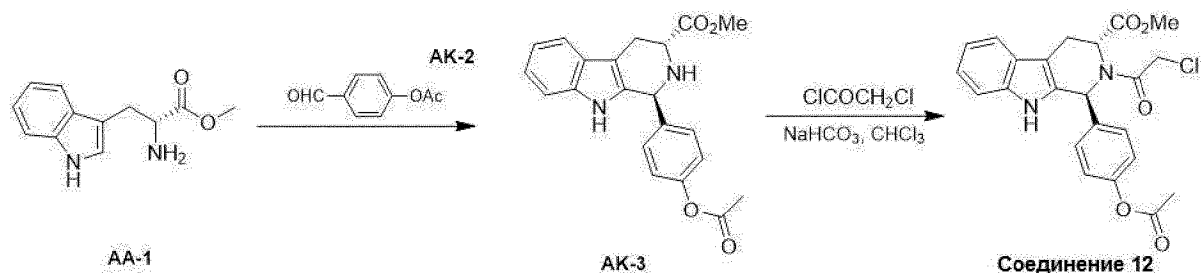
Методика АЈ: синтез Соединения 11



К раствору АЈ-1 (0,5 г, 1,92 ммоль, 1 экв.) и 4-нитробензальдегида (348,18 мг, 2,30 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (15 мл) при 0 °С по каплям добавляли ТФК (109,49 мг, 960,00 мкмоль, 71,10 мкл, 0,5 экв.). Реакционный раствор нагревали до 40 °С в запаянной пробирке в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, SiO₂) показала, что образовались два новых пятна. Реакционный раствор промывали нас. водным раствором NaHCO₃ (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью CombiFlash (ПЭ/EtOAc = от 10/1 до 2/1) с получением АЈ-2.

Получение Соединения 11. К смеси АЈ-2 (50 мг, 127,09 мкмоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (12,81 мг, 152,50 мкмоль, 5,93 мкл, 1,2 экв.) в СНCl₃ (0,5 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (35,88 мг, 317,71 мкмоль, 25,27 мкл, 2,5 экв.) в СНCl₃ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала требуемый МС. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин), что давало Соединение 11. ЖХ-МС (m/z): 470,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,73 (шир. с, 1H), 7,58-7,45 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,13 (с, 1H), 5,12 (дд, J = 2,6, 4,9 Гц, 1H), 4,17 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 3,41 (дд, J = 4,6, 15,2 Гц, 1H), 1,21 (с, 9H).

Методика АК: синтез Соединения 12

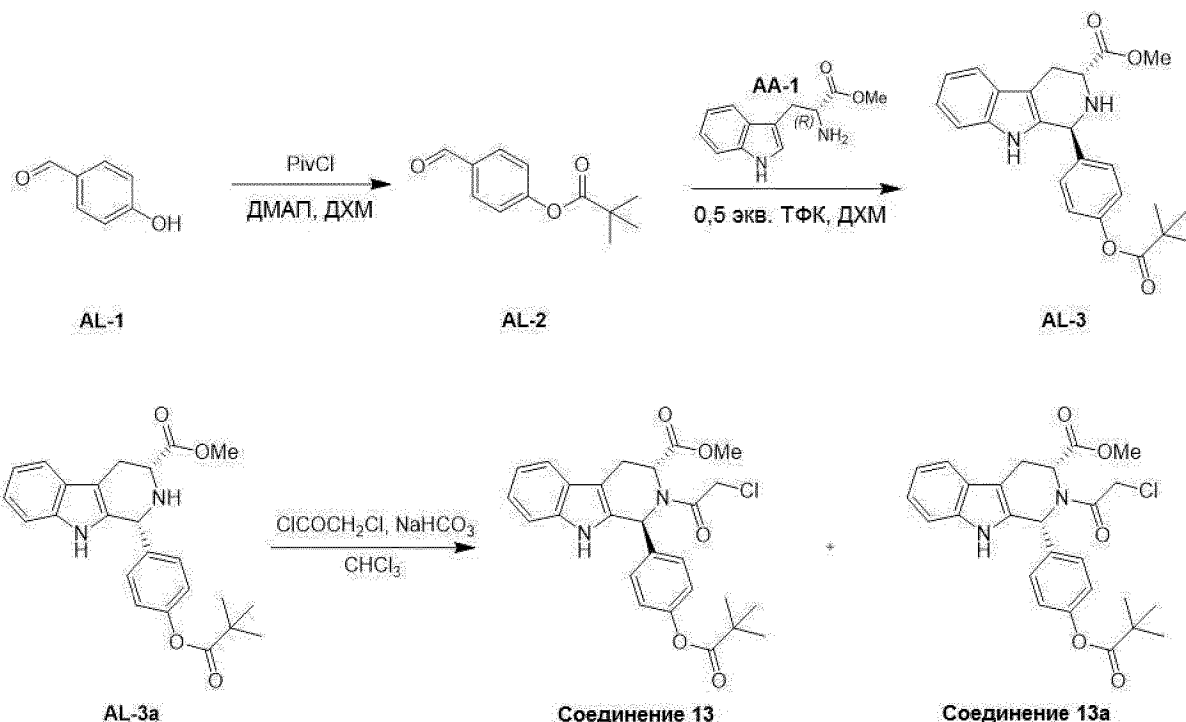


К раствору **AA-1** (500 мг, 2,29 ммоль, 1 экв.) и **AK-2** (394,88 мг, 2,41 ммоль, 1,05 экв.) в ДХМ (7 мл) при 0 °С по каплям добавляли ТФК (261,21 мг, 2,29 ммоль, 169,62 мкл, 1 экв.).

- 5 Реакционный раствор нагревали до 40 °С в запаянной пробирке в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, SiO₂) показала, что образовались четыре новых пятна. Реакционный раствор промывали нас. водным раствором NaHCO₃ (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью CombiFlash (ПЭ/EtOAc = от 10/1 до 1/1), что давало **AK-3**.

- 15 Получение Соединения **12**. К смеси **AK-3** (50 мг, 137,21 мкмоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (13,83 мг, 164,66 мкмоль, 6,40 мкл, 1,2 экв.) в CHCl₃ (0,5 мл) по каплям при 0 °С добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (38,74 мг, 343,04 мкмоль, 27,28 мкл, 2,5 экв.) в CHCl₃ (0,5 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала требуемый МС. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали с помощью CombiFlash (ПЭ/EtOAc = от 5/1 до 2/1), что давало Соединение **12**. ЖХ-МС (m/z): 441,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11-7,80 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 1H), 7,46-6,85 (м, 7H), 6,30-5,97 (м, 1H), 5,15 (шир. с, 1H), 4,17-4,07 (м, 1H), 4,07-3,84 (м, 1H), 3,77-3,09 (м, 5H), 2,27 (с, 3H).

Методика AL: синтез Соединения 13 и Соединения 13а



К раствору **AL-1** (1,5 г, 12,28 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ДМАП (4,50 г, 36,85 ммоль, 3 экв.) и 2,2-диметилпропаноилхлорид (2,22 г, 18,42 ммоль, 2,27 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 5/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = от 100 % ПЭ до 20 %), что давало **AL-2**.

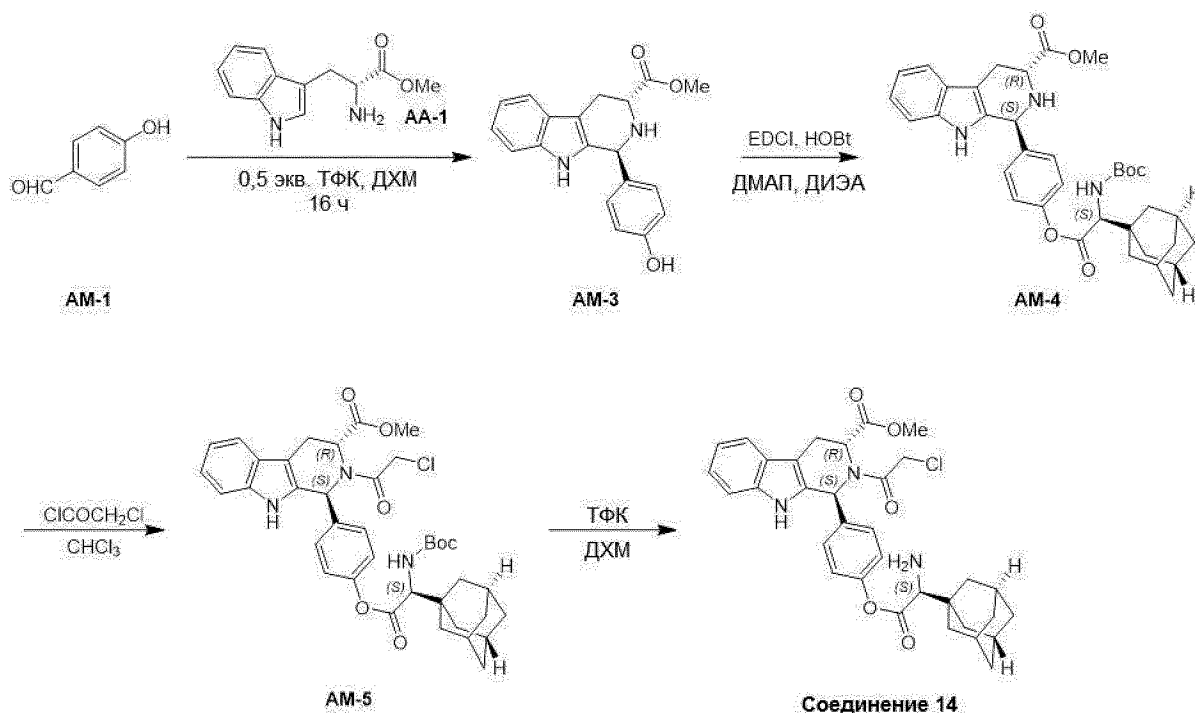
К раствору **AA-1** (500 мг, 2,29 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли **AL-2** и ТФК (770,00 мг, 6,75 ммоль, 500,00 мкл, 2,95 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали МТБЭ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = от 100 % ПЭ до 20 %), что давало **AL-3а** и **AL-3**.

Получение Соединения **13**. К раствору **AL-3** (30 мг, 73,81 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (2 мл) добавляли NaHCO₃ (31,00 мг, 369,03 мкмоль, 14,35 мкл, 5 экв.), а затем по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (10,00 мг, 88,57 мкмоль, 7,04 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 60%-90%, 8,8 мин), что давало Соединение 13.

Получение Соединения 13а. К раствору AL-3a (30,00 мг, 73,81 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (2 мл) добавляли NaHCO₃ (31,00 мг, 369,03 мкмоль, 14,35 мкл, 5 экв.), а затем по каплям при 0 °C добавляли 2-хлорацетилхлорид (10,00 мг, 88,57 мкмоль, 7,04 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь гасили H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 60%-90%, 8,8 мин), что давало Соединение 13. Было получено 40,4 мг. ЖХ-МС (m/z): 431,0[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,01-7,99 (м, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,54-7,53 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,19-7,02 (м, 1H), 6,99-3,97 (м, 2H), 6,58-6,08 (м, 1H), 5,76-5,03 (м, 1H), 3,86-3,83 (м, 3H), 3,68-3,45 (м, 5H), 2,14-2,03 (м, 3H).

15 Методика АМ: синтез Соединения 14



К раствору AA-1 (800 мг, 3,67 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли AM-1 (447,64 мг, 3,67 ммоль, 1 экв.) и ТФК (208,98 мг, 1,83 ммоль, 135,70 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что требуемая масса была обнаружена; однако AA-1 и AM-1 не израсходовались полностью. Таким образом, смесь перемешивали при 50 °C в течение еще 16 ч. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что

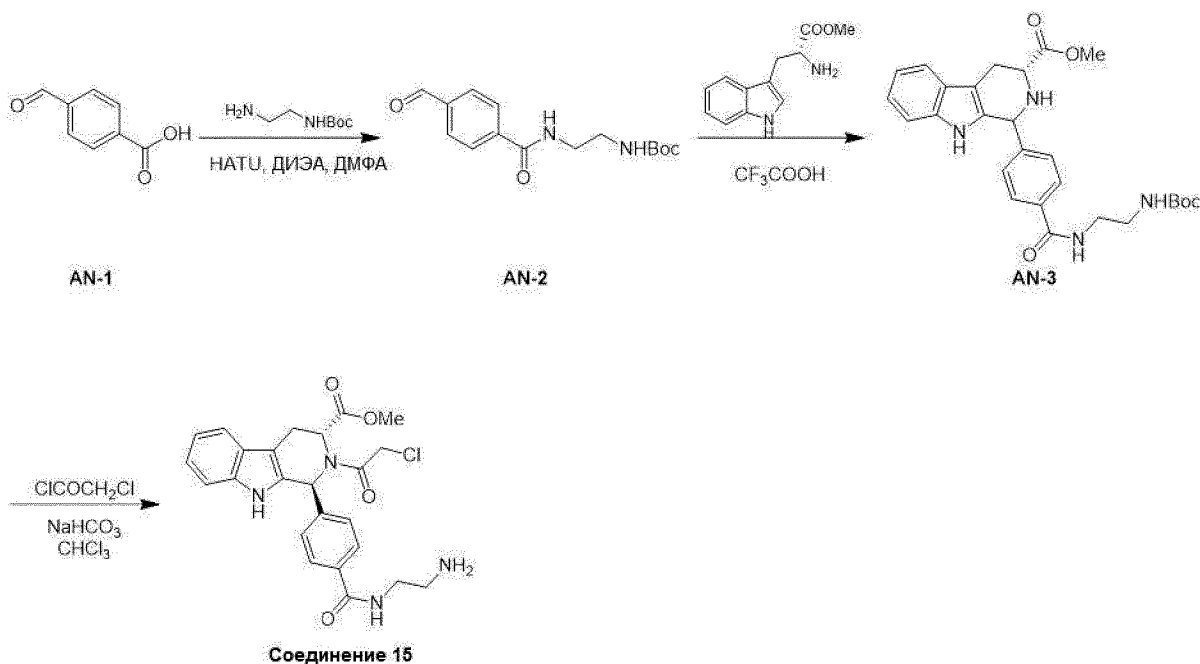
давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % ПЭ до 30 %), что давало **AM-3** и цис-изомер.

К раствору **AM-3** (50 мг, 155,11 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли (2S)-2-(1-адамантил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусную кислоту (57,59 мг, 186,13 мкмоль, 1,2 экв.), ДМАП (1,89 мг, 15,51 мкмоль, 0,1 экв.), ДИЭА (60,14 мг, 465,32 мкмоль, 81,05 мкл, 3 экв.), НОВт (23,05 мг, 170,62 мкмоль, 1,1 экв.) и EDCI (35,68 мг, 186,13 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1), что давало **AM-4**.

К раствору **AM-4** (110 мг, 179,23 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (3 мл) добавляли NaHCO₃ (150,56 мг, 1,79 ммоль, 69,71 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (60,73 мг, 537,68 мкмоль, 42,77 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало **AM-5**.

Получение Соединения **14**. К раствору **AM-5** (50 мг, 81,47 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (462,00 мг, 4,05 ммоль, 0,3 мл, 49,74 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин), что давало Соединение **14**. ЖХ-МС (m/z): 612,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 9,16 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 3H), 7,26-7,06 (м, 5H), 6,08-5,23 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,85 (шир. с, 1H), 3,66-3,47 (м, 5H), 2,07-1,83 (м, 4H), 1,80-1,68 (м, 12H).

Методика АН: синтез Соединения 15



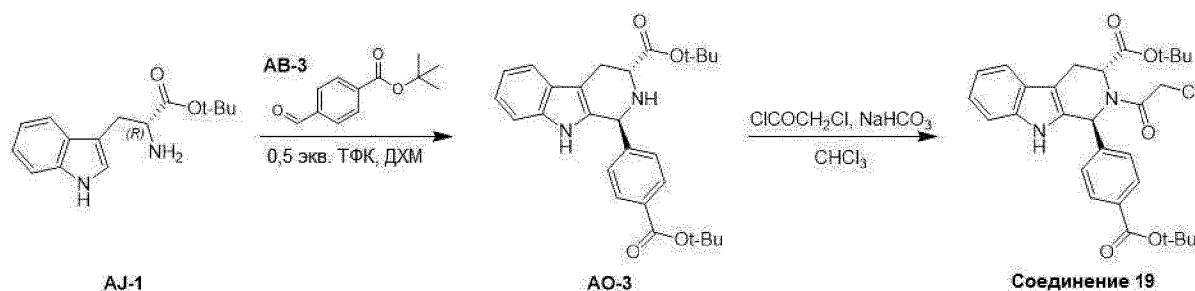
К раствору соединения **АН-1** (1 г, 6,66 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) при перемешивании при 20 °С в течение 30 мин добавляли ДИЭА (1,29 г, 9,99 ммоль, 1,74 мл, 1,5 экв.), затем при перемешивании при 20 °С в течение 12 ч добавляли трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамат (1,81 г, 11,32 ммоль, 1,78 мл, 1,7 экв.), что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 1/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (40 мл), и водные слои экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 3/1-1/1), что давало **АН-2**.

К раствору соединения **АН-2** (2,2 г, 7,53 ммоль, 1 экв.) и метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноата (1,81 г, 8,28 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (25 мл) по каплям добавляли ТФК (858,11 мг, 7,53 ммоль, 557,21 мкл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 5/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и ДХМ (20 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ЭА:MeOH = 10:1), что давало **АН-3**.

Получение Соединения **15**. К раствору соединения **АН-3** (1,00 г, 2,03 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (15 мл) добавляли NaHCO_3 (341,10 мг, 4,06 ммоль, 157,92 мкл, 2 экв.). Затем по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (343,94 мг, 3,05 ммоль, 42,21 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 6 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ЭА/MeOH = 20/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили

насыщ. NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)- ACN]; В%: 18%-38%, 10 мин), что давало Соединение 15. ЖХ-МС (m/z): 469,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 2,87-3,04 (м, 2H), 3,46-3,61 (м, 7H), 4,09 (д, $J = 12,80$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J = 13,80$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J = 13,80$ Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,93-7,09 (м, 2H), 7,23 (д, $J = 8,03$ Гц, 1H), 7,46-7,54 (м, 2H), 7,77 (д, $J = 7,78$ Гц, 1H), 7,91 (с, 3H), 8,54-8,78 (м, 1H), 8,54-8,78 (м, 1H), 10,99 (с, 1H), 11,16 (с, 1H).

Методика АО: синтез Соединения 19



10

К раствору **AJ-1** (300 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли **AB-3** (237,66 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) и ТФК (65,70 мг, 576,19 мкмоль, 42,66 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ $\text{EtOAc} = 2/1$) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/ $\text{EtOAc} =$ от 100 % ПЭ до 20 %) с получением **АО-3** и трет-бутил-(1R,3R)-1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата.

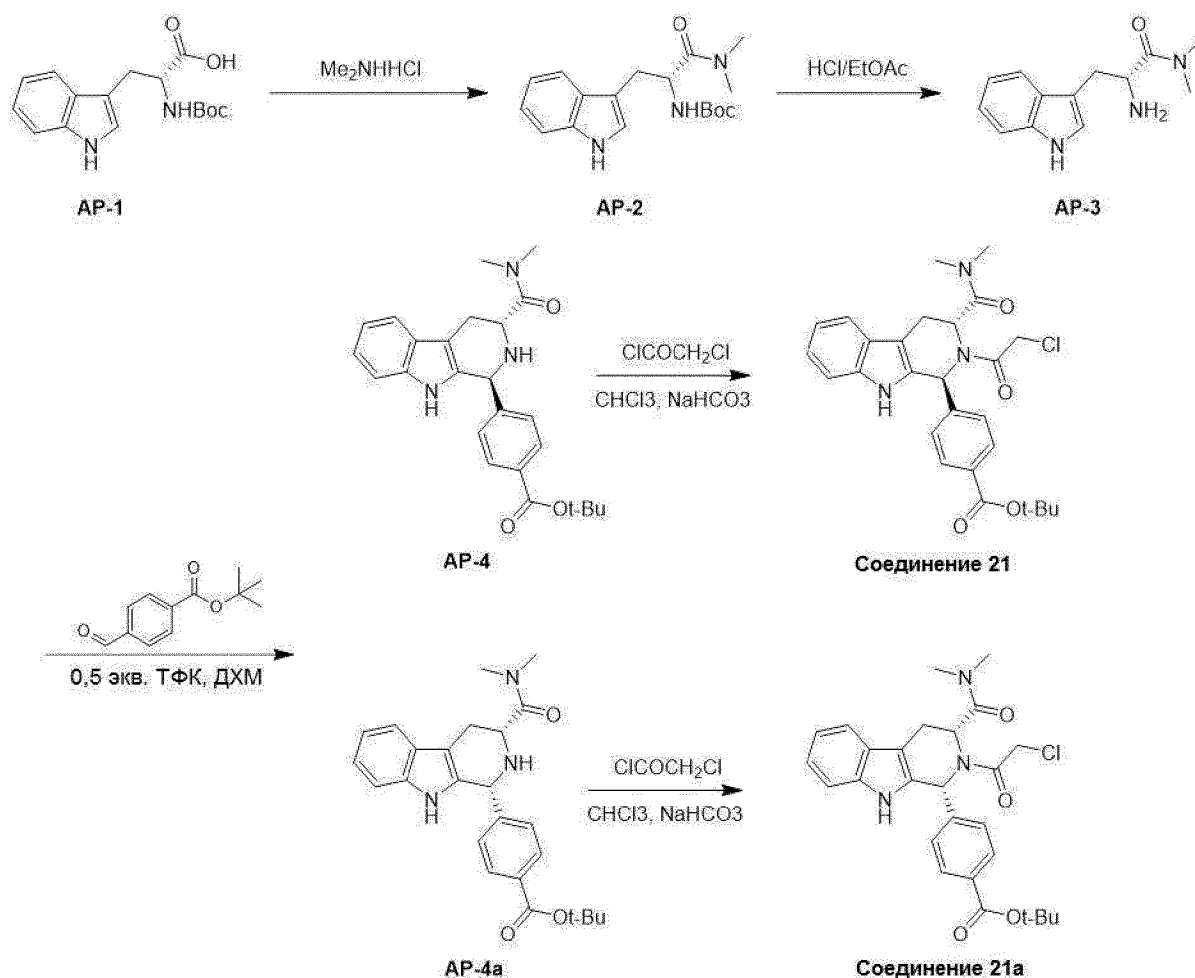
15

20

Получение Соединения 19. К раствору **АО-3** (42 мг, 93,63 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) добавляли NaHCO_3 (7,87 мг, 93,63 мкмоль, 3,64 мкл, 1 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (52,88 мг, 468,17 мкмоль, 37,24 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат промывали ДХМ (10 мл) и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)- ACN]; В%: 70%-95%, 8,8 мин), что давало Соединение 19. ЖХ-МС (m/z): 525,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,99-7,85 (м, 2H), 7,64-7,48 (м, 3H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 5,27-5,18 (м, 2H), 4,50-4,24 (м, 1H), 3,98-3,49 (м, 5H), 1,65 (с, 9H), 1,26 (с, 9H).

25

Методика AP: синтез Соединения 21 и Соединения 21a



К раствору AP-1 (1 г, 3,29 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли Me_2NH (321,53 мг, 3,94 ммоль, 361,27 мкл, 1,2 экв., HCl), ДМАП (40,14 мг, 328,58 мкмоль, 0,1 экв.), ДИЭА (1,27 г, 9,86 ммоль, 1,72 мл, 3 экв.), НОВt (443,99 мг, 3,29 ммоль, 1 экв.) и EDCI (755,87 мг, 3,94 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли H_2O (10 мл), а затем экстрагировали МТБЭ (10 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 до 1:1), что давало AP-2.

Раствор AP-2 (592 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М, 10 мл, 22,39 экв.) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали с получением остатка, который затем разбавляли насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, что давало AP-3.

К раствору AP-3 (100 мг, 432,35 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли трет-бутил-4-формилбензоат (89,17 мг, 432,35 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (24,65 мг, 216,18 мкмоль, 16,01 мкл, 0,5 экв.). Смесь нагревали при 50 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ

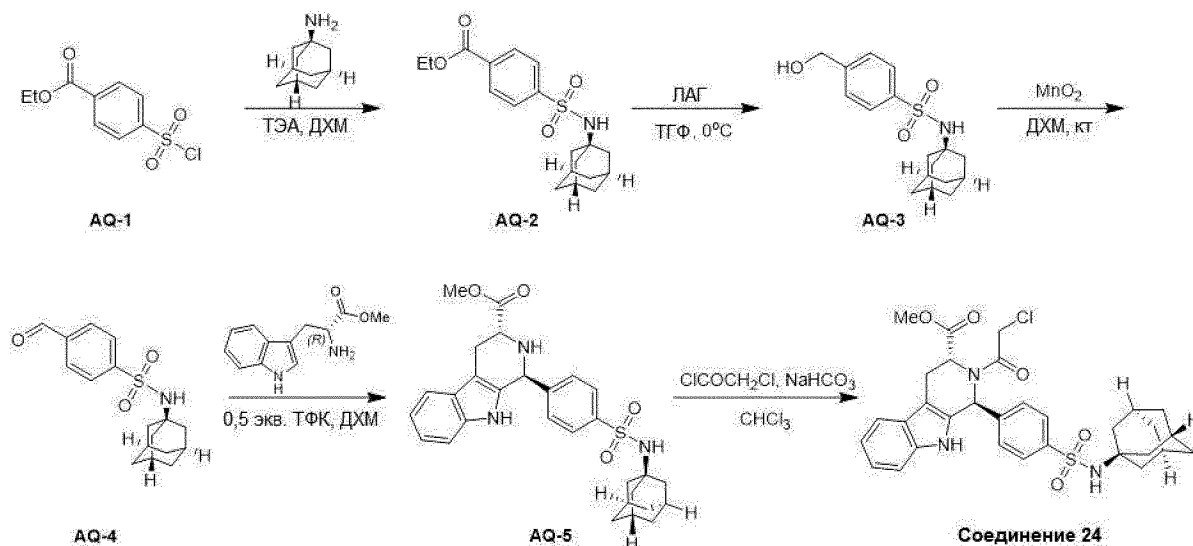
(элюирование: EtOAc:ПЭ = 1:2) показали, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃, а затем экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ: EtOAc = 1:2), собирая пятно с более высокой полярностью. С помощью ЯМР и NOE подтверждено, что он представлял собой **AP-4a** (*цис*-изомер). Этот изомер является основным продуктом и был использован на следующей стадии до подтверждения NOE.

К раствору **AP-4a** (30,00 мг, 71,51 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (40,38 мг, 357,55 мкмоль, 28,44 мкл, 5 экв.) и NaHCO₃ (60,07 мг, 715,11 мкмоль, 27,81 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК) -ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин), что давало Соединение **21a**.

К раствору **AP-3** (100 мг, 432,35 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли трет-бутил-4-формилбензоат (89,17 мг, 432,35 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (24,65 мг, 216,18 мкмоль, 16,01 мкл, 0,5 экв.). Смесь нагревали при 50 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: EtOAc:ПЭ = 1:2) показали, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 1:2), что давало **AP-4**.

Получение Соединения **21**. К раствору **AP-4** (48 мг, 114,42 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (64,61 мг, 572,09 мкмоль, 45,50 мкл, 5 экв.) и NaHCO₃ (96,12 мг, 1,14 ммоль, 44,50 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин), что давало Соединение **21**. ЖХ-МС (m/z): 496,0 [M]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,49-8,20 (м, 1H), 8,05-7,83 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 3H), 7,08-6,79 (м, 3H), 6,45 (шир. с, 1H), 5,86 (шир. с, 1H), 3,48-3,28 (м, 2H), 3,19-2,95 (м, 2H), 2,94-2,82 (м, 4H), 1,56 (с, 9H).

Методика АQ: синтез Соединения 24



Раствор адамантан-1-амина (1 г, 6,61 ммоль, 1,05 экв.) и ТЭА (955,76 мг, 9,45 ммоль, 1,31 мл, 1,5 экв.) в ДХМ (30 мл) порциями при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ смешивали с этил-4-хлорсульфонилбензоатом (1,57 г, 6,30 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч, что давало белую суспензию. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, SiO_2) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли 0,2 н. раствором HCl (10 мл) и разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт разбавляли смешанным растворителем из ПЭ (30 мл) и EtOAc (10 мл) и перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Продукт собирали фильтрованием и сушили в вакууме, что давало **AQ-2**.

К суспензии LiAlH_4 (75,18 мг, 1,98 ммоль, 1,2 экв.) в THF (6 мл) по каплям добавляли раствор **AQ-2** (0,6 г, 1,65 ммоль, 1 экв.) в THF (6 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционный раствор перемешивали при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч, что давало белую суспензию. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 2/1, SiO_2) показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли 75 мкл воды, 75 мкл 15%-ого раствора NaOH , 225 мкл воды при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут перед фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало **AQ-3**.

К раствору **AQ-3** (334 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (15 мл) добавляли MnO_2 (100 мг, 1,15 ммоль, 1,11 экв.). Смесь перемешивали при $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч, что давало темную суспензию. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 2/1, SiO_2) показала новое пятно, но осталось значительное количество исходного вещества. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью CombiFlash (ПЭ/ EtOAc = от 10/1 до 1/1), что давало **AQ-4** и извлеченное исходное вещество.

К раствору метил-D-триптофаната (43,05 мг, 197,23 мкмоль, 1 экв.) и **AQ-4** (63 мг, 197,23 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли ТФК (11,24 мг, 98,62 мкмоль, 7,30 мкл, 0,5 экв.). Реакционный раствор перемешивали при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч, что давало прозрачный раствор.

ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, SiO₂) показала, что альдегид израсходован, и наблюдались два новых пятна. Реакционный раствор промывали нас. водн. раствором NaHCO₃ (1 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью CombiFlash (ПЭ/EtOAc = от 3/1 до 1/1), что давало
5 менее полярное соединение и более полярное соединение. НОЕ показал, что более полярное соединение представляло собой требуемый продукт.

Получение **Соединения 24**. К раствору **AQ-5** (30 мг, 57,73 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (0,5 мл) добавляли NaHCO₃ (10 мг, 119,03 мкмоль, 4,63 мкл, 2,06 экв.) с последующим добавлением по каплям раствора 2-хлорацетилхлорида (16,30 мг, 144,33 мкмоль, 11,48 мкл, 2,5 экв.) в CHCl₃ (0,5
10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали и непосредственно очищали с помощью CombiFlash (ПЭ/EtOAc = от 3/1 до 1/1), что давало **Соединение 24**. ЖХ-МС (m/z): 618,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92-7,72 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51-7,35 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,20-
15 7,07 (м, 2H), 6,33-6,08 (м, 1H), 5,29-5,04 (м, 1H), 4,52-4,34 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 2H), 3,65 (с, 4H), 3,53-3,20 (м, 1H), 2,03-1,95 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 6H), 1,61-1,50 (м, 6H).

Аналогичную схему синтеза использовали для синтеза **Соединения 23** и **Соединения 23a** путем приведения **AQ-1** в контакт с диметиламина гидрохлоридом. **Соединение 35** и **Соединение 37** были также синтезированы аналогичным способом.

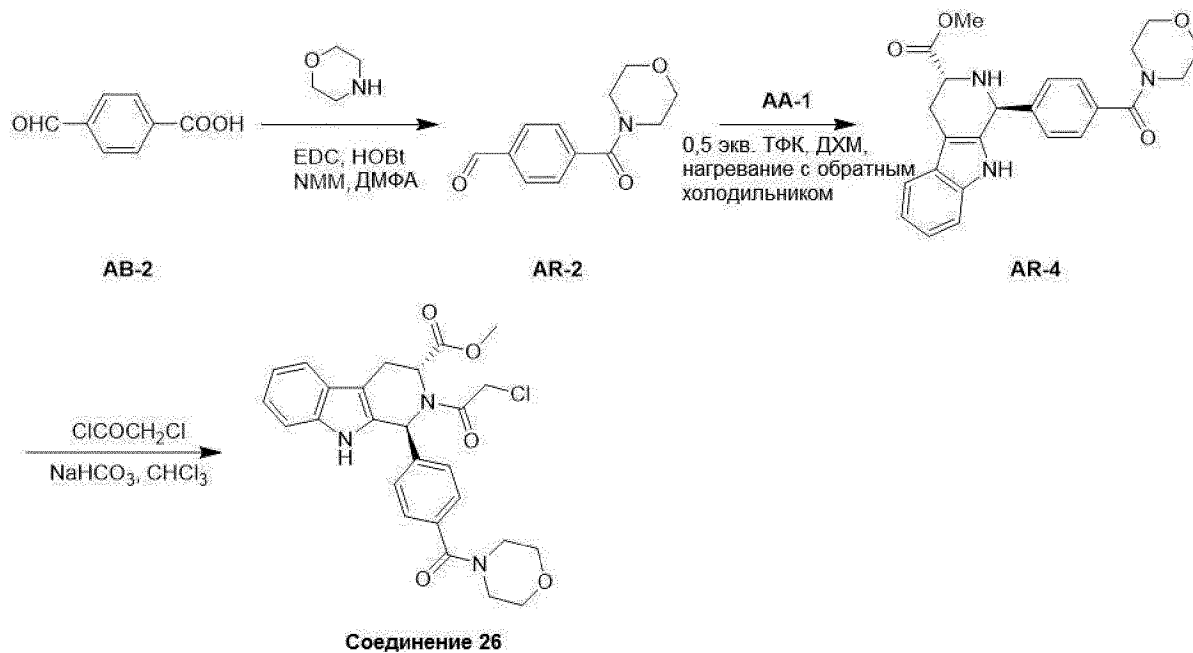
Соединение 23: ЖХ-МС (m/z): 489,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,79-7,67 (м, 4H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,24-7,01 (м, 3H), 6,15 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,58-4,45 (м, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 3,77-3,49 (м, 5H), 2,64 (с, 6H).

Соединение 23a: ЖХ-МС (m/z): 490,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,74-7,72 (м, 2H), 7,59-7,57 (м, 1H), 7,48-7,46 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,16-7,04 (м, 2H), 5,25-5,24 (м, 1H), 4,74-
25 4,64 (м, 2H), 4,41-4,38 (м, 1H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 2,69 (с, 6H).

Соединение 35: ЖХ-МС (m/z): 568,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,78 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 3H), 7,48 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,43 (шир. с, 1H), 4,71-4,52 (м, 5H), 4,28 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,56-3,37 (м, 2H), 2,82-2,66 (м, 2H), 1,85 (ддд, J = 3,1, 6,2, 9,7 Гц, 2H), 1,61-1,49
30 (м, 2H).

Соединение 37: ЖХ-МС (m/z): 517,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,47 - 3,78 (м, 7H), 3,90-3,91 (шир. д, J = 6,02 Гц, 2H), 4,27 - 4,58 (м, 3H), 5,44 (шир. с, 1H), 6,17 (с, 1H), 7,00-7,09 (м, 2H), 7,23-7,25 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,70-7,88 (м, 4H).

Методика AR: синтез Соединения 26



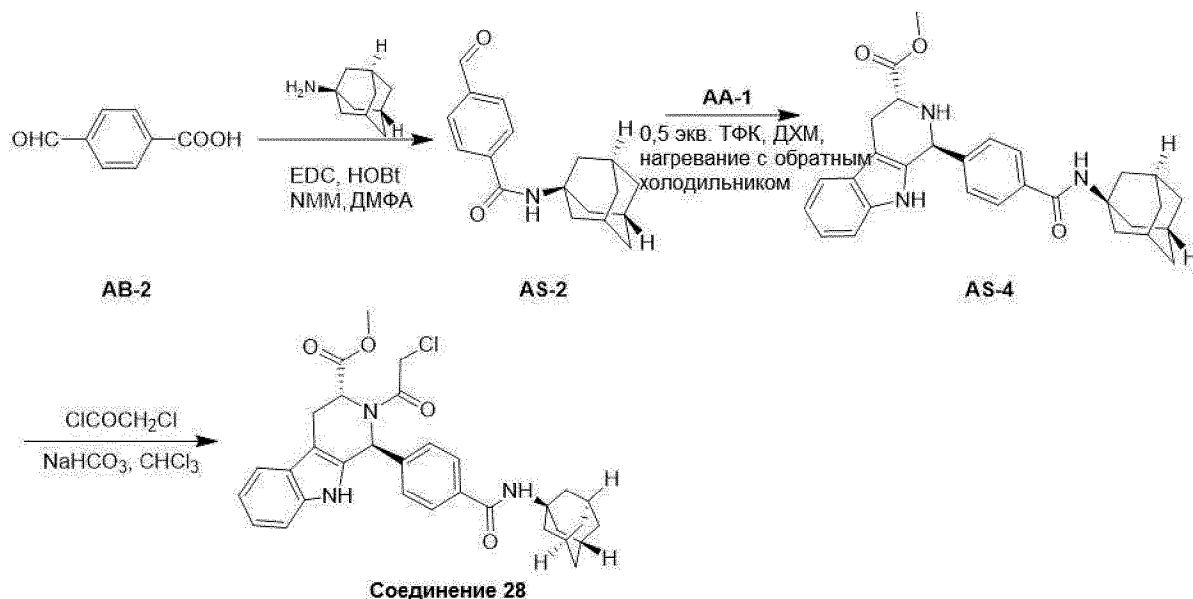
Раствор **AB-2** (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (8 мл) смешивали с морфолином (348,18 мг, 4,00 ммоль, 351,69 мкл, 1,2 экв.), HOBT (495,02 мг, 3,66 ммоль, 1,1 экв.) и EDCI (766,14 мг, 4,00 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали при 30 °С в течение 16 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл), а затем экстрагировали МТБЭ (5 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/0 до 1:1), что давало **AR-2**.

К раствору **AA-1** (177,20 мг, 811,91 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли **AR-2** (178 мг, 811,91 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (46,29 мг, 405,96 мкмоль, 30,06 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что R1 не израсходовался полностью. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 0:1), что давало **AR-4**.

Получение Соединения **26**. К раствору **AR-4** (46 мг, 109,66 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (2 мл) добавляли NaHCO₃ (92,12 мг, 1,10 ммоль, 42,65 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (61,93 мг, 548,31 мкмоль, 43,61 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 45%-55%, 10 мин), что давало Соединение **26**. ЖХ-МС (m/z): 496,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,32 (шир. с, 1H), 7,53 (шир. д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,28-6,12 (м, 1H), 6,02 (шир. с,

1H), 5,27-5,11 (м, 1H), 4,19-4,01 (м, 1H), 3,86-3,69 (м, 4H), 3,66 (с, 5H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,57-3,38 (м, 3H).

Методика AS: синтез Соединения 28



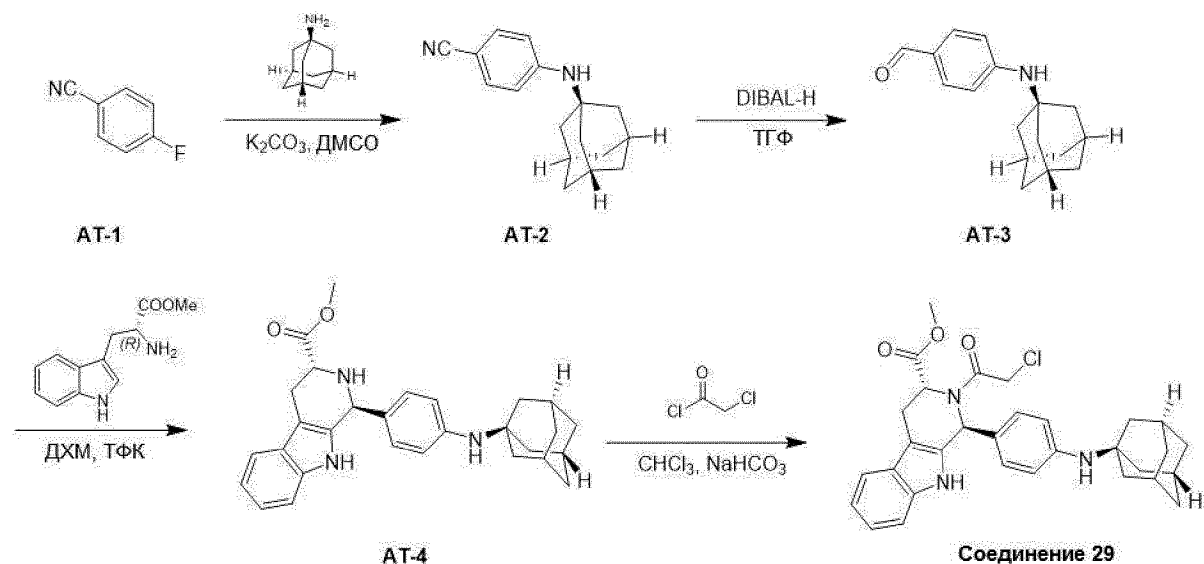
5 К раствору **AB-2** (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.), EDCI (702,29 мг, 3,66 ммоль, 1,1 экв.), HOBT (450,02 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) и NMM (842,16 мг, 8,33 ммоль, 915,39 мкл, 2,5 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0 °С добавляли адамантан-1-амин (503,72 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционный раствор разбавляли ЭА (20 мл), промывали 1 н. HCl (15 мл), промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1:1), что давало **AS-2**.

15 К раствору **AA-1** (500 мг, 2,29 ммоль, 1 экв.) и **AS-2** (775,71 мг, 2,74 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли ТФК (130,06 мг, 1,14 ммоль, 84,45 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 ч, что давало желтую смесь. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (40 мл), затем промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2:1), что давало **AS-4**.

25 Получение Соединения **28**. К раствору **AS-4** (150 мг, 310,17 мкмоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (52,11 мг, 620,35 мкмоль, 24,13 мкл, 2 экв.) в CHCl₃ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (84,08 мг, 744,42 мкмоль, 59,21 мкл, 2,4 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч, что давало желтый раствор. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (15 мл), промывали нас. водн. NaHCO₃ (15 мл) и

насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:ЭА = 1:1), что давало Соединение **28**. ЖХ-МС (m/z): 560,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,65-8,47 (м, 1H), 7,60-7,39 (м, 4H), 7,26-7,07 (м, 4H), 6,20-6,05 (м, 1H), 5,77-5,68 (м, 1H), 5,23-5,09 (м, 1H), 4,12-3,82 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,50-3,22 (м, 1H), 2,20-2,00 (м, 8H), 1,70 (с, 7H).

Методика АТ: синтез Соединения 29



Раствор соединения АТ-1 (1,2 г, 9,91 ммоль, 1,5 экв.) и адамантан-1-амина (999,06 мг, 6,61 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (30 мл) смешивали с K_2CO_3 (1,83 г, 13,21 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч, что давало суспензию. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕтОАс = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и ЕтОАс (30 мл), и водные слои экстрагировали ЕтОАс (20 мл x 2). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ПЭ/ЕтОАс = 20/1-10/1), что давало АТ-2.

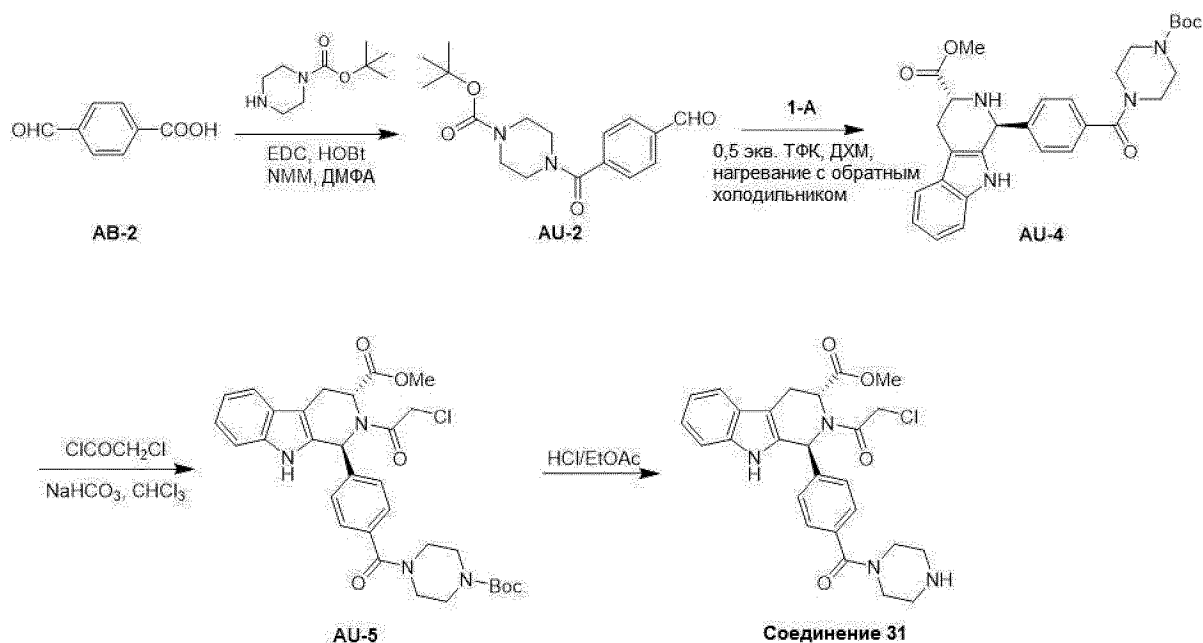
К раствору соединения АТ-2 (340 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (228,31 мг, 1,62 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕтОАс = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и ЕтОАс (20 мл), и водный слой экстрагировали ЕтОАс (20 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор АТ-3 (390 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) и метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноата (400,00 мг, 1,83 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (15 мл) смешивали с ТФК (174,15 мг, 1,53

ммоль, 113,08 мкл, 1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало темно-красный раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали, что давало неочищенный продукт, а затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/ЭА = 10/1-4/1), что давало АТ-4.

Получение Соединения 29. К раствору АТ-4 (50 мг, 109,75 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (33,32 мг, 329,24 мкмоль, 45,83 мкл, 3 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С по каплям добавляли 2-хлорацетилхлорид (24,79 мг, 219,50 мкмоль, 17,46 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ:ЭА = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 40%-90%, 9,5 мин), что давало Соединение 29. ЖХ-МС (m/z): 532,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 1,80 (с, 9H), 2,10 (с, 6H), 3,50-3,59 (м, 3H), 4,27 (с, 1H), 4,42 (д, *J* = 11,80 Гц, 1H), 4,72 (д, *J* = 13,55 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 6,93-7,02 (м, 2H), 7,05 (с, 2H), 7,25 (с, 4H), 7,49 (д, *J* = 7,53 Гц, 2H), 7,56 (с, 2H), 10,69 (с, 2H), 11,01 (с, 1H).

Методика АУ: синтез Соединения 31



К раствору АВ-2 (1 г, 6,66 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,49 г, 7,99 ммоль, 1,2 экв.), NMM (2,02 г, 19,98 ммоль, 2,20 мл, 3 экв.), HOBT (990,04 мг, 7,33 ммоль, 1,1 экв.) и EDCI (2,55 г, 13,32 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (20 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а затем

концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/0 до 1:1), что давало AU-2.

К раствору AU-2 (200 мг, 628,20 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 1-А (137,11 мг, 628,20 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (35,81 мг, 314,10 мкмоль, 23,26 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , EtOAc:ПЭ = 4:1), что давало AU-4.

К раствору AU-4 (80 мг, 154,26 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (2 мл) добавляли NaHCO_3 (129,59 мг, 1,54 ммоль, 59,99 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (87,11 мг, 771,30 мкмоль, 61,35 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 50%-80%, 8 мин), что давало AU-5.

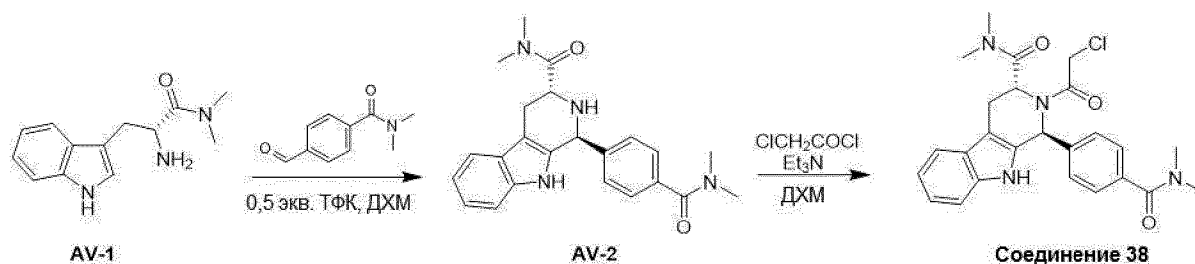
Получение Соединения 31. Раствор AU-5 (80 мг, 134,43 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М, 10 мл, 297,54 экв.) перемешивали при 25 °С, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали, что давало неочищенный продукт, и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 7 мин), что давало Соединение 31. ЖХ-МС (m/z): 495,0 [M+H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53-7,45 (м, 3H), 7,36 (шир. д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,24 (шир. д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,07-6,95 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,80-3,53 (м, 6H), 3,50 (с, 4H), 3,30-3,02 (м, 4H).

Аналогичную схему использовали для синтеза Соединения 32 и Соединения 32а.

Соединение 32: ЖХ-МС (m/z): 510,0 [M+H]⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57-7,55 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 4H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,14-5,10 (м, 1H), 4,40-4,37 (м, 1H), 4,23-4,21 (м, 2H), 3,92-3,83 (м, 5H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 1H), 3,39 (с, 1H), 3,27-3,25 (м, 1H), 2,04-1,67 (м, 4H).

Соединение 32а: ЖХ-МС (m/z): 510,0 [M+H]⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,84-7,54 (м, 5H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,13-7,10 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,06-5,03 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,94-3,73 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 1,94-1,89 (м, 2H), 1,75-1,47 (м, 2H).

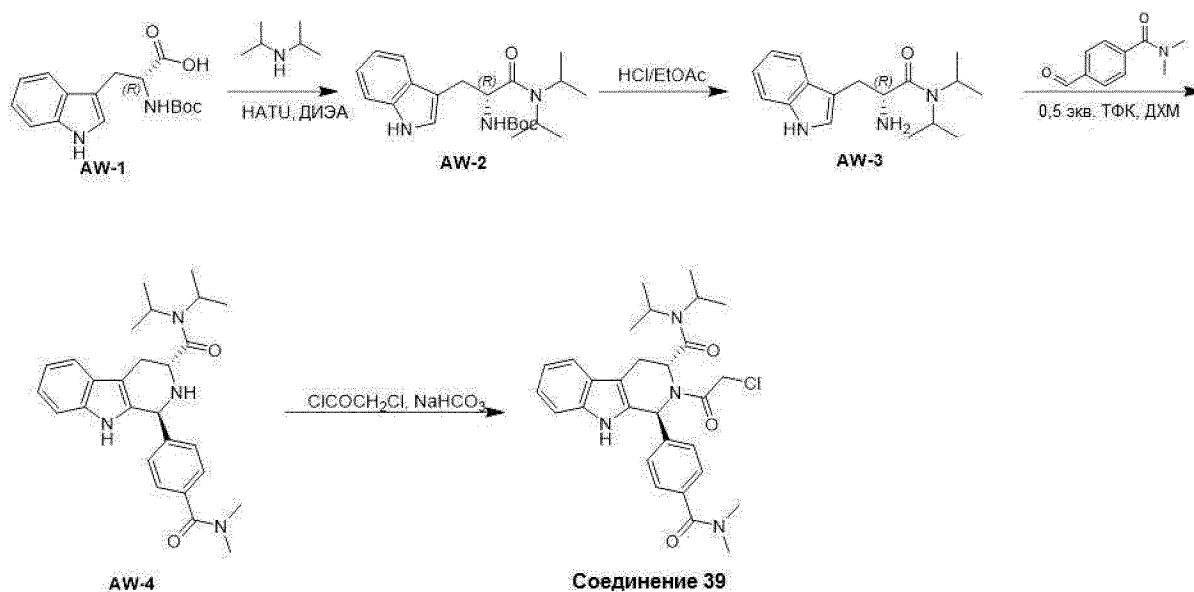
Методика AV: синтез Соединения 38



К раствору **AV-1** (500 мг, 2,16 ммоль, 1 экв.) и 4-формил-N,N-диметилбензамида (574,59 мг, 3,24 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФК (246,49 мг, 2,16 ммоль, 160,06 мкл, 1 экв.) при 20 °С, и реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между
5 водой (10 мл) и ДХМ (10 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Органические слои объединяли и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; V%: 4%-34%, 6,5 мин), что давало **AV-2**.

Получение Соединения **38**. К раствору **AV-2** (130 мг, 332,93 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (101,07 мг, 998,78 мкмоль, 139,02 мкл, 3 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (75,20 мг, 665,85 мкмоль, 52,96 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 2/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт.
15 Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1), чтобы получить Соединение **38**. ЖХ-МС (m/z): 467,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,87 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,09 (с, 5H), 3,37 (т, J = 4,64 Гц, 2H), 3,90 (с, 1H), 4,11-4,19 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 7,07 (с, 2H), 7,35-7,49 (м, 5H), 8,20 (с, 1H).

Методика AW: синтез Соединения 39



20 К раствору **AW-1** (1 г, 3,29 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0 °С добавляли NHTU (1,87 г, 4,93 ммоль, 1,5 экв.) и ДИЭА (849,33 мг, 6,57 ммоль, 1,14 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, а затем добавляли N-изопропилпропан-2-амин (398,99 мг, 3,94 ммоль, 557,24 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 15,5 ч, что давало коричневый раствор.
25 ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H₂O (50 мл), а затем экстрагировали МТБЭ (10 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄,

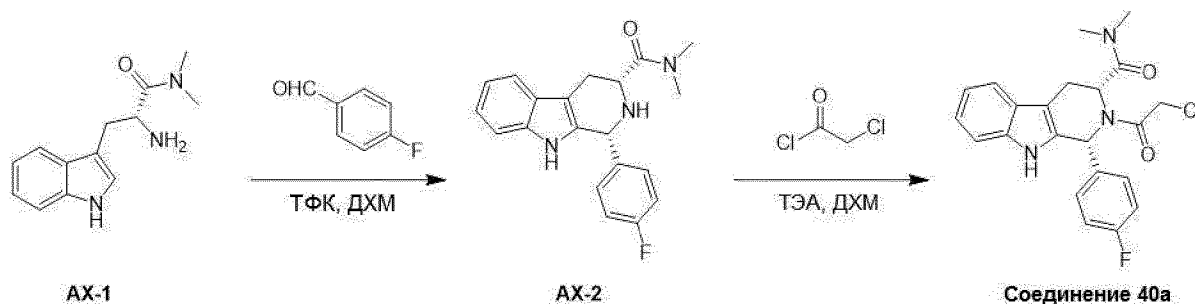
фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5:1), что давало **AW-2**.

К раствору трет-бутил-**AW-2** (675 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) добавляли HCl/EtOAc (4 М, 10 мл, 22,96 экв.) и перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС
5 показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, а полученный остаток разбавляли МТБЭ (10 мл) и насыщ. водн. NaHCO_3 (20 мл). Смесь перемешивали 30 мин и экстрагировали МТБЭ (10 мл \times 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, что давало **AW-3**.

К раствору **AW-3** (150 мг, 521,92 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 4-формил-N,N-
10 диметилбензамид (92,48 мг, 521,92 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (29,76 мг, 260,96 мкмоль, 19,32 мкл, 0,5 экв.), и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС показала, что соединение **AW-3** израсходовалось не полностью. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (5 мл \times 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт.
15 Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{ПЭ} = 1:0$), что давало **AW-4**.

Получение Соединения **39**. К раствору **AW-4** (32 мг, 71,66 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (2 мл) добавляли NaHCO_3 (60,19 мг, 716,55 мкмоль, 27,87 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (40,46 мг, 358,28 мкмоль, 28,50 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали,
20 концентрировали, что давало неочищенный продукт, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 45%-75%, 7,8 мин), что давало Соединение **39**. ЖХ-МС (m/z): 523,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) $\delta = 7,65\text{-}7,20$ (м, 6H), 7,09-6,97 (м, 2H), 6,46-6,38 (м, 1H), 5,64-5,29 (м, 1H), 4,51 (шир. с, 1H), 4,24 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,95-3,56 (м, 1H), 3,43-3,33 (м,
25 2H), 3,06 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,35-0,75 (м, 12H).

Методика АХ: синтез Соединения 40а

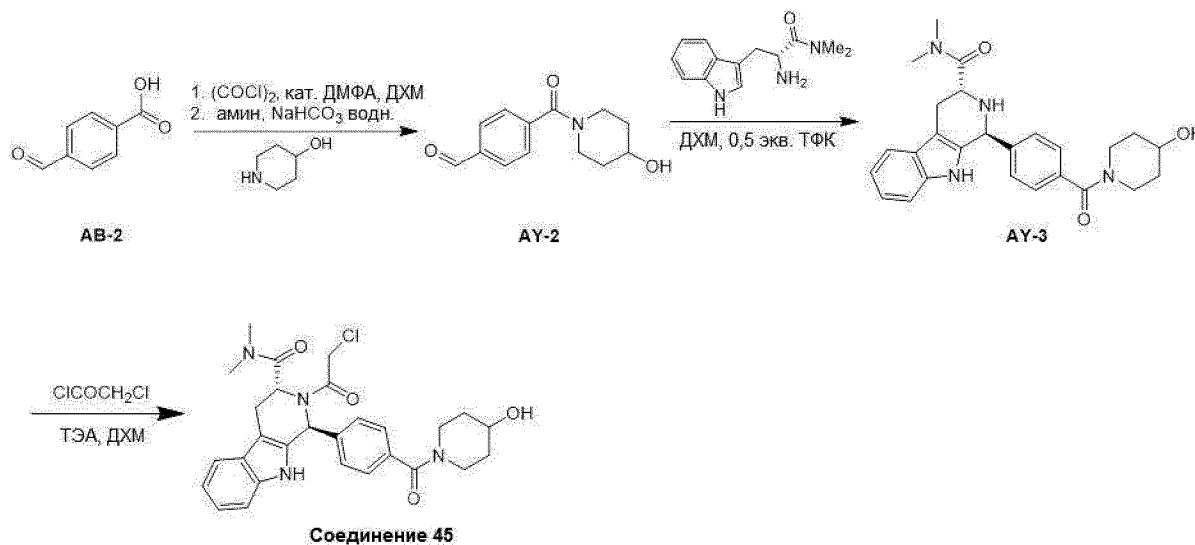


К раствору **AX-1** (200 мг, 864,70 мкмоль, 1 экв.) и 4-фторбензальдегида (107,32 мг, 864,70 мкмоль, 90,95 мкл, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (49,30 мг, 432,35 мкмоль, 32,01 мкл, 0,5 экв.) при 20 °С, и раствор перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало коричневый
30 раствор. ТСХ (погашен ДХМ и водой, элюирование: ПЭ/ $\text{EtOAc} = 0/1$) показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (20 мл), промывали насыщенным раствором

гидрокарбоната натрия (20 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

Получение Соединения **40a**. К раствору **АХ-2** (140 мг, 414,95 мкмоль, 1 экв.) и 2-хлорацетилхлорида (46,87 мг, 414,95 мкмоль, 33,00 мкл, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли
5 ТЭА (83,98 мг, 829,90 мкмоль, 115,51 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при температуре от 0 °С до 25 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС (элюирование: ПЭ/ЕтОАс = 0/1) показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (10 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью
10 колоночной хроматографии (SiO₂, от 0 % до 40 % ЕтОАс в петролейном эфире). Продукт не был чистым, и его объединяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-АСN]; В%: 36%-66%, 9,5 мин), что давало Соединение **40a**. ЖХ-МС (m/z): 413,9[M]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,01-7,99 (м, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,54-7,53 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,19-7,02 (м, 1H), 6,99-3,97 (м, 2H), 6,58-6,08
15 (м, 1H), 5,76-5,03 (м, 1H), 3,86-3,83 (м, 3H), 3,68-3,45 (м, 5H), 2,14-2,03 (м, 3H).

Методика АУ: синтез Соединения 45



Получение соединения **АУ-2**. К раствору **АВ-2** (1 г, 6,66 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ДМФА (38,00 мг, 519,88 мкмоль, 0,04 мл, 7,81e-2 экв.) и (COCl)₂ (1,27 г, 9,99 ммоль, 874,59 мкл, 1,5 экв.) и перемешивали при 0-10 °С в течение 3 ч, что давало белую смесь. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, что давало 4-формилбензоилхлорид.

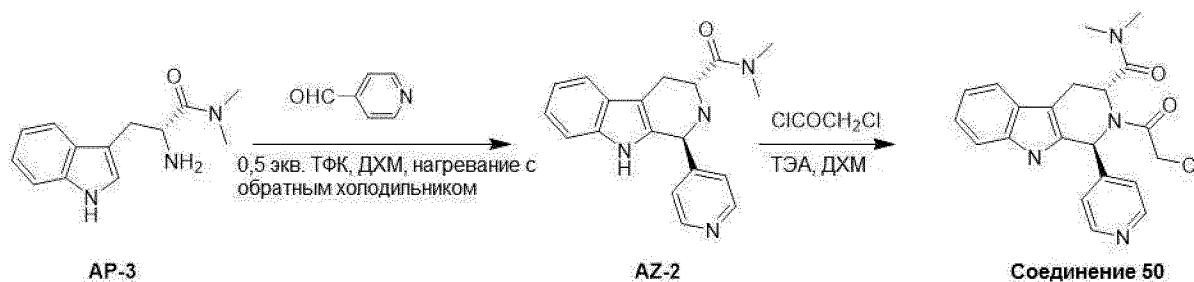
К раствору пиперидин-4-ола (672 мг, 6,64 ммоль, 4,98e-1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли водн. NaHCO₃ (4,32 г, 2 мл), затем по каплям при 0 °С добавляли 4-формилбензоилхлорид (2,25 г неочищенного) в ДХМ (5 мл). Смесь оставляли перемешиваться при 20 °С в течение 4 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (этилацетат = 100 %, SiO₂) показала, что реакция завершилась, и ее гасили MeOH. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ЕтОАс (150 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и

концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя: петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/5), что давало **AY-2**.

К раствору **AY-2** (100 мг, 428,70 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли **AP-3** (99,16 мг, 428,70 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (24,44 мг, 214,35 мкмоль, 15,87 мкл, 0,5 экв.), и смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат: метанол = 20:1), что давало неочищенные продукты 1 и 2. Неочищенные продукты 1 и 2 объединяли вместе, затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; V%: 4%-34%, 9,5 мин), что давало **AY-3** и соответствующий цис-изомер.

Получение Соединения **45**. К раствору **AY-3** (33 мг, 73,90 мкмоль, 1 экв., *транс*-) в CHCl₃ (6 мл) при 0 °С добавляли насыщенный NaHCO₃ (5 мл), а затем раствор 2-хлорацетилхлорида (41,73 мг, 369,51 мкмоль, 29,39 мкл, 5 экв.) в CHCl₃ (3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что образовался требуемый продукт. Реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (10 мл x 3). Фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; V%: 30%-60%, 6,5 мин), что давало Соединение **45**. ЖХ-МС (m/z): 523,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,07 (с, 1H), 1,43-1,50 (м, 1H), 1,80-2,02 (м, 2H), 2,88 (шир. с, 4H), 3,13-3,37 (м, 7H), 3,60-4,18 (м, 5H), 5,77 (шир. с, 1H), 6,40 (шир. с, 1H), 7,05 (шир. с, 3H), 7,37-7,46 (м, 6H), 8,37 (шир. с, 1H).

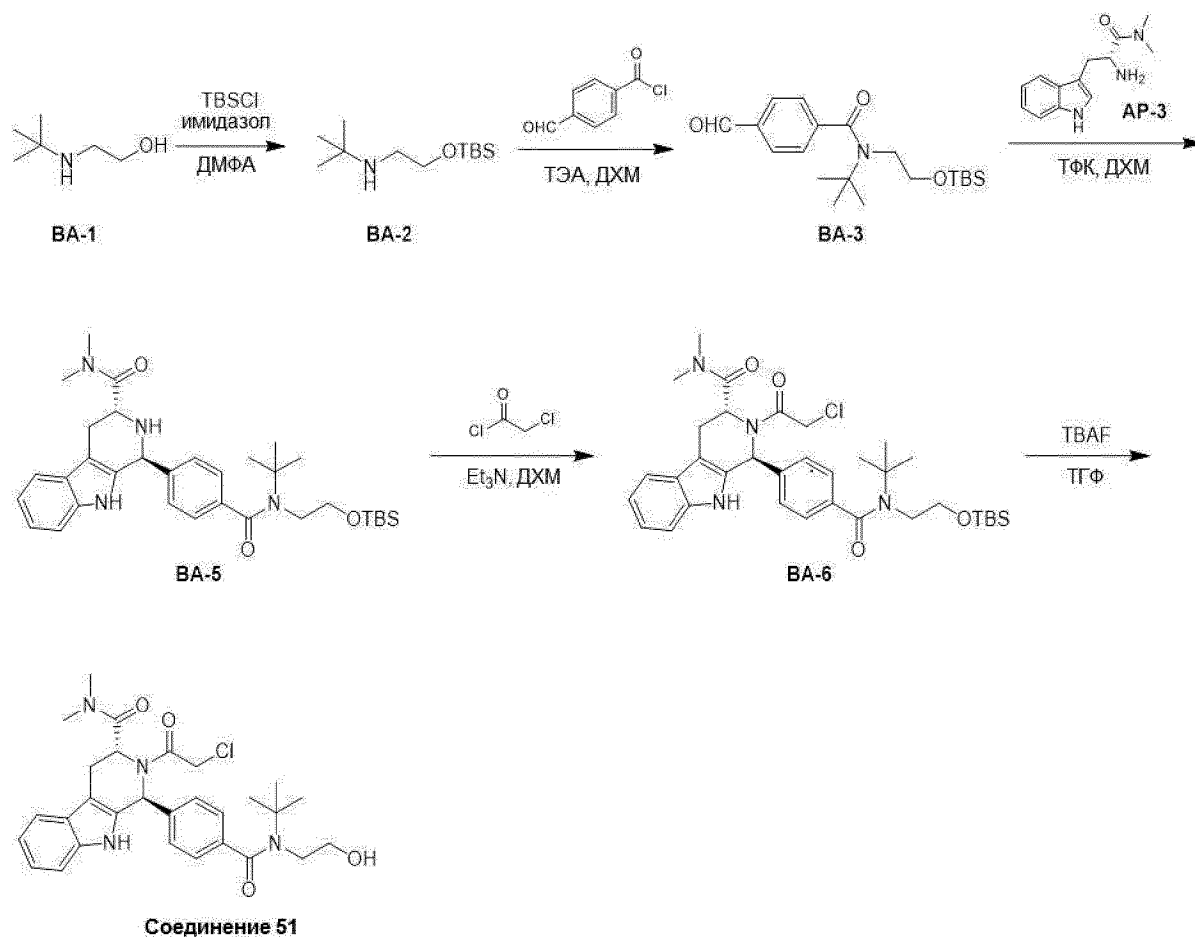
Методика AZ: синтез Соединения 50



К раствору **AP-3** (200 мг, 864,70 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли пиридин-4-карбальдегид (92,62 мг, 864,70 мкмоль, 81,24 мкл, 1 экв.) и ТФК (49,30 мг, 432,35 мкмоль, 32,01 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 64 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃, а затем экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH = 10:1), что давало **AZ-2**.

Получение соединения **50**. К раствору **AZ-2** (34 мг, 106,12 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (1 мл) добавляли ТЭА (53,69 мг, 530,61 мкмоль, 73,85 мкл, 5 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (59,93 мг, 530,61 мкмоль, 42,20 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 (10 мл), и смесь экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Pro C18, 150 x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 8%-38%, 11 мин), что давало Соединение **50**. ЖХ-МС (m/z): 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,64 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 7,98 (шир. с, 2H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12-6,98 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,73 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,58-4,41 (м, 1H), 4,38-4,28 (м, 1H), 3,71-3,44 (м, 2H), 3,31 (м, 3H), 2,82 (с, 3H).

Методика ВА: синтез Соединения 51



Соединение **ВА-1** (1 г, 8,53 ммоль, 1,15 мл, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) смешивали с TBSCl (1,93 г, 12,80 ммоль, 1,57 мл, 1,5 экв.) и имидазолом (1,16 г, 17,07 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч до получения мутной смеси. ТСХ (элюирование: ДХМ/MeOH = 20/1) показала, что реакция завершилась. Добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали водой (30 мл x 4), и органическую фазу сушили с помощью Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали досуха, чтобы получить **ВА-2**.

Соединение **ВВ-1** (622,71 мг, 4,15 ммоль, 1,2 экв.) получали в ДХМ (6 мл), оксалилдихлориде (658,08 мг, 5,18 ммоль, 453,85 мкл, 1,5 экв.) и ДМФА (27,29 мг, 373,30 мкмоль, 28,72 мкл, 1,08e-1 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч, а затем перемешивали при 50 °С в течение 5 ч, чтобы получить бесцветную смесь. Смесь упаривали досуха, полученный остаток суспендировали в ДХМ (4 мл) с последующим добавлением ТЭА (699,52 мг, 6,91 ммоль, 962,21 мкл, 2 экв.) и **ВА-2** (800 мг, 3,46 ммоль, 1 экв.), и давали возможность реагировать при 25 °С в течение 16 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (элюирование: ПЭ:ЭА = 5:1) показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли H₂O (80 мл), затем смесь экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало **ВА-3**.

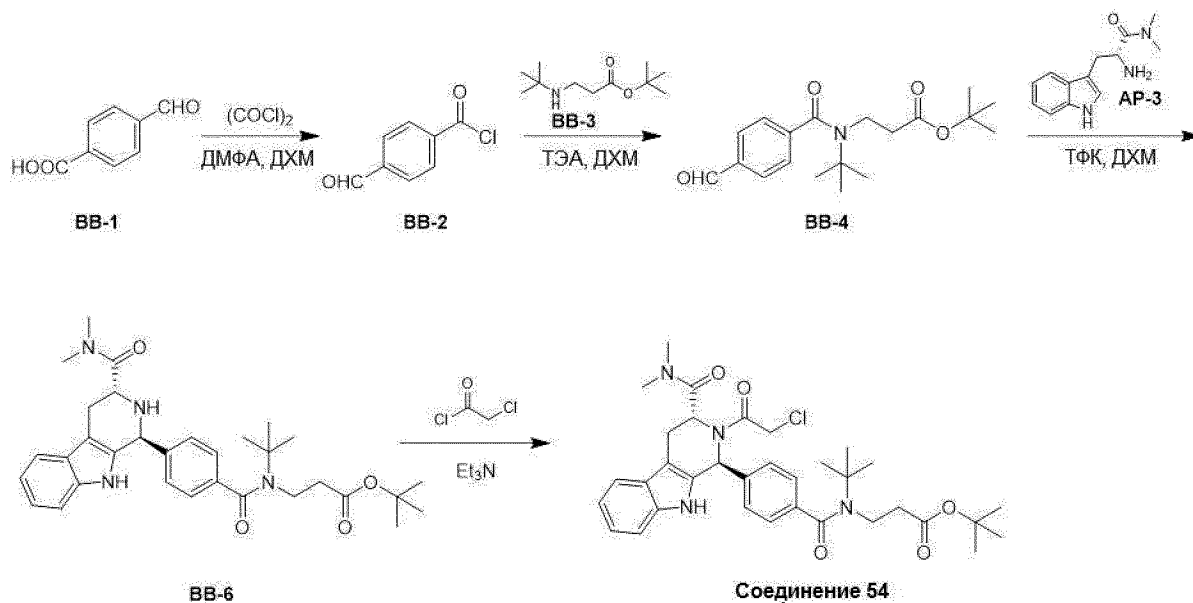
К смеси **АР-3** (300 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.) и **ВА-3** (471,56 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 25 °С добавляли ТФК (59,16 мг, 518,82 мкмоль, 38,41 мкл, 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч с получением коричневой смеси. ЖХ-МС и ВЭЖХ показали, что **АР-3** израсходовался не полностью. Поэтому к смеси добавляли **ВА-3** (50 мг) и перемешивали при 50 °С в течение 48 ч. ЖХ-МС и ВЭЖХ показали, что реакция завершилась. Добавляли насыщенный водн. NaHCO₃ (30 мл), и смесь экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1), чтобы получить **ВА-5**. NOE показал, что соединение является транс-изомером.

К смеси **ВА-5** (31,3 мг, 54,26 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (10,98 мг, 108,52 мкмоль, 15,10 мкл, 2 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (9,19 мг, 81,39 мкмоль, 6,47 мкл, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 1 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (элюирование ЭА) показала, что реакция завершилась. Добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха, чтобы получить **ВА-6**.

Соединение **ВА-6** (35,4 мг, 54,18 мкмоль, 1 экв.) добавляли к ТВАФ (1 М, 108,37 мкл, 2 экв.) в ТГФ (1 мл), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (элюирование ЭА) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА), чтобы получить Соединение **51**. ЖХ-МС (m/z): 539,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,50 (с, 9H), 2,61-3,00 (м, 6H), 3,22-3,65 (м, 4H), 3,78-4,32 (м, 2H), 4,68-5,57 (м, 1H), 6,09-6,81 (м, 1H), 6,92-7,64 (м, 9H), 9,06 (шир. с, 1H).

Аналогичную схему использовали для синтеза Соединения **52**: ЖХ-МС (m/z): 575,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,52 (с, 9H), 2,87 (с, 3H), 3,15 (с, 2H), 3,24-3,32 (м, 2H), 3,35 (шир. с, J = 5,52 Гц, 1H), 3,41-3,50 (м, 2H), 4,08-4,21 (м, 1H), 7,02-7,44 (м, 11H), 7,51 (шир. д, J = 9,03 Гц, 1H), 7,97-8,14 (м, 1H).

Методика ВВ: синтез Соединения 54



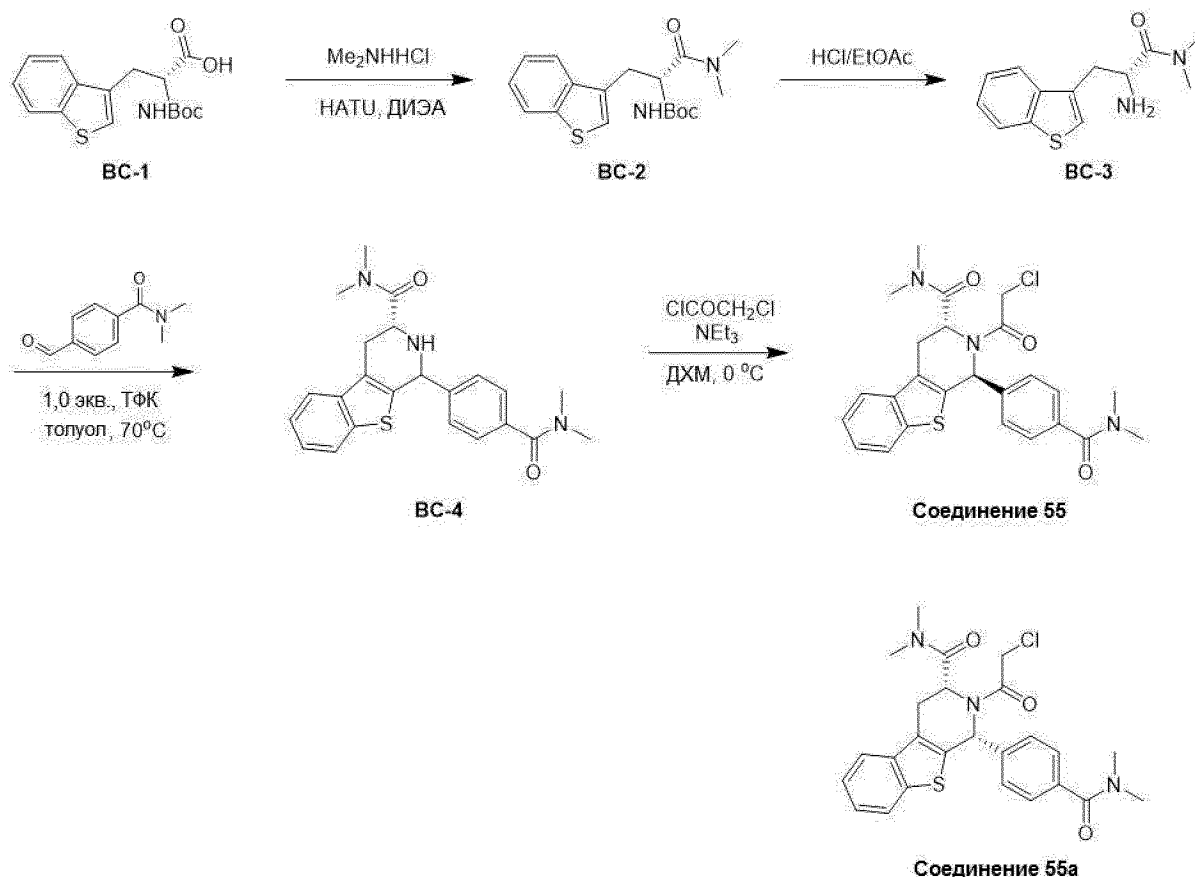
К смеси **ВВ-1** (2 г, 13,32 ммоль, 1 экв.) в ДХМ добавляли оксалилдихлорид (2,03 г, 15,99 ммоль, 1,40 мл, 1,2 экв.) и ДМФА (23,75 мг, 324,92 мкмоль, 25,00 мкл, $2,44 \times 10^{-2}$ экв.), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Смесь дополнительно перемешивали при 45 °С в течение 5 ч, чтобы получить коричневую смесь. Смесь упаривали досуха, чтобы получить **ВВ-2**.

К смеси **ВВ-2** (300 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.) в ДХМ добавляли ТЭА (270,12 мг, 2,67 ммоль, 371,55 мкл, 1,5 экв.) и **ВВ-3** (358,24 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2) показала, что реакция завершилась. Добавляли 40 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , и смесь экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали Na_2CO_3 (водн.) (15 мл x 3), и органическую фазу сушили с помощью Na_2SO_4 . Смесь упаривали досуха, чтобы получить **ВВ-4**.

К смеси **АР-3** (65 мг, 281,03 мкмоль, 1 экв.) и **ВВ-4** (93,70 мг, 281,03 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (12,82 мг, 112,41 мкмоль, 8,32 мкл, 0,4 экв.), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (ЭА) показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли H_2O (20 мл), и водную фазу экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Смесь упаривали досуха. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА), чтобы получить **ВВ-6**.

Получение Соединения **54**. К смеси **ВВ-6** (10 мг, 18,29 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (3,70 мг, 36,58 мкмоль, 5,09 мкл, 2 экв.) в ДХМ (0,5 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (3,10 мг, 27,44 мкмоль, 2,18 мкл, 1,5 экв.), и смесь перемешивали в течение 4 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (ЭА) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1), чтобы получить Соединение **54**. ЖХ-МС (m/z): 623,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,24 (шир. с, 9H), 1,45 (с, 9H), 2,18-2,37 (м, 2H), 2,63-2,99 (м, 5H), 3,06-3,34 (м, 2H), 3,34-3,53 (м, 2H), 3,73-4,15 (м, 2H), 5,11-5,58 (м, 1H), 6,27 (шир. с, 1H), 6,81-7,56 (м, 11H), 8,32 (с, 1H).

Методика ВС: синтез Соединения 55



К раствору **BC-1** (200 мг, 622,30 мкмоль, 1 экв.) и **NATU** (354,93 мг, 933,45 мкмоль, 1,5 экв.) в **DMF** (4 мл) по каплям при 0 °C добавляли **ДИЭА** (201,07 мг, 1,56 ммоль, 270,98 мкл, 2,5 экв.), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Добавляли **N-метилметанамин** (76,12 мг, 933,45 мкмоль, 85,53 мкл, 1,5 экв., соль **HCl**), и смесь перемешивали при 0 °C, что давало темно-красный раствор. **ТСХ** (элюирование: **ПЭ/EtOAc** = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (30 мл) и **EtOAc** (40 мл), и водные слои экстрагировали **EtOAc** (30 мл x 2). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: **ПЭ/EtOAc** = 10/1-5/1), чтобы получить **BC-2**.

Соединение **BC-2** (200 мг, 573,95 мкмоль, 1 экв.) растворяли в **HCl/EtOAc** (5 мл), и смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 часов, что давало желтый раствор. **ТСХ** (элюирование: **ПЭ/EtOAc** = 0/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. **NaHCO₃** (15 мл) и экстрагировали **EtOAc** (20 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над **Na₂SO₄** и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: **ЭА/MeOH** = 10/1-5/1), чтобы получить **BC-3**.

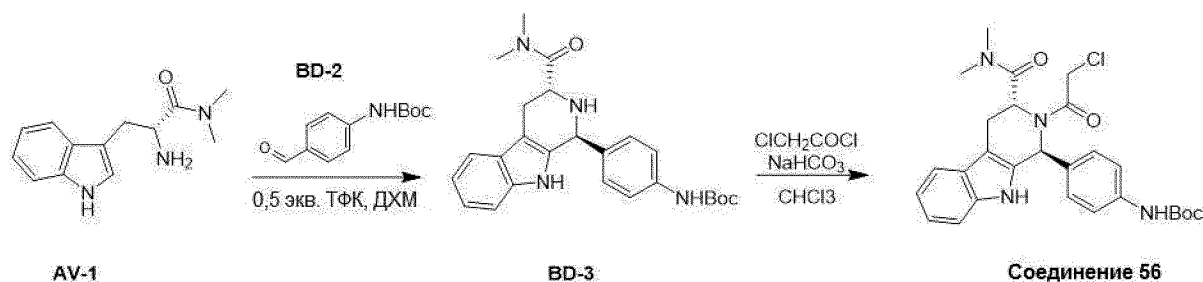
К раствору **BC-3** (98 мг, 394,62 мкмоль, 1 экв.) и 4-формил-**N,N**-диметилбензамида (104,89 мг, 591,92 мкмоль, 1,5 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли **ТФК** (45,00 мг, 394,61 мкмоль, 29,22 мкл, 1

экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ЭА/MeOH = 20/1) показали, что реакция завершилась. После гашения насыщ. NaHCO₃ (15 мл) смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали, что давало неочищенный продукт.

5 Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: этилацетат/метанол = 1:0-5:1), чтобы получить **BC-4**.

Получение соединения **55**. К раствору **BC-4** (62,00 мг, 152,14 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (30,79 мг, 304,27 мкмоль, 42,35 мкл, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли 2-хлорацетилхлорид (34,37 мг, 304,27 мкмоль, 24,20 мкл, 2 экв.), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 16 ч. ТСХ (элюирование: ЭА/MeOH = 10/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 9,5 мин), чтобы получить Соединение **55** и Соединение **55a**. ЖХ-МС (m/z): 483,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,71 (с, 3H), 2,81-2,89 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 4,02-4,44 (м, 1H), 4,69 (д, J = 13,80 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 7,28-7,42 (м, 4H), 7,44-7,61 (м, 2H), 7,81 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,03 Гц, 1H).

Методика BD: синтез Соединения 56



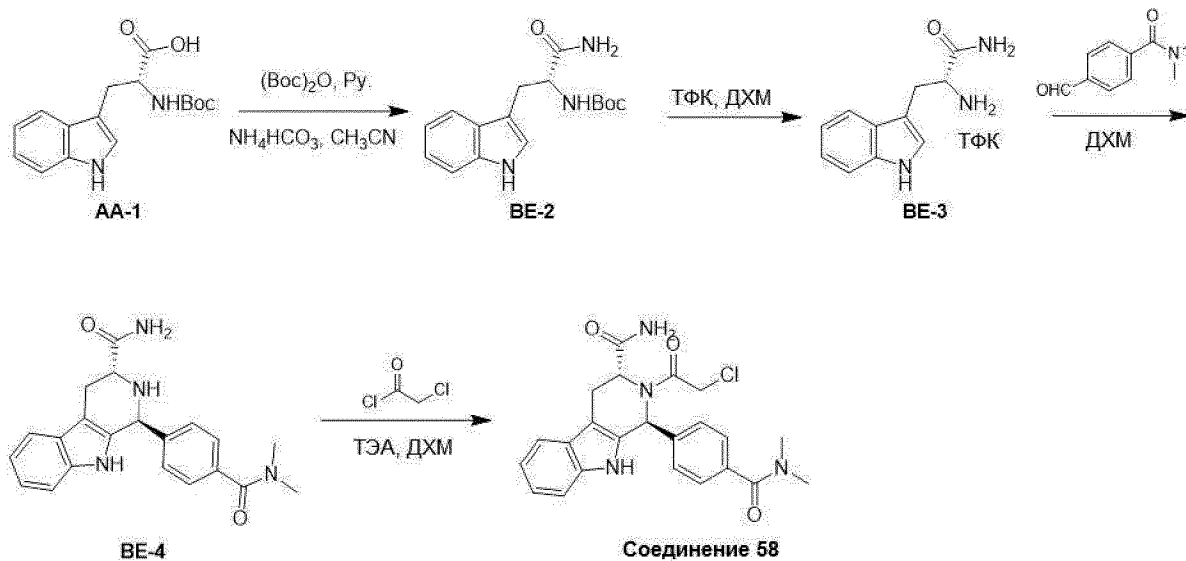
20 К раствору **AV-1** (0,1 г, 432,35 мкмоль, 1,1 экв.) и **BD-2** (86,96 мг, 393,05 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) при 0 °С добавляли ТФК (44,82 мг, 393,05 мкмоль, 29,10 мкл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 8 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ЭА/MeOH = 10/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (15 мл) и ДХМ (15 мл), и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, чтобы довести рН до 9. Водный слой экстрагировали ДХМ (15 мл x 2), органические слои объединяли и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 20%-40%, 9,5 мин), что давало **BD-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,46 (с, 9H), 2,69 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 3,73 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 6,95-7,00 (м, 1H), 7,01-7,09 (м, 3H), 7,26 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,36-7,47 (м, 3H), 9,30 (с, 1H), 10,73 (с, 1H).

30 К раствору **BD-3** (60 мг, 138,08 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (27,94 мг, 276,16 мкмоль, 38,44 мкл, 2 экв.) в ДХМ (3 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (23,39 мг, 207,12 мкмоль, 16,47 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор.

ТСХ (элюирование: ЭА/МеОН = 10/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (15 мл) и ДХМ (15 мл), водные слои экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт

очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 53%-53%, 9,5 мин), что давало Соединение **56**. ЖХ-МС (m/z): 533,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (с, 9H), 2,80 (с, 3H), 2,89 (с, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,84 (с, 1H), 4,12 (д, J = 7,28 Гц, 1H), 5,36-5,63 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,20-7,32 (м, 4H), 7,37-7,49 (м, 1H), 8,01 (с, 1H).

Методика ВЕ: синтез Соединения 58



10

К раствору **AA-1** (3,04 г, 10 ммоль, 1 экв.), пиридина (490,00 мг, 6,19 ммоль, 0,5 мл, 6,19e-1 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,84 г, 13,00 ммоль, 2,99 мл, 1,3 экв.) в CH_3CN (15 мл) при перемешивании добавляли NH_4HCO_3 (996,10 мг, 12,60 ммоль, 1,04 мл, 1,26 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало коричневую смесь. ТСХ (элюирование: ДХМ/МеОН = 5/1) и ЖХ-МС показали, что реакция завершилась. Смесь упаривали досуха, а затем добавляли H_2O (60 мл). Раствор экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу упаривали досуха, чтобы получить **BE-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,42 (с, 9H), 3,07-3,38 (м, 2H), 4,48 (шир. с, 1H), 5,20 (шир. с, 1H), 5,51 (шир. с, 1H), 5,84 (шир. с, 1H), 7,06 (д, J = 1,51 Гц, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,36 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,59-7,75 (м, 1H), 8,31 (шир. с, 1H).

20

К смеси **BE-2** (1,26 г, 4,14 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) при 25 °С добавляли ТФК (6,16 г, 54,02 ммоль, 4 мл, 13,04 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало коричневую смесь. ТСХ (элюирование: ДХМ/МеОН = 5/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали досуха, чтобы получить **BE-3**.

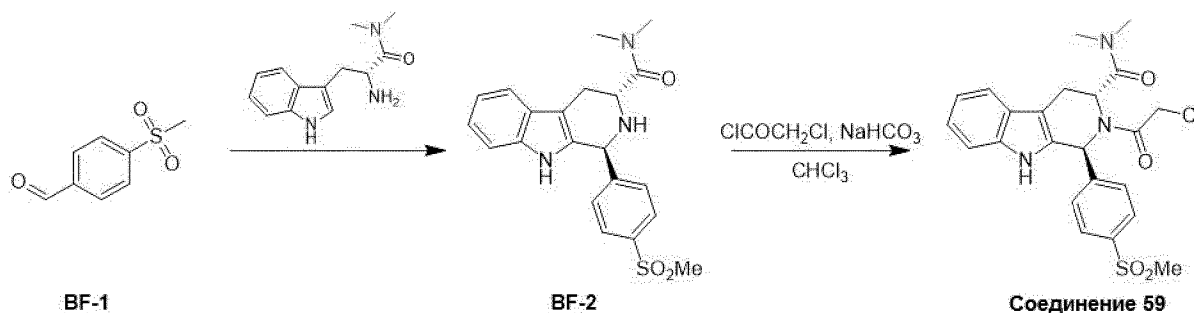
25

К смеси **BE-3** (400,0 мг, 1,97 ммоль, 1 экв.) и 4-формил-N,N-диметилбензамида (348,75 мг, 1,97 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 25 °С добавляли ТФК (89,76 мг, 787,25 мкмоль, 58,29 мкл, 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 ч, чтобы получить коричневую

смесь. ТСХ (ЭА:МеОН = 40:1) показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли 30 мл насыщенного NaHCO₃ (водн.), и полученную смесь экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, и растворитель выпаривали досуха, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 2%-32%, 9,5 мин), чтобы получить **ВЕ-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,90 (шир. с, 3H), 2,93-3,14 (м, 6H), 4,03-4,26 (м, 1H), 4,06-4,17 (м, 1H), 5,99 (шир. с, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,27-7,39 (м, 3H), 7,48 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,70 (шир. с, 1H), 7,87-8,07 (м, 1H), 9,67 (шир. с, 1H), 10,37 (шир. с, 1H), 11,12 (с, 1H).

10 Получение Соединения **58**. К смеси **ВЕ-4** (12,2 мг, 30,59 мкмоль, 1 экв., HCl) и ТЭА (6,19 мг, 61,17 мкмоль, 8,51 мкл, 2 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (3,80 мг, 33,64 мкмоль, 2,68 мкл, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч с получением коричневой смеси. ТСХ (ЭА:МеОН = 40:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА:МеОН = 40:1), чтобы получить
15 продукт. Его снова очищали с помощью препаративной ТСХ, чтобы получить Соединение **58**. ЖХ-МС (m/z): 461,0 [M+Na]⁺.

Методика ВФ: синтез Соединения 59

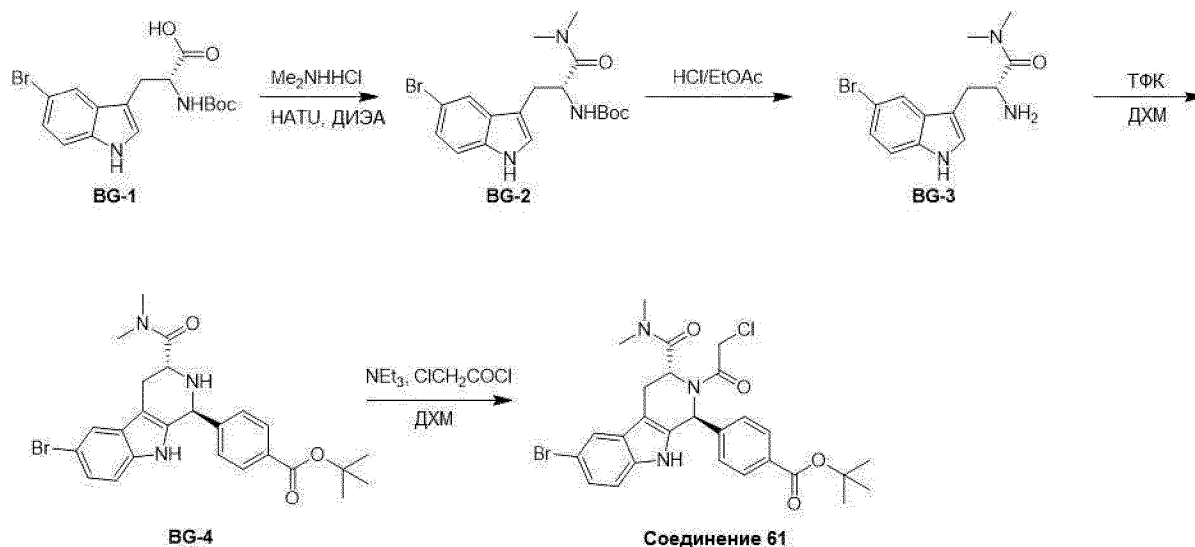


Получение соединения **BF-2**. К раствору (2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)-N,N-
20 диметилпропанамида (200 мг, 864,70 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли 4-метилсульфонилбенальдегид (159,29 мг, 864,70 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (49,30 мг, 432,35 мкмоль, 32,01 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: EtOAc = 100 %) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 2). Органические слои
25 сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали препаративной ТСХ (элюирование: EtOAc = 100 %), что давало **BF-2**.

Получение Соединения **59**. К раствору **BF-2** (40 мг, 100,63 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (2 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (84,54 мг, 1,01 ммоль, 39,14 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (34,10 мг, 301,89 мкмоль, 24,01 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, что
30 давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (30 мл). Фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм;

подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 9,5 мин), что давало Соединение 59.
ЖХ-МС (m/z): 473,9.

Методика ВГ: синтез Соединения 61



5 К смеси **BG-1** (200 мг, 521,87 мкмоль, 1 экв.), HATU (297,65 мг, 782,81 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (202,34 мг, 1,57 ммоль, 272,70 мкл, 3 экв.) в ДМФА (2 мл) при перемешивании при 25 °С добавляли N-метилметанамин (63,83 мг, 782,81 мкмоль, 71,72 мкл, 1,5 экв., HCl). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 2/1) показала, что реакция завершилась. Добавляли H₂O (25 мл), и полученную смесь экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили Na₂SO₄, и растворитель упаривали досуха, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью флэш-колонки, элюируя смесью от 20 % ЭА в ПЭ до 50 % ЭА в ПЭ, чтобы получить **BG-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,42 (с, 9H), 2,68 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,10 (д, J = 6,53 Гц, 2H), 4,87 (кв, J = 7,03 Гц, 1H), 5,53 (шир. д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,16-7,32 (м, 2H), 15 7,70 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,16 (шир. с, 1H).

Смесь **BG-2** (200 мг, 487,44 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 M, 2,92 мл, 23,96 экв.) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч, чтобы получить коричневую смесь. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали досуха, чтобы получить **BG-3**. ЖХ-МС (m/z): 309,9 [M+H]⁺.

20 К смеси **BG-3** (85,0 мг, 274,03 мкмоль, 1 экв., в свободной форме) и трет-бутил-4-формилбензоата (56,51 мг, 274,03 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 25 °С добавляли ТФК (12,50 мг, 109,61 мкмоль, 8,12 мкл, 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч, чтобы получить коричневую смесь. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2) показали, что реакция завершилась. Добавляли H₂O (25 мл), и полученную смесь экстрагировали ЭА (10 мл x 3).
25 Объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, и растворитель выпаривали досуха, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2), чтобы получить **BG-4** и соответствующий цис-изомер **61a**. **BG-4** представлял

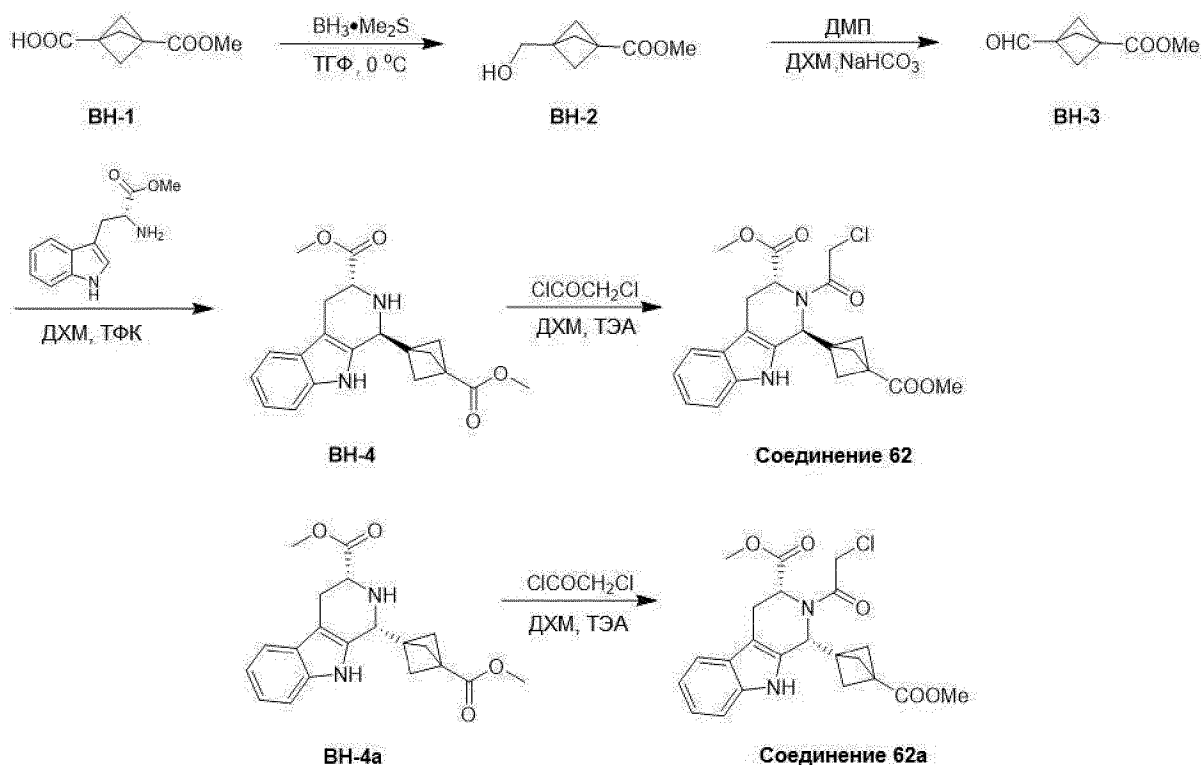
собой транс-изомер, а **BG-4a** представлял собой цис-изомер согласно сравнению двух диаграмм ЯМР.

BG-4: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,58 (с, 9H), 2,79 (с, 3H), 2,84-3,05 (м, 5H), 3,85 (дд, $J = 10,04, 4,77$ Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 7,17 (д, $J = 8,53$ Гц, 1H), 7,24-7,32 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 8,03$ Гц, 2H).

BG-4a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,60 (с, 9H), 2,89-3,08 (м, 5H), 3,17 (с, 3H), 4,17 (дд, $J = 9,66, 5,40$ Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 7,06-7,14 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 1H), 7,37 (д, $J = 8,03$ Гц, 2H), 7,46-7,58 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,93-8,03 (м, 2H).

Получение **61**. К смеси **BG-4** (50,0 мг, 100,32 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (20,30 мг, 200,64 мкмоль, 2 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (17,00 мг, 150,48 мкмоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 ч, чтобы получить коричневую смесь. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1), чтобы получить **61**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,55 (с, 9H), 2,86-3,07 (м, 3H), 3,20-3,55 (м, 5H), 3,75 (шир. с, 1H), 3,84-4,31 (м, 2H), 5,98-6,29 (м, 1H), 6,47 (шир. с, 1H), 6,78 (шир. с, 1H), 7,32-7,65 (м, 3H), 7,93 (шир. д, $J = 7,78$ Гц, 2H), 9,07 (шир. с, 1H). ЖХ-МС (m/z): 575,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методика ВН: синтез Соединения 62 и Соединения 62a



К раствору **ВН-1** (300 мг, 1,76 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) при 0 °С добавляли $\text{ВН}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 М, 528,91 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало бесцветный раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, цветопроявляющий реагент: I_2) показала, что большая часть исходного вещества израсходована. По каплям добавляли HCl (1 М, 5 мл) до тех пор, пока не перестали образовываться пузырьки. Реакционную смесь распределяли

между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2).

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1-3:1), что давало **ВН-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,00 (с, 6H), 3,64 (с, 2H), 3,68 (с, 3H).

5 К раствору **ВН-2** (248 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (266,80 мг, 3,18 ммоль, 123,52 мкл, 2 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (DMP; 808,20 мг, 1,91 ммоль, 589,93 мкл, 1,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показала, что большая часть STM израсходована. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл
10 x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 10:1-3:1), чтобы получить **ВН-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,31 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 9,60 (с, 1H).

К раствору **ВН-3** (216 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) и метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноата (366,95 мг, 1,68 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (79,88 мг, 700,56
15 мкмоль, 51,87 мкл, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч, что давало желтую суспензию. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показала, что большая часть STM была израсходована. Добавляли насыщенный гидрокарбонат натрия, чтобы довести pH до 7-8. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2), и объединенные органические слои сушили над сульфатом
20 натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; V%: 9%-39%, 9,5 мин), что давало **ВН-4a** и **ВН-4**.

ВН-4: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,07-2,29 (м, 6H), 3,05-3,21 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,54 (т, J = 6,27 Гц, 1H), 4,79-4,90 (м, 1H), 7,01-7,07 (м, 1H), 7,14 (т, J = 7,28 Гц, 1H),
25 7,42 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 10,06 (с, 1H), 10,56-10,88 (м, 1H), 10,99-11,10 (м, 1H).

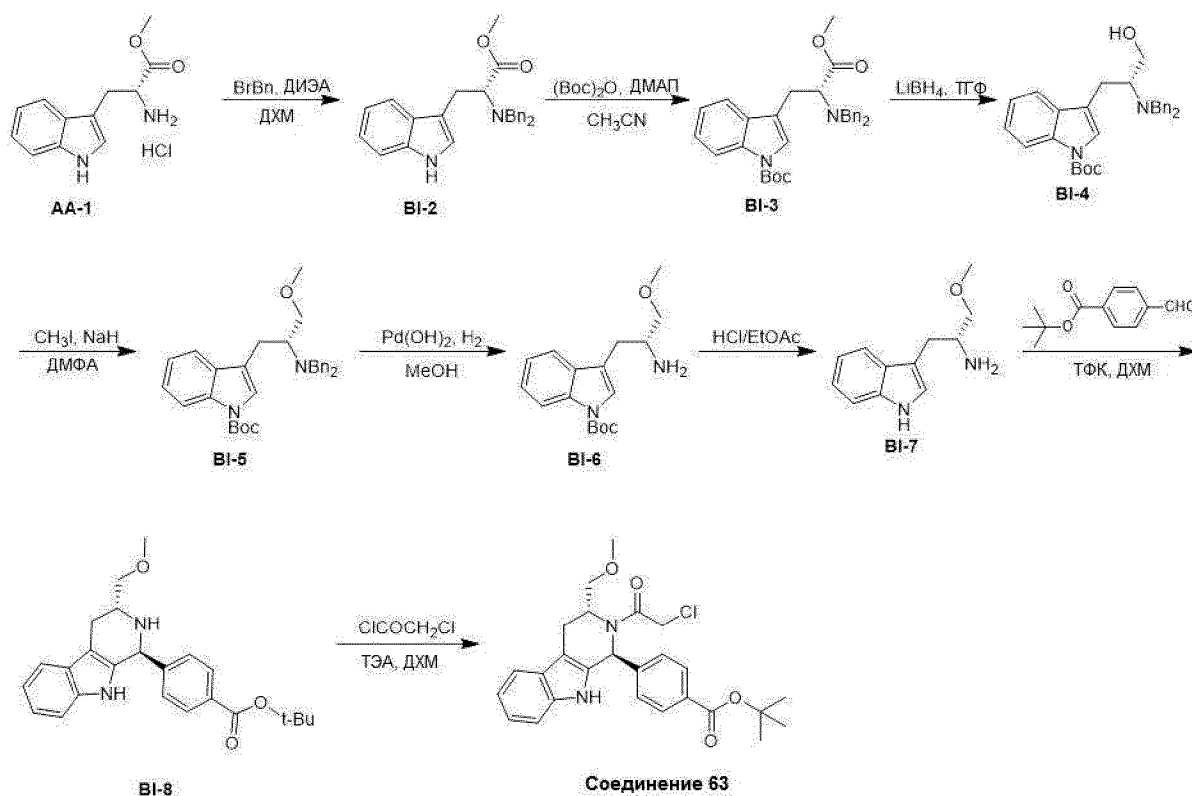
ВН-4a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 2,14 (дд, J = 9,29, 1,25 Гц, 3H), 2,45 (д, J = 8,53 Гц, 3H), 3,08-3,20 (м, 1H), 3,22-3,32 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,54 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 7,01-
30 7,08 (м, 1H), 7,15 (т, J = 7,28 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,91 Гц, 2H), 10,22 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 10,86 (с, 1H).

Получение **62**. К раствору **ВН-4** (49 мг, 125,36 мкмоль, 1 экв., HCl) и Et₃N (25,37 мг, 250,73 мкмоль, 34,90 мкл, 2 экв.) в ДХМ (4 мл) по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (21,24 мг, 188,05 мкмоль, 14,96 мкл, 1,5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показала, что
35 большая часть STM была израсходована. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол = 10:1), чтобы получить **62**. ЖХ-МС (m/z): 431,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,66-1,78

(м, 3,3H), 2,02-2,11 (м, 2,7H), 3,41 (с, 2H), 3,46-3,54 (м, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 4,21-4,33 (м, 1H), 4,38 (д, J = 13,55 Гц, 0,46H), 4,54 (д, J = 13,30 Гц, 0,47H), 4,68 (д, J = 13,80 Гц, 0,56H), 5,15 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 5,34 (с, 0,64H), 6,96-7,02 (м, 1H), 7,07 (кв, J = 7,19 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 13,80, 8,03 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,40 Гц, 1H), 10,94 (с, 0,38H), 11,08 (с, 0,55H).

5 Получение **62a**. К раствору **ВН-4a** (51,68 мг, 145,83 мкмоль, 1 экв., HCl) и Et₃N (29,51 мг, 291,66 мкмоль, 40,60 мкл, 2 экв.) в ДХМ (4 мл) по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (24,71 мг, 218,75 мкмоль, 17,40 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ), чтобы получить **62a**. ЖХ-МС (m/z): 431,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д. 1,88-2,02 (м, 6H), 2,85-3,04 (м, 1H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,67 (с, 1H), 4,37 (д, J = 13,55 Гц, 0,34H), 4,48 (д, J = 13,80 Гц, 0,66H), 4,74 (д, J = 13,80 Гц, 0,34H), 4,82 (д, J = 13,80 Гц, 0,66H), 4,88 (т, J = 7,65 Гц, 0,34H), 5,20 (д, J = 5,77 Гц, 0,64H), 5,25 (с, 0,34H), 5,55 (с, 0,66H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,09 (т, J = 7,53 Гц, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 1H), 10,65 (с, 0,66H), 11,02 (с, 0,34H).

Методика VI: синтез Соединения 63



К смеси **AA-1** (5 г, 19,63 ммоль, 1 экв., HCl) и ДИЭА (8,88 г, 68,70 ммоль, 11,97 мл, 3,5 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям при 0 °С добавляли бромметилбензол (7,39 г, 43,19 ммоль, 5,13 мл, 2,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 48 ч с получением коричневой смеси. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические

экстракты сушили над Na_2SO_4 , и растворитель выпаривали досуха, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью флэш-колонки (от 15 % ЭА в ПЭ до 50 % ЭА в ПЭ), чтобы получить **VI-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,09 (дд, J = 14,31, 5,77 Гц, 1H), 3,38 (дд, J = 14,31, 9,29 Гц, 1H), 3,54 (д, J = 13,80 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,80 (дд, J = 9,16, 5,65 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 13,80 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 2,01 Гц, 1H), 6,92-6,98 (м, 1H), 7,07-7,17 (м, 2H), 7,18-7,37 (м, 10H), 7,91 (шир. с, 1H).

К смеси метил-**VI-2** (3,9 г, 9,79 ммоль, 1 экв.) и ДМАП (239,13 мг, 1,96 ммоль, 0,2 экв.) в CH_3CN (45 мл) добавляли Woc_2O (3,20 г, 14,68 ммоль, 3,37 мл, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало коричневую смесь. ТСХ (ПЭ:ЭА = 6: 1) показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли H_2O (120 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить **VI-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,66 (с, 9H), 2,93-3,07 (м, 1H), 3,27 (дд, J = 14,43, 8,41 Гц, 1H), 3,33-3,33 (м, 1H), 3,53 (д, J = 13,80 Гц, 2H), 3,69-3,83 (м, 4H), 3,99 (д, J = 13,55 Гц, 2H), 6,95-7,07 (м, 2H), 7,15-7,36 (м, 12H), 8,02-8,29 (м, 1H).

К смеси **VI-3** (1,7 г, 3,41 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) порциями при 0 °С добавляли LiBH_4 (222,81 мг, 10,23 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало коричневую смесь. ТСХ (ПЭ:ЭА = 6:1) показала, что некоторое количество **VI-3** осталось, и следовательно, реакционную смесь дополнительно перемешивали при 25 °С в течение 5 ч. К смеси добавляли насыщ. NaHCO_3 (50 мл), а затем смесь экстрагировали ЭА (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили с помощью Na_2SO_4 , и растворитель выпаривали досуха, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии, элюируя смесью от 5 % ЭА в ПЭ до 10 % ЭА в ПЭ, чтобы получить **VI-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,70 (с, 9H), 2,63 (дд, J = 14,18, 9,91 Гц, 1H), 3,01 (шир. с, 1H), 3,19 (дд, J = 14,31, 3,76 Гц, 1H), 3,24-3,33 (м, 1H), 3,46 (дд, J = 10,79, 4,52 Гц, 1H), 3,52-3,67 (м, 3H), 4,01 (д, J = 13,30 Гц, 2H), 7,11-7,48 (м, 14 H), 8,13 (шир. с, 1H).

К смеси **VI-4** (2,6 г, 5,52 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0 °С добавляли NaN (331,46 мг, 8,29 ммоль, чистота 60 %, 1,5 экв.) и CH_3I (1,57 г, 11,05 ммоль, 687,89 мкл, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, а затем добавляли NaN (331,46 мг, 8,29 ммоль, чистота 60 %, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение дополнительных 2 ч, чтобы получить коричневую смесь. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 15:1) показали, что реакция завершилась. К смеси добавляли H_2O (150 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл x 4). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии, элюируя смесью от 5 % ЭА в ПЭ до 10 % ЭА в ПЭ, чтобы получить **VI-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,49 (с, 9H), 2,90 (шир. дд, J = 14,68, 9,16 Гц, 1H), 3,12 (шир. дд, J = 14,68, 5,14 Гц, 1H), 3,30-3,42 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,76-3,88

(м, 4H), 4,08-4,21 (м, 1H), 4,29 (дд, J = 11,29, 7,03 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,98 (шир. т, J = 7,53 Гц, 1H), 7,03-7,50 (м, 13H).

Смесь **VI-5** (586,2 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) и Pd(OH)₂ (254,80 мг, 362,88 мкмоль, чистота 20 %, 0,3 экв.) в MeOH (5 мл) в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) перемешивали при 25 °С в течение 18 ч, чтобы получить черную смесь. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат упаривали досуха, чтобы получить неочищенный продукт.

Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии, элюируя от 10 % MeOH в ДХМ до чистого MeOH, чтобы получить **VI-6**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,46-1,53 (м, 9H), 2,68-2,83 (м, 1H), 2,97 (дд, J = 14,31, 5,52 Гц, 1H), 3,39-3,48 (м, 1H), 3,71-3,80 (м, 3H), 3,94 (дд, J = 10,42, 7,40 Гц, 1H), 4,06-4,21 (м, 1H), 6,89-6,96 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 1H), 7,23 (тд, J = 7,65, 1,00 Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,55-7,66 (м, 1H).

VI-6 (300 мг, 985,60 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 M, 4 мл, 16,23 экв.) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, чтобы получить белую смесь. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали досуха, и к смеси добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл).

Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить **VI-7**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,63 (шир. дд, J = 14,18, 8,16 Гц, 1H), 2,86 (шир. д, J = 12,30 Гц, 1H), 3,18 (шир. д, J = 5,27 Гц, 1H), 3,32-3,40 (м, 1H), 3,55-3,66 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 6,75-6,90 (м, 1H), 6,99-7,08 (м, 1H), 7,12-7,28 (м, 2H), 7,52 (д, J = 7,78 Гц, 1H).

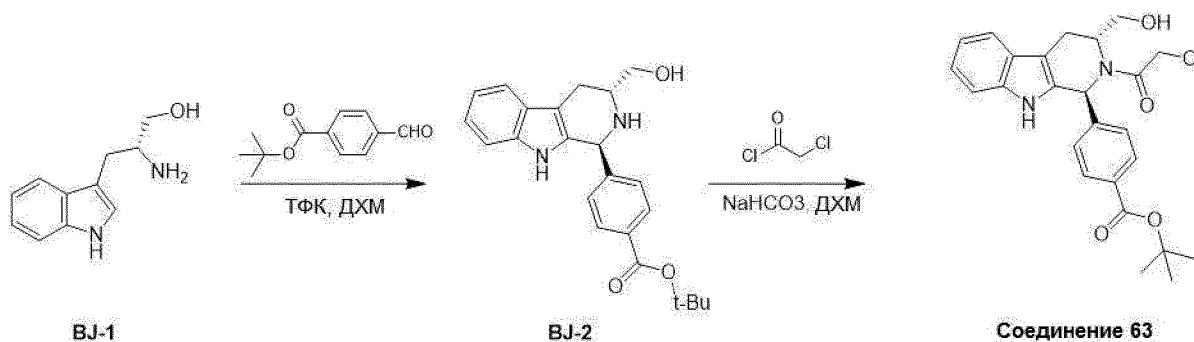
К смеси **VI-7** (170,0 мг, 832,24 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-формилбензоата (171,64 мг, 832,24 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 25 °С добавляли ТФК (37,96 мг, 332,90 мкмоль, 24,65 мкл, 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 45 °С в течение 42 ч, что давало коричневую смесь. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2) показали, что реакция завершилась. К смеси добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (50 мл), и водную фазу экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА:ПЭ = 2:1), чтобы получить **VI-8** и **VI-8a**. NOE показал, что **VI-8a** представлял собой цис-изомер. **VI-8**:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,58 (с, 9H), 2,47-2,64 (м, 1H), 2,84 (дд, J = 15,56, 4,27 Гц, 1H), 2,95-3,11 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,52 (дд, J = 10,54, 8,53 Гц, 1H), 3,75 (дд, J = 10,67, 3,64 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 7,11-7,18 (м, 1H), 7,19-7,33 (м, 5H), 7,56 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,28 Гц, 2H). **VI-8a**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,59 (с, 9H), 2,55-2,72 (м, 1H), 2,80-2,92 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,18-3,30 (м, 1H), 3,61 (дд, J = 10,79, 8,28 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 10,79, 3,76 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 7,08-7,19 (м, 1H), 7,22 (д, J = 3,76 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

Получение соединения **63**. К смеси **VI-8** (40,0 мг, 101,91 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (20,63 мг, 203,83 мкмоль, 28,37 мкл, 2 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (17,27 мг, 152,87 мкмоль, 12,16 мкл, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч с получением коричневой смеси. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показали, что реакция завершилась.

Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1), чтобы получить **63**.
¹H ЯМР (400 МГц) δ м.д. 1,48 (с, 9H), 2,62-3,84 (м, 7H), 3,98-4,74 (м, 3H), 6,07 (шир. с, 1H), 6,99-7,41 (м, 6H), 7,45-7,58 (м, 1H), 7,84 (шир. с, 2H). ЖХ-МС (m/z): 469,1 [M+H]⁺.

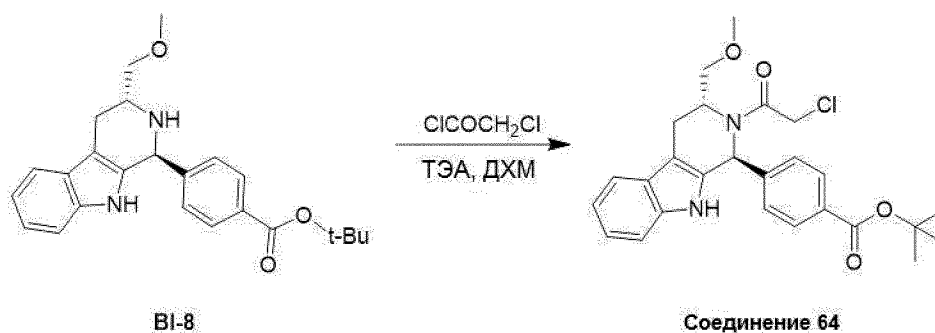
Методика ВJ: синтез Соединения 63



5 К раствору **VJ-1** (500 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли трет-бутил-4-формилбензоат (542,04 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.) и ТФК (149,84 мг, 1,31 ммоль, 97,30 мкл, 0,5 экв.). Смесь нагревали до 25 °С в течение 64 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до рН 8 насыщенным NaHCO₃, и смесь экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 2:3), что давало **VJ-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,99 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,25-7,08 (м, 3H), 5,27 (с, 1H), 4,12 (кв, J = 7,3 Гц, 1H), 3,93 (дд, J = 3,5, 10,8 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 8,4, 10,7 Гц, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 2,88-15 2,78 (м, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 1,60 (с, 9H).

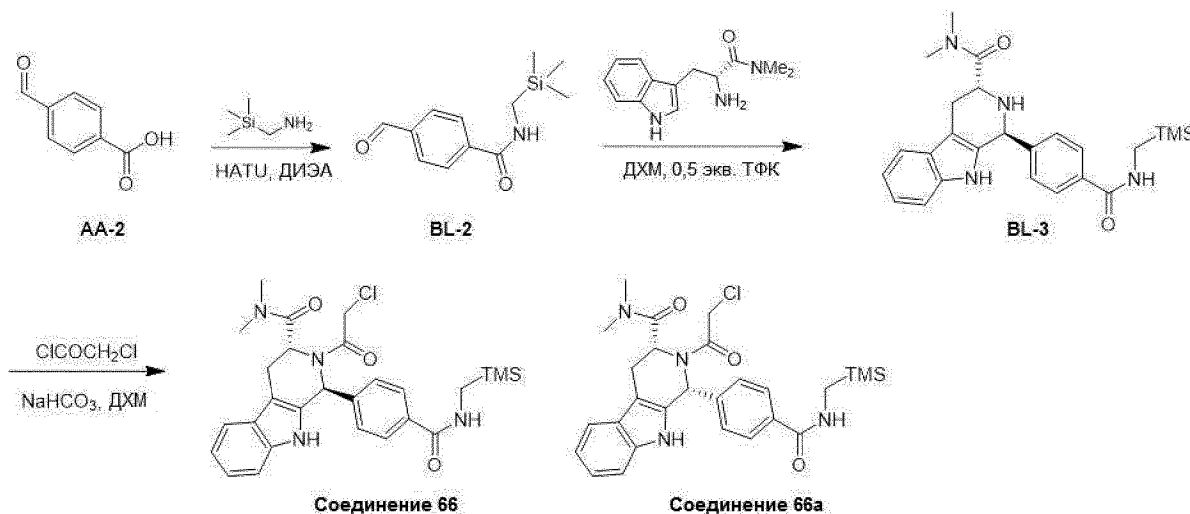
Получение **63**. К раствору **VJ-2** (53 мг, 140,04 мкмоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (2 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (117,64 мг, 1,16 ммоль, 161,82 мкл, 8,30 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (79,08 мг, 700,20 мкмоль, 55,69 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС показала, что требуемый МС не обнаружен. Добавляли насыщенный водн. NaHCO₃ (10 мл) и ТГФ (5 мл), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия, и смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали, что давало остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18, 150 x 25 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 55%-85%, 7,8 мин), что давало **63**. ЖХ-МС (m/z): 477,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,94 (шир. д, J = 8,0 Гц, 3H), 7,54 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,53 (шир. с, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,26 (шир. дд, J = 6,5, 16,6 Гц, 1H), 2,92 (с, 1H), 2,08-1,93 (м, 1H), 1,45-1,17 (м, 9H).

Методика ВК: синтез Соединения 64



Получение **64**. К смеси **VI-8** (15,0 мг, 38,22 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (7,73 мг, 76,44 мкмоль, 10,64 мкл, 2 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (6,47 мг, 57,33 мкмоль, 4,56 мкл, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч с получением коричневой смеси. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1), чтобы получить **64**. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,50 (с, 9H), 2,79 (шир. д, J = 16,31 Гц, 1H), 3,05-3,27 (м, 1H), 3,37 (с, 5H), 4,20 (шир. д, J = 12,30 Гц, 1H), 4,37 (шир. д, J = 12,30 Гц, 1H), 4,45 (шир. д, J = 8,03 Гц, 1H), 5,17-5,82 (м, 1H), 7,12 (шир. с, 2H), 7,17-7,32 (м, 2H), 7,40 (шир. с, 2H), 7,49 (шир. д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,86 (шир. д, J = 8,03 Гц, 2H). ЖХ-МС (m/z): 469,0 [M+H]⁺.

Методика ВЛ: синтез Соединения 66 и Соединения 66а



К раствору **AA-2** (292 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли ДИЭА (502,75 мг, 3,89 ммоль, 677,56 мкл, 2 экв.) и НАТУ (1,11 г, 2,92 ммоль, 1,5 экв.). Добавляли триметилсилилметанамин (200,79 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: EtOAc = 100 %, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали МТБЭ (25 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование смесью петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1:1), что давало **BL-2**. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,15 (с, 9H), 2,99-3,00 (д, J = 5,77 Гц, 2H), 6,00 (шир. с, 1H), 7,87-7,89 (м, 2H), 7,95-7,97 (м, 2H), 10,08 (с, 1H).

К раствору **BL-2** (100 мг, 424,89 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли **AP-3** (98,27 мг, 424,89 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (24,22 мг, 212,45 мкмоль, 15,73 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3).

5 Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат:метанол = 10:1), что давало **BL-3** и **BL-3а**.

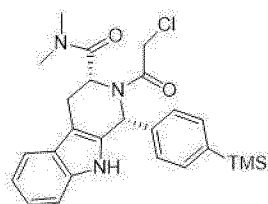
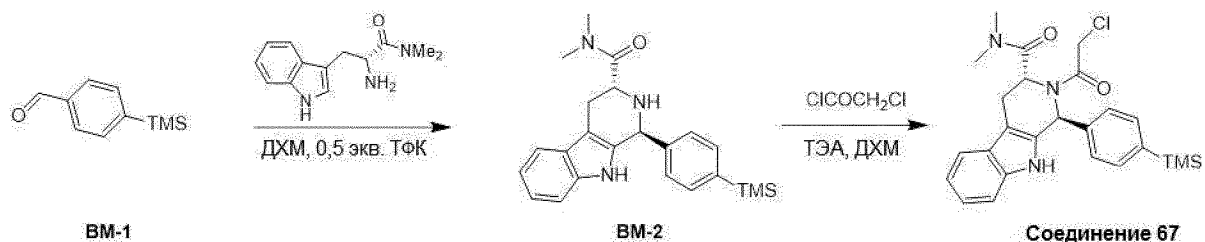
BL-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,12 (с, 9H), 1,24-1,26 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,92-3,02 (м, 7H), 3,84-3,88 (дд, J = 10,04, 5,02 Гц, 1H), 5,93 (шир. с, 1H), 7,13-7,22 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 3H), 7,55-7,57 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,64-7,66 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,91 (с, 1H).

10 **BL-3а**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,13-0,15 (с, 9H), 1,25-1,28 (м, 1H), 2,95-2,97 (д, J = 5,77 Гц, 2H), 3,00-3,02 (м, 5H), 3,17 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 4,16-4,20 (т, J = 7,53 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,97-6,00 (шир. т, J = 5,52 Гц, 1H), 7,11-7,17 (м, 2H), 7,11-7,20 (м, 1H), 7,38-7,40 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,52-7,54 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,69-7,71 (д, J = 8,03 Гц, 2H).

15 Получение **66**. К раствору **BL-3** (36 мг, 80,24 мкмоль, 1 экв., транс) в CHCl₃ (3 мл) добавляли NaHCO₃ (67,41 мг, 802,44 мкмоль, 31,21 мкл, 10 экв.). Затем добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (45,32 мг, 401,22 мкмоль, 31,91 мкл, 5 экв.) в ДХМ (0,5 мл) при 0 °С, и смесь перемешивали при 25° в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 2:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **66**. ЖХ-МС (m/z): 525,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,06 (м, 1H), 0,07-0,11 (с, 9H), 1,26-1,30 (м, 3H), 2,81-2,94 (м, 7H), 3,12 (шир. с, 1H), 3,37-3,44 (м, 2H), 4,08-4,13 (м, 1H), 5,89 (шир. с, 1H), 7,07 (шир. с, 2H), 7,46 (шир. с, 3H), 7,68 (шир. с, 2H), 8,04 (шир. с, 1H).

25 Получение **66а**. К раствору **BL-3а** (172 мг, 383,39 мкмоль, 1 экв., цис в CHCl₃ (5 мл)) добавляли NaHCO₃ (322,07 мг, 3,83 ммоль, 149,11 мкл, 10 экв.). Затем при 0 °С добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (216,51 мг, 1,92 ммоль, 152,47 мкл, 5 экв.) в ДХМ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 25° в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 2:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Раствор фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **66а**. ЖХ-МС (m/z): 525,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,09-0,13 (м, 9H), 2,41 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,94-3,01 (д, J = 5,77 Гц, 2H), 3,12-3,18 (дд, J = 15,69, 6,15 Гц, 1H), 3,34-3,38 (шир., 1H), 4,20-4,33 (м, 2H), 5,44 (шир. с, 1H), 6,05-6,08 (шир., 1H), 6,43 (шир., 1H), 7,12-7,18 (м, 2H), 7,28-7,30 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,55-7,57 (шир. д, J = 7,03 Гц, 3H), 7,64-7,66 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 8,27 (с, 1H).

Методика ВМ: синтез Соединения 67



Соединение 67a

Получение соединения **ВМ-2**. К раствору **ВМ-1** (100 мг, 560,84 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли **АР-3** (129,72 мг, 560,84 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (31,97 мг, 280,42 мкмоль, 20,76 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: EtOAc/метанол = 10/1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат:метанол = 20:1), что давало **ВМ-2** и **ВМ-2a**.

ВМ-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,22-0,27 (м, 9H), 2,80-2,96 (м, 1H), 2,81-2,94 (м, 6H), 2,97-3,06 (м, 2H), 3,92-3,96 (дд, J = 9,79, 5,02 Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 5,28-5,31 (м, 1H), 7,13-7,23 (м, 4H), 7,28-7,30 (м, 1H), 7,45-7,47 (д, J = 7,78 Гц, 2H), 7,55-7,57 (д, J = 7,53 Гц, 1H).

ВМ-2a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,25-0,27 (с, 9H), 3,01-3,04 (м, 5H), 3,08-3,17 (с, 3H), 4,19-4,21 (дд, J = 9,66, 5,40 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 7,15-7,16 (квинд, J = 7,00, 7,00, 7,00, 7,00, 1,13 Гц, 2H), 7,24-7,30 (м, 3H), 7,50-7,55 (м, 3H), 7,55-7,58 (м, 1H).

Получение **67**. К раствору **ВМ-2** (29,3 мг, 74,83 мкмоль, 1 экв., транс) в CHCl₃ (3 мл) добавляли NaHCO₃ (62,86 мг, 748,25 мкмоль, 29,10 мкл, 10 экв.). Затем при 0 °С добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (42,25 мг, 374,13 мкмоль, 29,76 мкл, 5 экв.) в ДХМ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование:

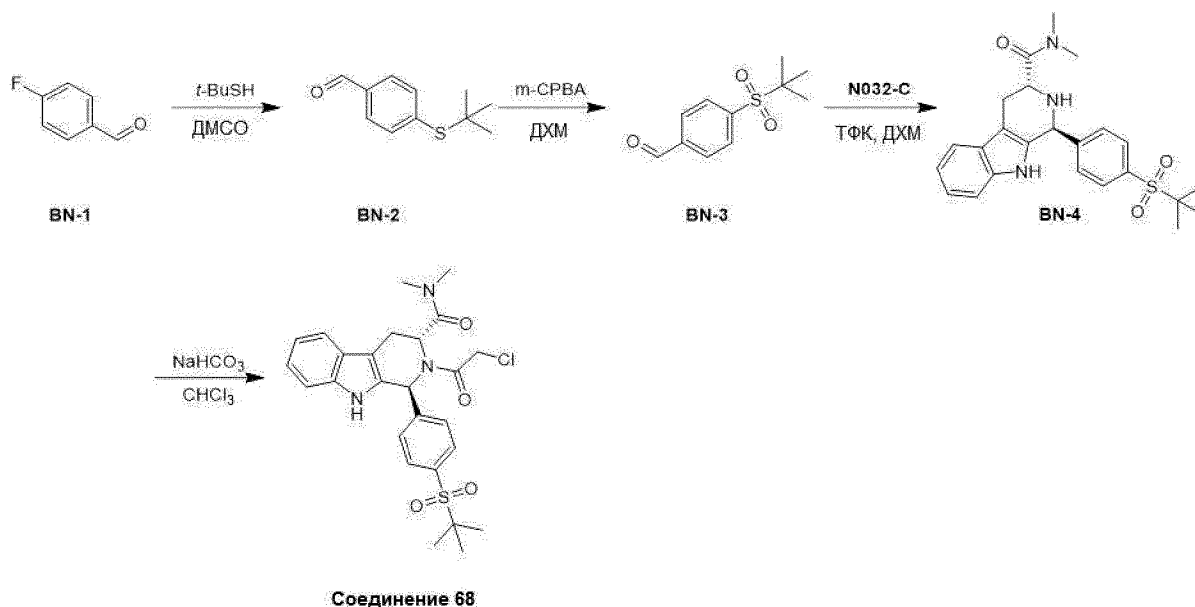
петролейный эфир:этилацетат = 1:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), что давало **67**.

ЖХ-МС (m/z): 468,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,07 (с, 1H), 0,23 (с, 9H), 1,25-1,30 (с, 3H), 2,87 (шир. с, 3H), 3,06 (шир. с, 2H), 3,35 (шир. с, 2H), 4,17-4,20 (шир. с, J = 11,04 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 6,29 (шир. с, 1H), 7,11 (шир. с, 2H), 7,20 (шир. с, 1H), 7,33-7,35 (д, J = 7,78 Гц, 2H), 7,47-7,52 (м, 3H), 7,76 (шир. с, 1H).

Получение **67a**. К раствору **BM-2a** (64 мг, 163,44 мкмоль, 1 экв., цис) в CHCl_3 (4 мл) добавляли NaHCO_3 (137,30 мг, 1,63 ммоль, 63,57 мкл, 10 экв.). Затем при 0 °С добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (92,30 мг, 817,20 мкмоль, 65,00 мкл, 5 экв.) в ДХМ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование:

5 петролейный эфир:этилацетат = 1:1, SiO_2) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), что давало **67a**. ЖХ-МС (m/z): 468,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,23 (с, 10H), 2,30 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 3,05-3,11 (дд, J = 14,81, 6,53 Гц, 1H), 3,42-3,46 (шир. д, J = 15,56 Гц, 1H), 4,30-4,44 (м, 2H),
 10 5,57 (шир. с, 1H), 6,36 (шир. с, 1H), 7,13-7,21 (м, 2H), 7,28-7,30 (м, 1H), 7,40-7,41 (д, J = 7,78 Гц, 2H), 7,49-7,51 (м, 2H), 7,58-7,60 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H).

Методика BN: синтез Соединения 68



К раствору **BN-1** (3 г, 24,17 ммоль, 2,54 мл, 1 экв.) в ДМСО (12 мл) добавляли 2-метилпропан-2-тиол (2,40 г, 26,59 ммоль, 2,99 мл, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (3,34 г, 24,17 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 10/1, SiO_2) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (120 мл) и экстрагировали МТБЭ (60 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для
 20 флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир = 100 %), что давало **BN-1**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,34-1,36 (с, 10H), 7,67-7,69 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,81-7,83 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 10,03 (с, 1H).

К раствору **BN-2** (500 мг, 2,57 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли МСРВА (1,15 г, 5,66 ммоль, 39,96 мкл, чистота 85 %, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, что
 25 давало белый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1, SiO_2) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт.

Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир = 100 %), что давало **BN-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 8,07 (с, 4H), 10,15 (с, 1H).

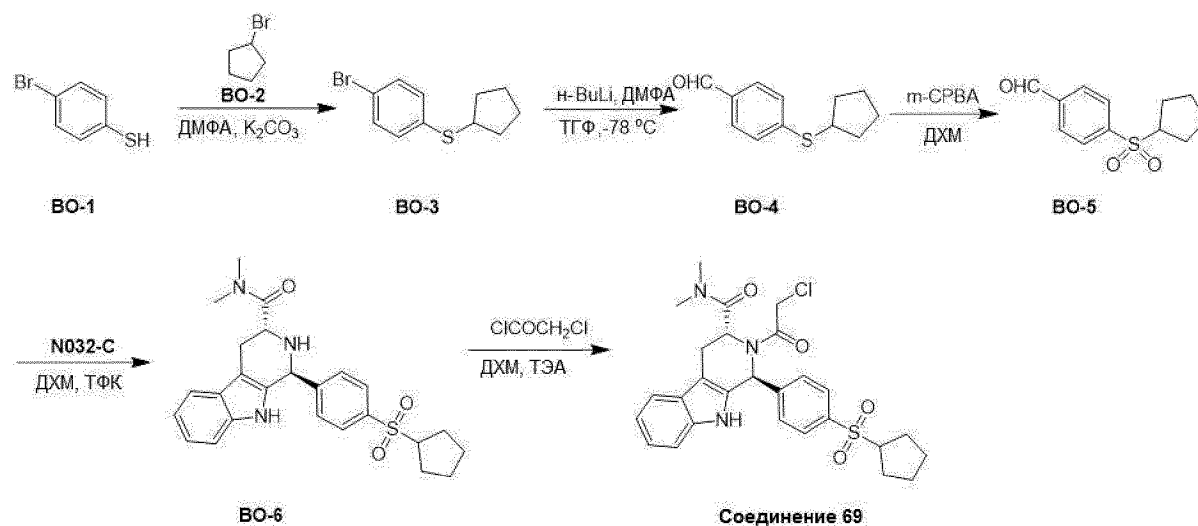
К раствору **BN-3** (320 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли **AP-3** (327,07 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) и ТФК (80,62 мг, 707,05 мкмоль, 52,35 мкл, 0,5 экв.). ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт (604 мг). Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат = 100 %), что давало **BN-4** и **BN-4a**.

BN-4: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,29-1,36 (м, 9H), 2,80 (с, 3H), 2,92-3,04 (м, 5H), 3,79-3,83 (дд, $J = 9,54, 5,52$ Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 7,14-7,24 (м, 2H), 7,33-7,35 (д, $J = 8,03$ Гц, 1H), 7,42-7,44 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 7,55-7,57 (д, $J = 7,78$ Гц, 1H), 7,75-7,77 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 8,08 (с, 1H).

BN-4a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,22-1,28 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 2,78-3,09 (м, 1H), 2,96-3,09 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 3,69-3,74 (кв, $J = 7,11$ Гц, 1H), 4,09-4,21 (м, 1H), 5,38 (с, 1H), 7,12-7,21 (дт, $J = 19,51, 7,18$ Гц, 2H), 7,28-7,30 (д, $J = 7,78$ Гц, 1H), 7,52-7,55 (м, 3H), 7,82-7,84 (м, 3H), 7,95-7,96 (м, 1H).

Получение **68**. К раствору **BN-4** (50 мг, 113,75 мкмоль, 1 экв., транс) в CHCl_3 (8 мл) при 0 °С добавляли NaHCO_3 (95,56 мг, 1,14 ммоль, 44,24 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (38,54 мг, 341,24 мкмоль, 27,14 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), что давало **68**. ЖХ-МС (m/z): 516,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,18-1,30 (м, 9H), 2,84 (с, 3H), 3,11 (шир. с, 3H), 3,29-3,39 (м, 2H), 3,77-4,09 (м, 2H), 5,28 (шир. с, 1H), 5,81 (шир. с, 1H), 6,53-6,66 (м, 1H), 6,90 (шир. с, 1H), 7,32 (шир. с, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,71 (шир. с, 1H), 8,52-8,84 (м, 1H).

Методика ВО: синтез Соединения 69



Смесь **ВО-1** (1 г, 5,29 ммоль, 1 экв.), **ВО-2** (1,02 г, 6,88 ммоль, 737,17 мкл, 1,3 экв.) и K_2CO_3 (1,10 г, 7,93 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в ДМФА (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. ТСХ (элюирование: ПЭ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ), что давало **ВО-3**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,49-1,60 (м, 4H), 1,65-1,76 (м, 2H), 1,93-2,03 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 7,14 (д, J = 8,53 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

К раствору **ВО-3** (2,44 г, 9,49 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям при -78 °С добавляли n-BuLi (2,5 M, 4,55 мл, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли ДМФА (1,04 г, 14,23 ммоль, 1,09 мл, 1,5 экв.), и реакционной смеси давали нагреться до 25 °С в течение 5 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показала, что реакция завершилась. Добавляли MeOH (2 мл), чтобы погасить реакцию. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ), что давало **ВО-4**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,61-1,71 (м, 4H), 1,74-1,88 (м, 2H), 2,08-2,25 (м, 2H), 3,68-3,82 (м, 1H), 7,37 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,75 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 9,91 (с, 1H).

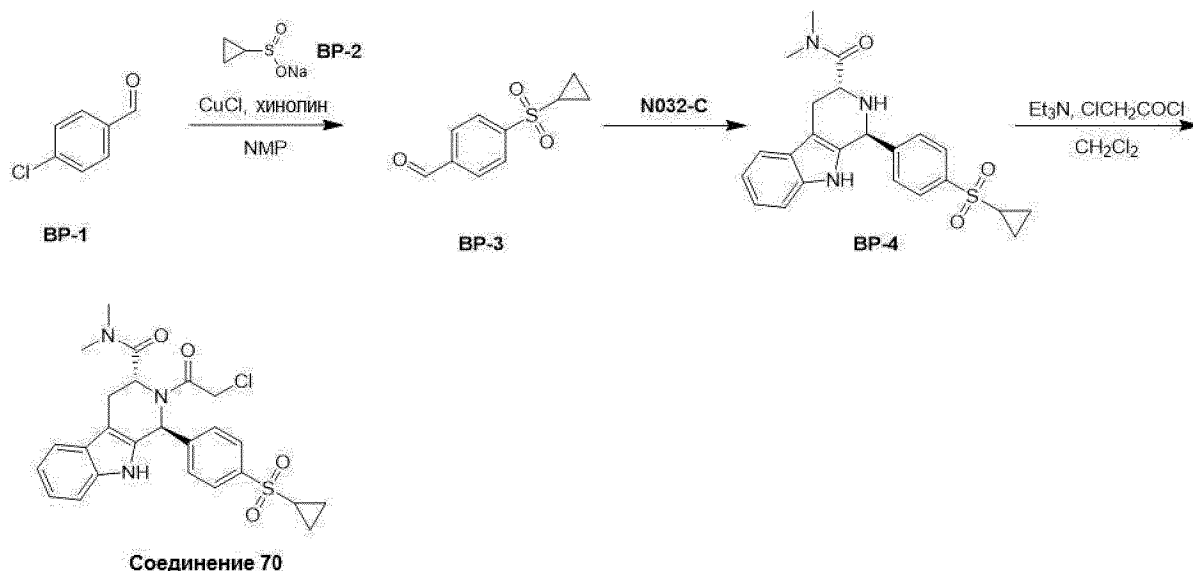
К раствору **ВО-4** (1,54 г, 7,46 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли MCPBA (2,83 г, 16,42 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало бесцветный раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ЭА/MeOH = 3/1) показали, что реакция завершилась. Для гашения реакции добавляли раствор Na_2SO_3 (15 мл), и реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/MeOH = 10/1-3/1), что давало **ВО-5**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 1,59-1,67 (м, 2H), 1,74-1,82 (м, 2H), 1,84-1,93 (м, 2H), 2,04-2,12 (м, 2H), 3,45-3,57 (м, 1H), 8,07 (д, J = 2,01 Гц, 4H), 10,13 (с, 1H).

К раствору **ВО-5** (320,29 мг, 1,38 ммоль, 1,1 экв.) и **AP-3** (300 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (71,77 мг, 629,45 мкмоль, 46,61 мкл, 0,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 16 ч, что давало суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: EtOAc/MeOH = 20/1) показали, что реакция завершилась. Добавляли насыщенный гидрокарбонат натрия, чтобы довести pH до 7-8. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (EtOAc/MeOH = 50/1), что давало **ВО-6**. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSCO-d_6$) δ : 1,48-1,64 (м, 4H), 1,68-1,87 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,74-2,90 (м, 4H), 3,23 (дд, J = 11,92, 5,65 Гц, 1H), 3,63-3,80 (м, 2H), 5,32 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,04-7,11 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 3H), 7,84 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 10,86 (с, 1H).

Получение **69**. К раствору **ВО-6** (132 мг, 292,31 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (59,16 мг, 584,61 мкмоль, 81,37 мкл, 2 экв.) в ДХМ (8 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (49,52 мг, 438,46 мкмоль, 34,87 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ЭА) показала, что реакция завершилась.

- 5 Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1), чтобы получить **69**. ЖХ-МС (m/z): 528,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,48-1,64 (м, 4H), 1,68-1,88 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 3,14 (с, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,67-3,77 (м, 1H), 4,67 (д, J = 14,31 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 6,15-6,44 (м, 1H), 6,93-6,99 (м, 1H), 7,00-7,06 (м, 1H), 7,25 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,65-7,86 (м, 4H), 10,99 (с, 1H).

Методика ВР: синтез Соединения 70



- Получение соединения **ВР-3**. Смесь **ВР-1** (248,22 мг, 2 ммоль, 210,36 мкл, 1 экв.) и **ВР-2** (281,88 мг, 2,20 ммоль, 1,1 экв.) в ДМСО (15 мл) перемешивали при 100 °С в течение 48 часов, что давало коричневую смесь. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показала, что реакция завершилась. Добавляли H₂O (100 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл x 4). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали в вакууме, чтобы получить **ВР-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,02-1,24 (м, 4H), 2,88-3,01 (м, 1H), 8,07-8,26 (м, 4H), 10,14 (с, 1H).

- К смеси **АР-3** (300 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.) и **ВР-3** (272,71 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) при 25 °С добавляли ТФК (59,16 мг, 518,82 мкмоль, 38,41 мкл, 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 0/1) показала, что реакция завершилась. Добавляли H₂O (60 мл), и водную фазу экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄,

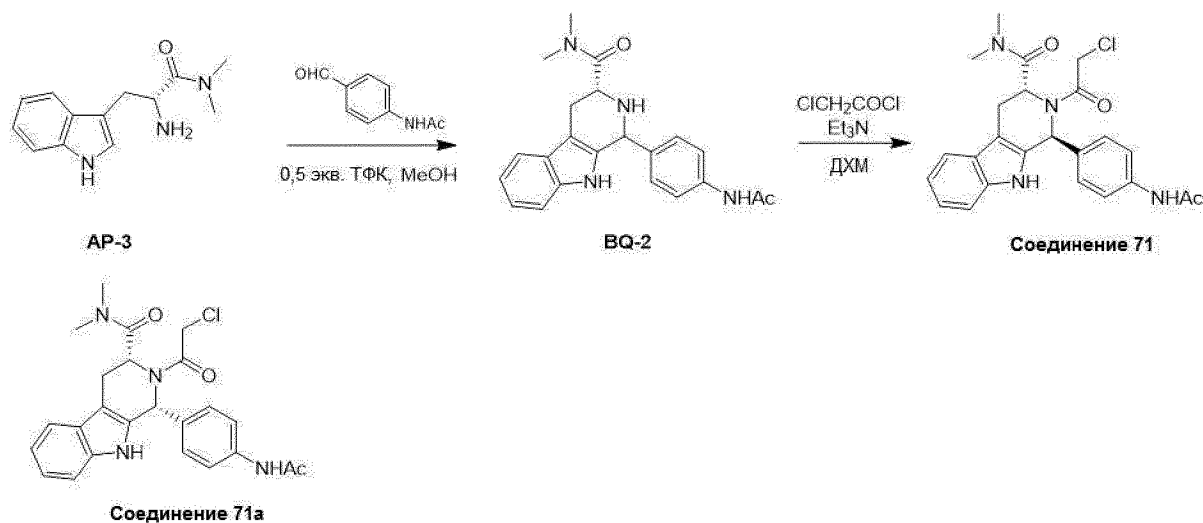
фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА:МеОН = 50:1), чтобы получить **ВР-4** и **ВР-4а**.

ВР-4: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,96-1,07 (м, 2H), 1,29-1,37 (м, 2H), 2,35-2,49 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,91-3,03 (м, 5H), 3,85 (т, $J = 7,40$ Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 7,22 (т, $J = 7,40$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 8,03$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J = 7,53$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 8,00 (с, 1H).

ВР-4а: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,95-1,12 (м, 2H), 1,31-1,39 (м, 2H), 2,35-2,52 (м, 1H), 2,92-3,08 (м, 5H), 3,17 (с, 3H), 4,19 (дд, $J = 9,91, 5,14$ Гц, 1H), 5,38 (шир. с, 1H), 7,09-7,36 (м, 4H), 7,42-7,66 (м, 3H), 7,88 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H).

10 Получение **70**. К смеси **ВР-4** (140,5 мг, 331,74 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (67,14 мг, 663,48 мкмоль, 92,35 мкл, 2 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (56,20 мг, 497,61 мкмоль, 39,58 мкл, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч с получением коричневой смеси. ТСХ (ПЭ:ЭА = 0:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА), чтобы получить **70**. ^1H ЯМР
15 (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,99 (шир. д, $J = 6,53$ Гц, 2H), 1,19-1,38 (м, 2H), 2,31-2,47 (м, 1H), 2,92 (шир. с, 3H), 3,02-4,61 (м, 7H), 5,18-6,17 (м, 1H), 6,34-7,16 (м, 4H), 7,30-8,01 (м, 5H), 8,48-9,26 (м, 1H). ЖХ-МС (m/z): 500,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методика ВQ: синтез Соединения 71 и Соединения 71а

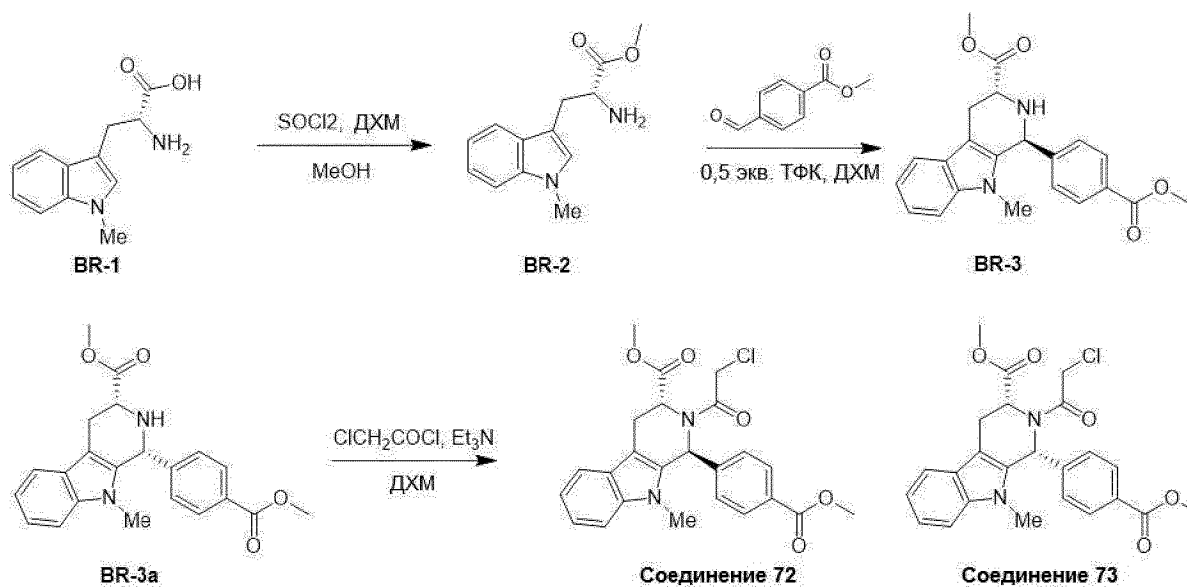


20 К раствору **AP-3** (141,75 мг, 612,85 мкмоль, 1 экв.) и N-(4-формилфенил)ацетамида (100 мг, 612,85 мкмоль, 1 экв.) в МеОН (3 мл) при 20 °С добавляли ТФК (34,94 мг, 306,42 мкмоль, 22,69 мкл, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ЭА/МеОН = 20/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь перегоняли (40 °С), что давало **ВQ-2**. ^1H ЯМР (400 МГц,
25 DMSO-d_6) δ м.д. 2,05 (с, 3H), 2,91 (с, 4H), 3,05 (с, 3H), 3,51 (шир. дд, $J = 15,81, 5,02$ Гц, 1H), 4,44 (шир. с, 1H), 5,87 (с, 1H), 7,07 (т, $J = 7,15$ Гц, 1H), 7,11-7,19 (м, 1H), 7,27-7,37 (м, 3H), 7,43 (д, $J = 8,53$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,53$ Гц, 2H), 9,49 (шир. с, 1H), 10,10-10,27 (м, 2H).

Получение **71** и **71a**. К раствору **BQ-2** (30 мг, 79,69 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (12,10 мг, 119,54 мкмоль, 1,5 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (13,50 мг, 119,54 мкмоль, 9,51 мкл, 1,5 экв.), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало красный раствор. ЖХ-МС (элюирование: ПЭ/ЭА = 0/1) показала, что реакция завершилась.

5 Реакционный раствор разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали водой (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 9,5 мин), что давало **71a** и **71**. ЖХ-МС (m/z): 453,0[M]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,12 (с, 3H), 2,46-2,76 (м, 1H), 2,78-3,12 (м, 5H),
10 3,33 (шир. с, 2H), 4,15 (шир. с, J = 13,80 Гц, 1H), 5,48-6,34 (м, 1H), 6,99-7,23 (м, 3H), 7,28-7,54 (м, 6H), 8,14 (шир. с, 1H).

Методика BR: синтез Соединения **72** и Соединения **73**



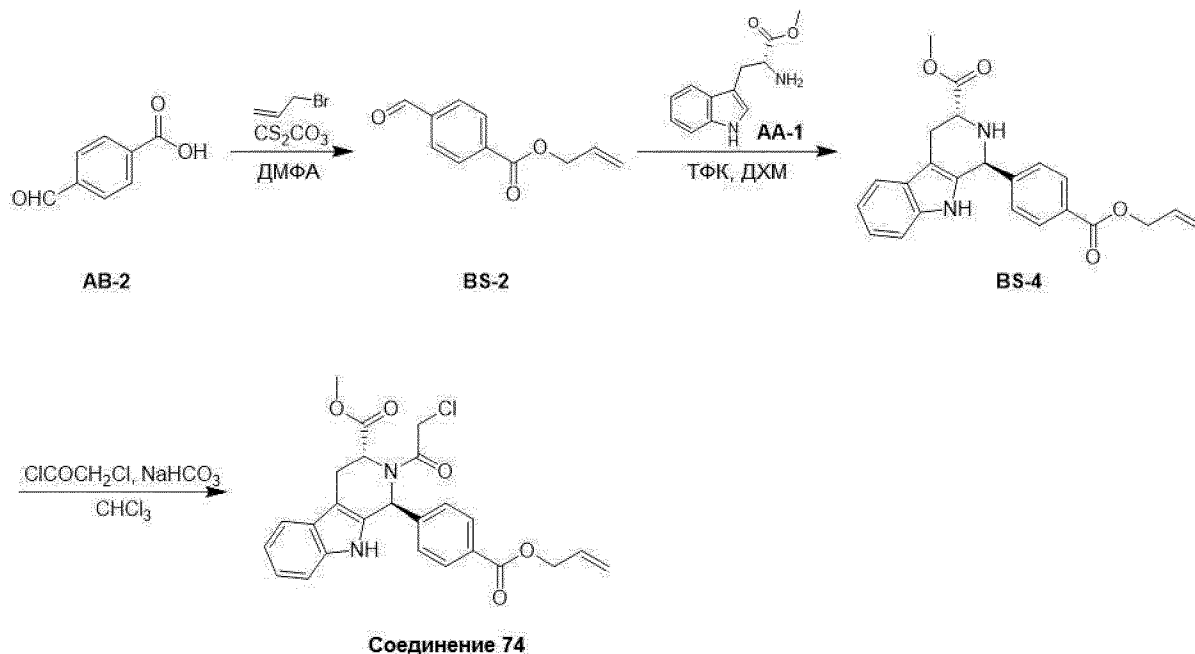
К раствору **BR-1** (200 мг, 916,38 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли SOCl₂ (109,02
15 мг, 916,38 мкмоль, 66,48 мкл, 1 экв.) в ДХМ (1 мл), и смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 0/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали (40 °С), что давало **BR-2**.

К раствору **BR-2** (100 мг, 430,52 мкмоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (70,67 мг, 430,52 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 20 °С добавляли МФК (24,54 мг, 215,26 мкмоль, 15,94
20 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало красный раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показали, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали водой (20 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **BR-3** и **BR-3a**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,99 (д, J =
25 15,06, 10,29 Гц, 1H), 3,20-3,34 (м, 4H), 3,67-3,81 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 4,05-4,17 (м, 1H), 5,42 (с, 1H), 7,11-7,19 (м, 1H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,58 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

Получение **72**. К раствору **BR-3** (90 мг, 237,83 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (36,10 мг, 356,75 мкмоль, 49,65 мкл, 1,5 экв.) в ДХМ (3 мл) при 30 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (40,29 мг, 356,75 мкмоль, 28,37 мкл, 1,5 экв.) в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 6,5 мин), что давало **72**. ЖХ-МС (m/z): 455,3[M]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,40-3,70 (м, 7H), 3,88 (шир. с, 3H), 4,05 (шир. с, 1H), 5,15 (шир. с, 1H), 6,27 (с, 1H), 7,10-7,24 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,93 (шир. с, 2H).

Получение **73**. К раствору **BR-3a** (60,00 мг, 158,55 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (24,07 мг, 237,83 мкмоль, 33,10 мкл, 1,5 экв.) в ДХМ (3 мл) при 30 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (26,86 мг, 237,83 мкмоль, 18,92 мкл, 1,5 экв.), и смесь перемешивали в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **73**. ЖХ-МС (m/z): 455,4[M]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,92 (с, 3H), 3,30 (с, 4H), 3,73 (шир. д, J = 16,06 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,24 (д, J = 12,55 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 12,55 Гц, 1H), 4,96 (шир. д, J = 7,03 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,15-7,23 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 4H), 7,63 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

Методика BS: синтез Соединения 74



К раствору **AB-2** (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3,26 г, 9,99 ммоль, 3 экв.) и 3-бромпроп-1-ен (805,80 мг, 6,66 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали и нагревали до 80 °С в течение 16 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ПЭ:EtOAc = 2:1) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (10 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1), что

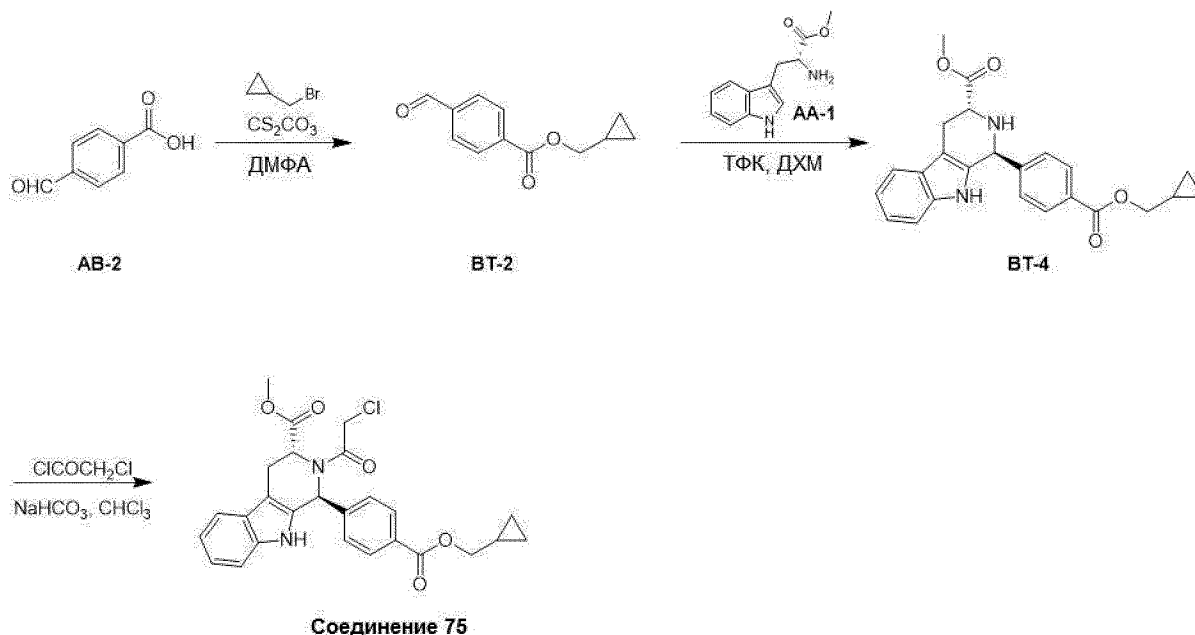
давало **BS-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,11 (с, 1H), 8,23 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,00-7,85 (м, 2H), 6,15-5,93 (м, 1H), 5,53-5,18 (м, 3H), 4,96-4,74 (м, 3H).

К раствору **AA-1** (100 мг, 458,19 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли **BS-2** (87,14 мг, 458,19 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (26,12 мг, 229,09 мкмоль, 16,96 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что **AA-1** не израсходовался полностью. Смесь нагревали до 40 °С в течение 24 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ:EtOAc = 2:1) показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, и неочищенный продукт концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало два продукта, один из которых представлял собой **BS-4a**, а другой - **BS-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,07 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,25-7,10 (м, 3H), 6,32-5,81 (м, 1H), 5,46-5,35 (м, 1H), 5,52-5,25 (м, 1H), 5,09-4,70 (м, 2H), 3,99 (дд, J = 4,3, 11,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,87-3,70 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 1H), 3,11-2,94 (м, 1H).

Получение **74**. К раствору **BS-4** (43 мг, 110,13 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (111,45 мг, 1,10 ммоль, 153,29 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (62,19 мг, 550,67 мкмоль, 43,80 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало **74**. ЖХ-МС (m/z): 489,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,12-7,93 (м, 1H), 8,17-7,92 (м, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,85-7,66 (м, 1H), 7,58-7,33 (м, 3H), 7,23-7,05 (м, 1H), 7,19-7,05 (м, 1H), 7,25-7,05 (м, 1H), 6,07-5,91 (м, 1H), 5,99 (дт, J = 4,8, 11,0 Гц, 1H), 5,37 (шир. д, J = 18,1 Гц, 1H), 5,27 (шир. д, J = 9,0 Гц, 2H), 4,79 (шир. с, 2H), 4,22-3,77 (м, 2H), 3,67-3,45 (м, 1H), 3,46 (шир. с, 1H), 3,74-3,16 (м, 3H).

25

Методика ВТ: синтез Соединения 75

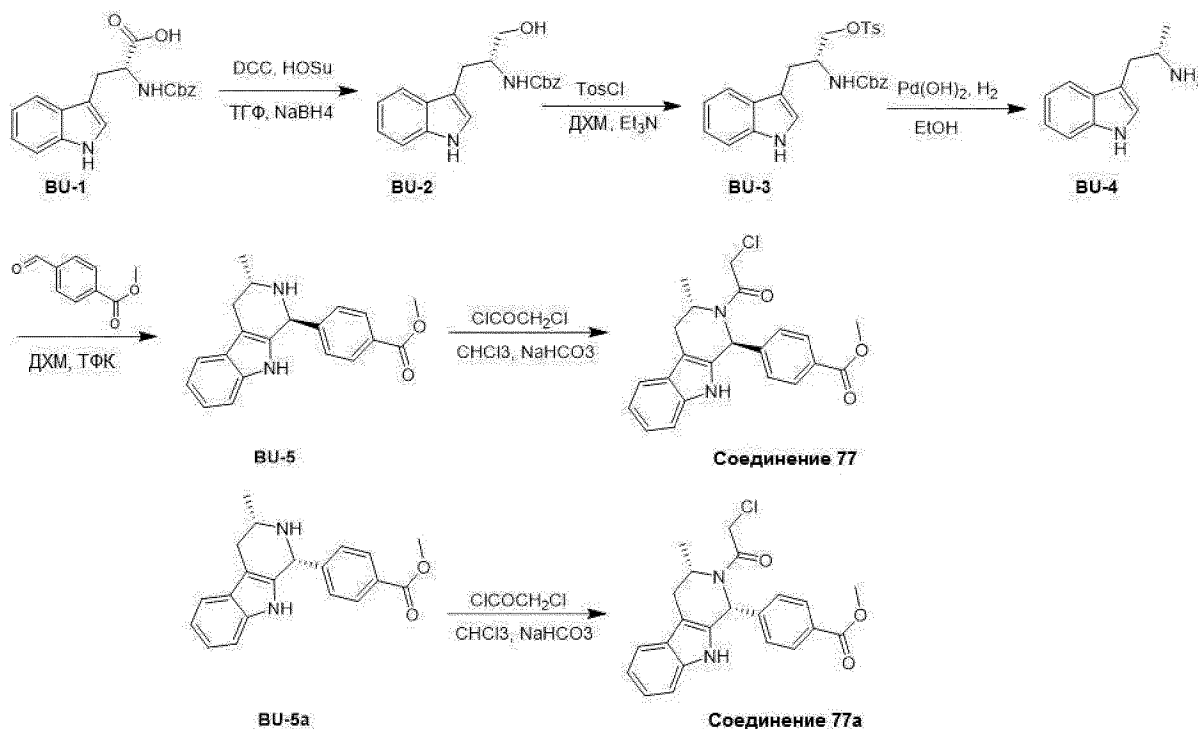


К раствору **AB-2** (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,26 г, 9,99 ммоль, 3 экв.) и бромметилциклопропан (1,12 г, 8,33 ммоль, 797,19 мкл, 2,5 экв.). Смесь нагревали до 80 °С в течение 16 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ПЭ:EtOAc = 2:1) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H_2O (50 мл), а затем экстрагировали МТБЭ (10 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1:0), что давало **BT-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,11 (с, 1H), 8,23 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,97 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 4,22-4,10 (м, 2H), 1,34-1,13 (м, 1H), 0,69-0,53 (м, 2H), 0,45-0,20 (м, 2H).

К раствору **BT-2** (100 мг, 489,67 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноат (106,87 мг, 489,67 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (27,92 мг, 244,83 мкмоль, 18,13 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO_3 , а затем экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , и неочищенный продукт концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало два продукта, один из которых представлял собой **BT-4**, а другой представлял собой цис-изомер. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,04 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 5,49 (с, 1H), 4,18-4,10 (м, 2H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,17 (ддд, J = 1,3, 6,4, 15,4 Гц, 1H), 2,05 (с, 1H), 0,65-0,59 (м, 2H), 0,40-0,34 (м, 2H).

Получение **75**. К раствору **BT-4** (15 мг, 37,09 мкмоль, 1 экв.) в CH_3Cl (2 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (37,53 мг, 370,87 мкмоль, 51,62 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (20,94 мг, 185,43 мкмоль, 14,75 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало **75**. ЖХ-МС (m/z): 481,1 [M+H]⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,11-7,86 (м, 2H), 7,73 (шир. с, 1H), 7,57-7,37 (м, 3H), 7,24-7,10 (м, 3H), 6,11 (шир. с, 1H), 5,27 (шир. с, 1H), 4,19-4,09 (м, 2H), 4,09-3,88 (м, 1H), 3,87-3,68 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,33-1,15 (м, 1H), 0,59 (шир. д, J = 6,5 Гц, 2H), 0,34 (шир. д, J = 4,0 Гц, 2H).

Методика ВU: синтез Соединения 77 и Соединения 77а



К раствору **BU-1** (5 г, 14,78 ммоль, 1 экв.) и HOSu (2,04 г, 17,74 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (50 мл) при 0 °С добавляли DCC (3,35 г, 16,26 ммоль, 3,29 мл, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение около 1 ч. Выпавший в осадок DCU отфильтровывали и промывали ТГФ (3 × 10 мл). Объединенный органический слой охлаждали на льду и одной порцией добавляли раствор NaBH₄ (1,12 г, 29,56 ммоль, 2 экв.) в воде (10 мл), что приводило к интенсивному выделению газа. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 0/1) показала, что реакция завершилась. Добавляли 0,5 н. HCl (15 мл) для гашения NaBH₄. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл), и объединенный органический слой промывали 5%-ым Na₂CO₃ (3 × 20 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1-1/1), что давало **BU-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,99 (д, J = 6,53 Гц, 3H), 3,54-3,70 (м, 2H), 4,03 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 5,26 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,10 (т, J = 7,15 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,40 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 1,76 Гц, 6H), 7,65 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).

К раствору **BU-2** (2 г, 6,17 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (1,25 г, 12,33 ммоль, 1,72 мл, 2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TosCl (1,41 г, 7,40 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало бесцветный раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ/ЕtОAc = 10/1-5/1), что давало **BU-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,42 (с, 3H), 2,94-3,12 (м, 2H), 4,02 (д, J = 3,76 Гц, 2H), 4,20 (д, J = 4,77 Гц, 1H), 5,02 (д, J

= 9,03 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 6,97 (д, J = 1,76 Гц, 1H), 7,07-7,14 (м, 1H), 7,19 (т, J = 7,53 Гц, 1H), 7,27-7,38 (м, 8H), 7,60 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 8,07 (с, 1H).

К раствору **BU-3** (1,06 г, 2,21 ммоль, 1 экв.) в этаноле (15 мл) добавляли Pd(OH)₂ (93,32 мг, 664,49 мкмоль, 0,3 экв.) при 25 °С в атмосфере Н₂ (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 0/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Продукт распределяли между EtOAc (15 мл) и насыщенным гидрокарбонатом натрия (15 мл), и водные слои экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/MeOH = 1/0-3/1), что давало **BU-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,59 (дд, J = 14,05, 8,28 Гц, 1H), 2,81 (дд, J = 14,18, 4,89 Гц, 1H), 3,14-3,29 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,01-7,06 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H).

К раствору **BU-4** (200 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (226,11 мг, 1,38 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) при 40 °С добавляли ТФК (65,44 мг, 573,91 мкмоль, 42,49 мкл, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1-1/1), что давало метил-**BU-5a** и **BU-5**.

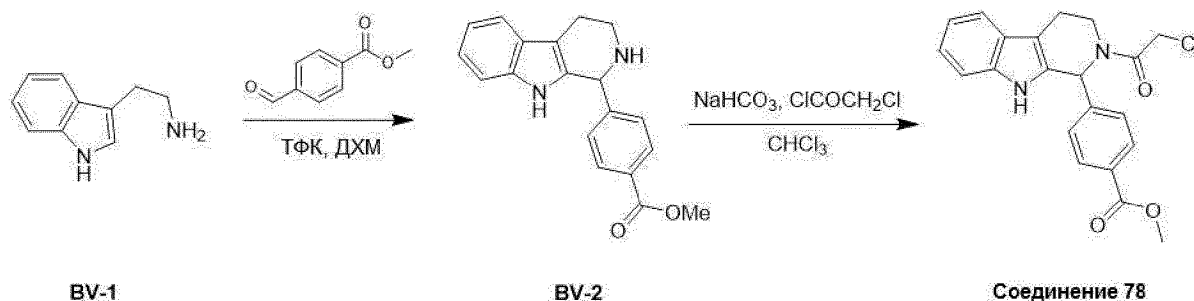
BU-5: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,14 (д, J = 6,27 Гц, 3H), 2,32-2,42 (м, 1H), 2,82 (дд, J = 15,18, 4,14 Гц, 1H), 2,99 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 5,26 (с, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 7,02-7,08 (м, 1H), 7,27 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 10,77 (с, 1H).

BU-5a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,26 (д, J = 6,02 Гц, 3H), 2,38-2,48 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 5,25 (с, 1H), 6,85-7,03 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,28 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,96 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 10,23 (с, 1H).

Получение **77**. К раствору **BU-5** (22 мг, 68,67 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (20,85 мг, 206,00 мкмоль, 28,67 мкл, 3 экв.), растворенных в ДХМ (10 мл), при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (11,63 мг, 103,00 мкмоль, 8,19 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало бесцветный раствор. ТСХ (элюирование: ЭА/MeOH = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1), чтобы получить **77**. ЖХ-МС (m/z): 397,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,15 (д, J = 6,27 Гц, 3H), 2,92 (д, J = 14,31 Гц, 1H), 3,16-3,30 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,43 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 5,98 (с, 1H), 6,94-6,99 (м, 1H), 7,00-7,06 (м, 1H), 7,27 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,78 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 7,78 Гц, 2H), 11,02 (с, 1H).

Получение **77a**. К раствору **BV-5a** (69 мг, 215,37 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (65,38 мг, 646,10 мкмоль, 89,93 мкл, 3 экв.), растворенных в ДХМ (10 мл), при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (36,49 мг, 323,05 мкмоль, 25,69 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало бесцветный раствор. ТСХ (элюирование: ЭА/MeOH = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ДСХ/MeOH = 10/1), чтобы получить **77a**. ЖХ-МС (m/z): 397,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 0,91 (д, J = 6,78 Гц, 3H), 2,73 (д, J = 15,81 Гц, 1H), 3,13-3,19 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,55-4,76 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 7,01-7,06 (м, 1H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,38 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 7,78, 2,76 Гц, 3H), 7,94 (д, J = 8,53 Гц, 2H), 11,16 (с, 1H).

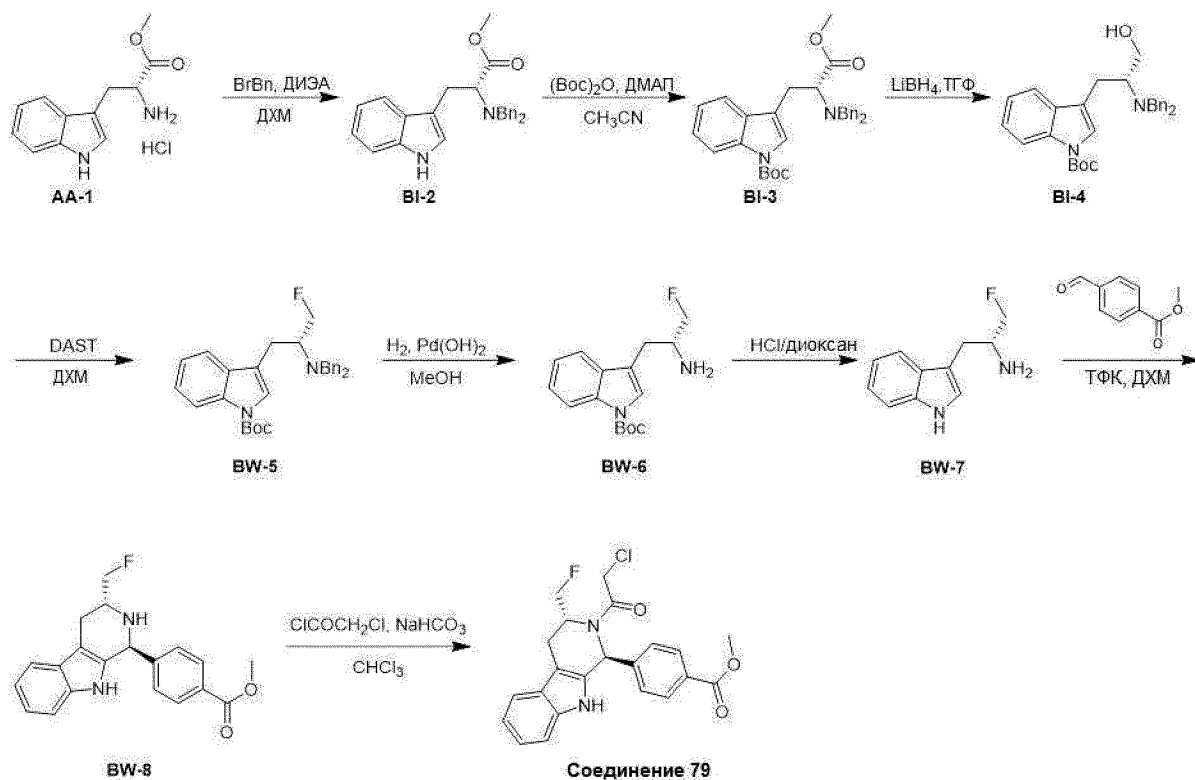
Методика BV: синтез Соединения 78



Получение соединения **BV-2**. К раствору **BV-1** (200 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли метил-4-формилбензоат (204,92 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) и ТФК (71,17 мг, 624,16 мкмоль, 46,21 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало **BV-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,82-2,98 (м, 1H), 3,13-3,19 (м, 1H), 3,33-3,39 (дт, J = 12,36, 4,74 Гц, 1H), 3,90-3,93 (м, 1H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 7,11-7,18 (квд, J = 7,15, 5,65 Гц, 1H), 7,39-7,41 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,52-7,58 (м, 1H), 7,95-8,02 (м, 3H), 8,20-8,22 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 10,10 (с, 1H).

Получение **78**. К раствору **BV-2** (150,00 мг, 489,62 мкмоль, 1 экв., неочищенный) в CHCl₃ (10 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (411,33 мг, 4,90 ммоль, 190,43 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (165,90 мг, 1,47 ммоль, 116,83 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (20 мл). Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), что давало **78**. ЖХ-МС (m/z): 382,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,94-3,15 (м, 2H), 3,44-3,54 (м, 1H), 3,91-3,94 (с, 3H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,15-4,23 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,33-7,35 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,40-7,42 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,52-7,57 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,96-7,98 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

Методика BW: синтез Соединения 79



К раствору **AA-1** (10 г, 39,26 ммоль, 1 экв., HCl) в DХМ (100 мл) при 0°C добавляли DIEA (17,76 г, 137,41 ммоль, 23,93 мл, 3,5 экв.) и VnBr (14,77 г, 86,37 ммоль, 10,26 мл, 2,2 экв.).

5 Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что требуемая масса была найдена, но **AA-1** остался. Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 ч, а затем перемешивали при 30°C в течение дополнительных 12 ч. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: $\text{ПЭ/EtOAc} = 3/1$) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (100 мл) и экстрагировали DХМ (50 мл x 2). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: $\text{ПЭ/EtOAc} = \text{от } 100\% \text{ ПЭ до } 30\%$), что давало **BI-2**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 7H), 7,26-7,12 (м, 5H), 6,92-6,91 (м, 2H), 4,05-4,02 (м, 2H), 3,84-3,82 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,58-3,54 (м, 2H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,13-3,12 (м, 1H).

15 К раствору **BI-2** (12 г, 30,11 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (100 мл) добавляли DMAPI (367,89 мг, 3,01 ммоль, 0,1 экв.) и Boc_2O (9,86 г, 45,17 ммоль, 10,38 мл, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при 15°C в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: $\text{ПЭ/EtOAc} = 3/1$) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: $\text{ПЭ/EtOAc} = \text{от } 100\% \text{ ПЭ до } 20\%$), что давало **BI-3**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 8,13 (шир. с, 1H), 7,47-7,25 (м, 12H), 7,06-7,04 (м, 2H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,81-3,77 (м, 4H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 1,68 (с, 9H).

К раствору **VI-3** (10 г, 20,06 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) при 0 °С добавляли LiBH₄ (1,31 г, 60,17 ммоль, 3 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при 15 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что требуемая масса была обнаружена и что **VI-3** не израсходовался полностью. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % ПЭ до 20 %), что давало **VI-4** и **VI-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,13 (шир. с, 1H), 7,41-7,31 (м, 11H), 7,28-7,21 (м, 3H), 4,02-3,99 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 3H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,16 (шир. с, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 1,65 (с, 9H).

К раствору **VI-4** (1,5 г, 3,19 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при -78 °С добавляли DAST (1,54 г, 9,56 ммоль, 1,26 мл, 3 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при 15 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что требуемая масса была обнаружена, и **VI-4** не израсходовался полностью. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % ПЭ до 20 %), что давало **BW-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,04 (шир. с, 1H), 7,35-7,16 (м, 14H), 4,93-4,39 (м, 1H), 3,84-3,60 (м, 4H), 2,92-2,70 (м, 4H), 1,56 (с, 9H).

К раствору **BW-5** (1,2 г, 2,54 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd(OH)₂ (100,00 мг, 7,12 мкмоль, чистота 1 %) в атмосфере N₂. Суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 15 °С в течение 1,5 ч, что давало черную суспензию. ЖХ-МС показала, что требуемая масса была обнаружена, и **BW-5** не израсходовался полностью. Смесь снова перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали, что давало **BW-6**. **BW-6** использовали на следующей стадии без очистки.

BW-6 (742 мг, 2,54 ммоль, 1 экв.) растворяли в HCl/диоксане (4 М, 30 мл, 47,28 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 0,5 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который затем доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO₃. Водный слой концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ/EtOH (30 мл, 5/1), смесь фильтровали и промывали ДХМ (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением **BW-7**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

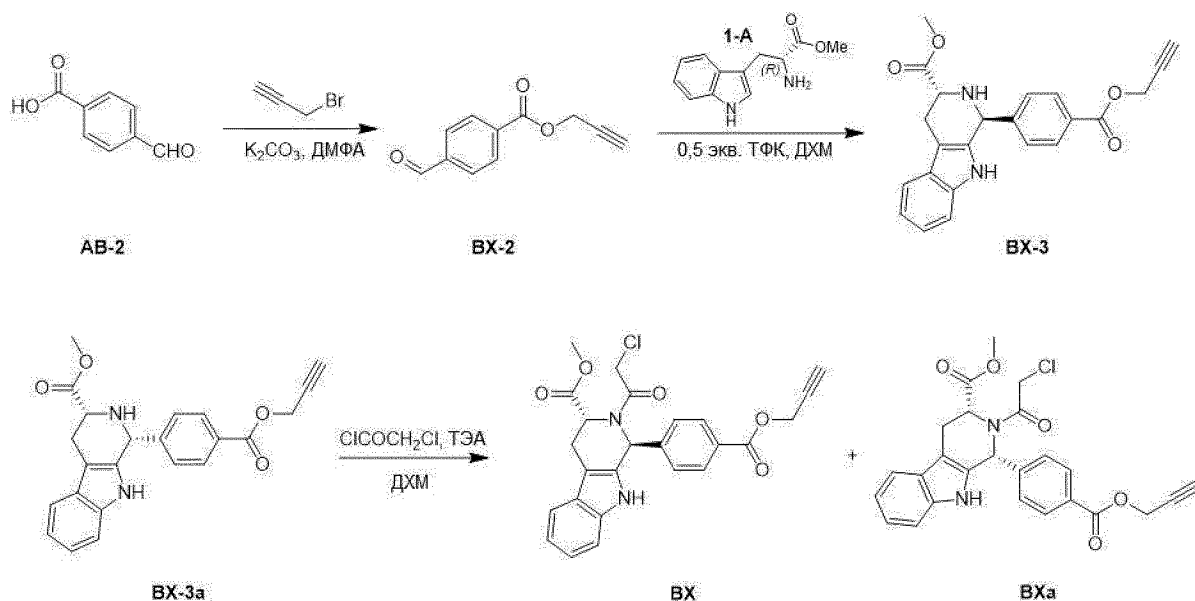
К раствору **BW-7** (100 мг, 520,20 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли метил-4-формилбензоат (85,40 мг, 520,20 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (29,66 мг, 260,10 мкмоль, 19,26 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Органические слои сушили над

Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 1/1), что давало два продукта, **BW-8** и соответствующий цис-изомер. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94-7,92 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 3H), 7,09-7,02 (м, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,50-4,35 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H).

Получение **79**. К раствору **BW-8** (45 мг, 132,99 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (3 мл) добавляли NaHCO₃ (111,72 мг, 1,33 ммоль, 51,72 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (45,06 мг, 398,97 мкмоль, 31,73 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 2 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1) показали, что реакция завершилась.

10 Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1), что давало **79**. ЖХ-МС (m/z): 414,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,91-7,89 (м, 2H), 7,61 (шир. с, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,16-7,06 (м, 3H), 5,90 (шир. с, 1H), 4,95 (шир. с, 1H), 4,53-4,38 (м, 3H), 3,98-15 3,84 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,39-3,30 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 1H).

Методика ВХ: синтез Соединений ВХ и ВХа



Получение соединения **ВХ-2**. **АВ-2** (1 г, 6,66 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (1,01 г, 7,33 ммоль, 1,1 экв.) в безводном ДМФА (20 мл) перемешивали в течение 30 мин при 70 °С. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ин (871,61 мг, 7,33 ммоль, 631,60 мкл, 1,1 экв.). Смесь снова перемешивали при 70 °С в течение 16 ч, пока она не превратилась в черную суспензию. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 3/1) показала, что реакция завершилась.

20 Реакционную смесь распределяли между ЕtОAc (20 мл) и водой (10 мл), и водный слой экстрагировали ЕtОAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт получали, а затем очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (ПЭ/ЕtОAc = 7/1-3/1), что давало **ВХ-2**.

Получение соединений **ВХ-3** и **ВХ-3а**. К смеси метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноата (640,44 мг, 2,93 ммоль, 1,1 экв.) и **ВХ-2** (502 мг, 2,67 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФК (304,17 мг, 2,67 ммоль, 197,51 мкл, 1 экв.), и смесь перемешивали при 20 °С в течение 72 часов, что давало желтую суспензию. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 2/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл × 2). Водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 4/1-3/1), что давало **ВХ-3** и **ВХ-3а**.

ВХ-3: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,51 (т, J = 2,38 Гц, 1H), 3,31 (дд, J = 15,94, 7,65 Гц, 1H), 3,47 (дд, J = 16,19, 5,65 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 4,14 - 4,22 (м, 1H), 4,90 (д, J = 2,26 Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 7,14-7,31 (м, 1H), 7,23 (тд, J = 7,47, 1,13 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,38 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H).

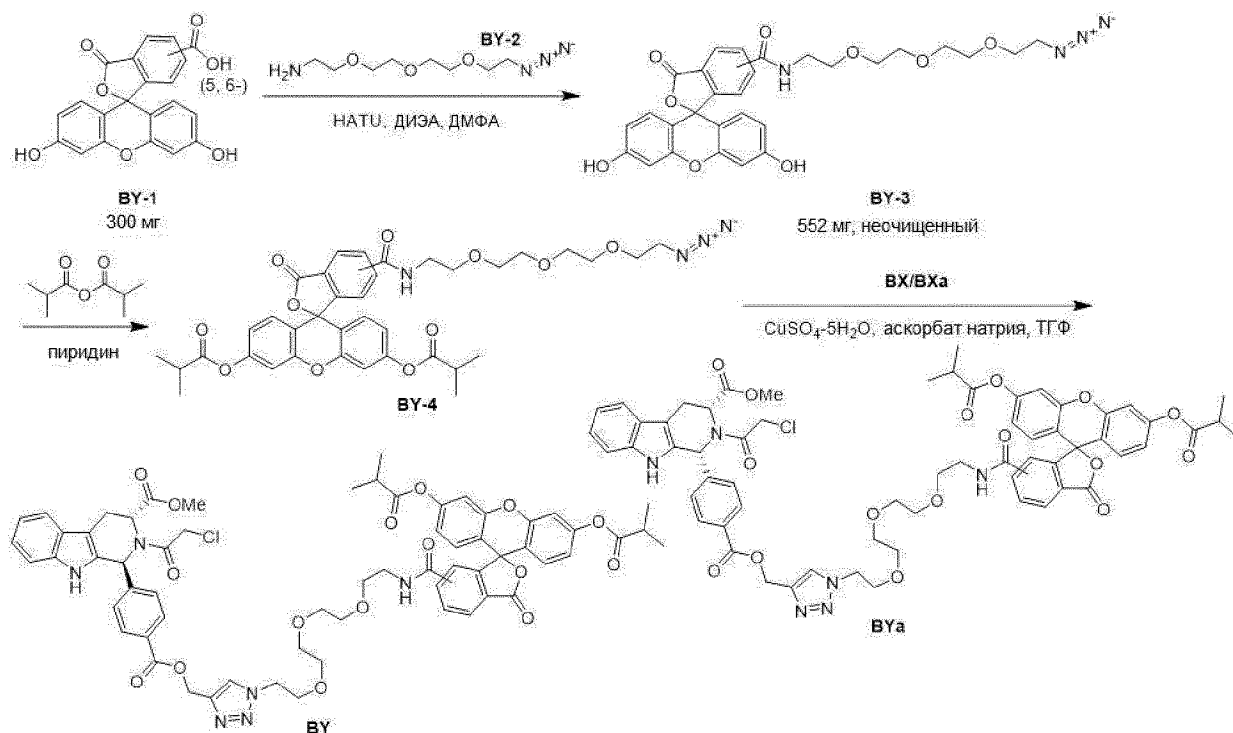
ВХ-3а: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,54 (т, J = 2,51 Гц, 1H), 3,15-3,26 (м, 1H), 3,36 (дд, J = 15,69, 3,64 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,07 (дд, J = 11,29, 4,52 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 2,51 Гц, 2H), 5,70 (с, 1H), 7,15-7,26 (м, 3H), 7,45 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 8,00 (с, 1H).

К раствору **ВХ-3** (225,4 мг, 580,31 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (129,19 мг, 1,28 ммоль, 177,70 мкл, 2,2 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (131,08 мг, 1,16 ммоль, 92,31 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл × 2), а водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 5:1-2:1), что давало **ВХ**. ЖХ-МС (m/z): 486,9 [M+Na]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,43-2,55 (м, 1H), 3,37-3,56 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 3,95-4,19 (м, 2H), 4,88 (с, 2H), 5,26 (с, 1H), 6,06-6,32 (м, 1H), 7,08-7,26 (м, 3H), 7,37-7,59 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,90-8,15 (м, 2H).

К раствору **ВХ-3а** (276,20 мг, 711,09 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (179,89 мг, 1,78 ммоль, 247,44 мкл, 2,5 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (160,63 мг, 1,42 ммоль, 113,12 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл), и органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл × 2). Водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-

хроматографии (ПЭ/EtOAc = 5:1-3:1), что давало **ВХа**. ЖХ-МС (m/z): 486,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,52 (т, J = 2,38 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,71 (д, J = 15,81 Гц, 1H), 4,19-4,27 (м, 1H), 4,32-4,41 (м, 1H), 4,89 (д, J = 2,51 Гц, 2H), 4,97 (д, J = 2,26 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,31 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,53 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,78 Гц, 2H).

Методика ВУ: Синтез соединения ВУ и соединения ВУа



К **ВУ-1** (100 мг, 265,73 мкмоль, 1 экв.) в безводном ДМФА (2 мл) добавляли **НАТУ** (151,56 мг, 398,60 мкмоль, 1,5 экв.) и **ДИЭА** (68,69 мг, 531,47 мкмоль, 92,57 мкл, 2 экв.). Через 0,5 ч добавляли **ВУ-2** (63,80 мг, 292,31 мкмоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч, что давало красный раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 5/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Добавляли 1М HCl (5 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт.

Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 3:1-1:2), что давало неочищенный **ВУ-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 3,45-3,50 (м, 8H), 3,52-3,61 (м, 8H), 6,53-6,61 (м, 4H), 6,70 (т, J = 2,51 Гц, 2H), 8,76 (дд, J = 4,39, 0,88 Гц, 2H), 10,18 (с, 2H).

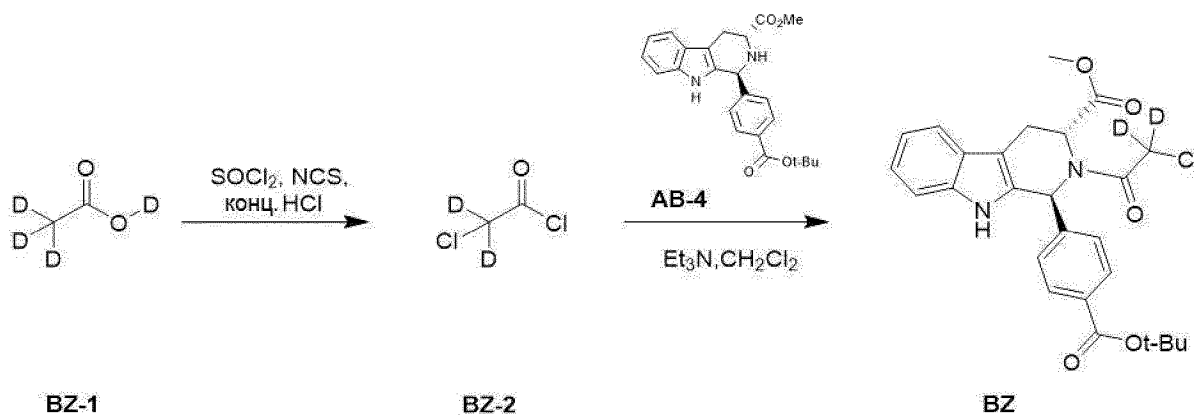
К раствору **ВУ-3** (250 мг, 433,61 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (4 мл) добавляли 2-метилпропаноил-2-метилпропаноат (205,78 мг, 1,30 ммоль, 215,71 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 20 °С в течение 48 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 10/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Добавляли 1М HCl (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили

над сульфатом натрия и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (ПЭ:EtOAc = 3:1-0:1), что давало **BY-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,24 (д, J = 6,78 Гц, 12H), 2,84 (дт, J = 13,93, 6,84 Гц, 2H), 3,47 (с, 8H), 3,51-3,61 (м, 8H), 6,91-6,97 (м, 3H), 7,30 (д, J = 4,27 Гц, 1,64H), 7,46-7,56 (м, 0,64H), 7,81 (с, 0,36H), 8,14-8,25 (м, 1H), 8,29 (д, J = 8,03 Гц, 0,36H), 8,48-8,56 (м, 1,64H), 8,71-8,81 (м, 1H), 8,93 (с, 0,36H).

Смесь **BY-4** (80 мг, 111,62 мкмоль, 1 экв.), **-BX** (62,27 мг, 133,94 мкмоль, 1,2 экв.), CuSO₄·5H₂O (2,79 мг, 11,16 мкмоль, 0,1 экв.) и аскорбата натрия (11,06 мг, 55,81 мкмоль, 0,5 экв.) растворяли в ТГФ (3 мл) и H₂O (0,5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование EtOAc) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; V%: 60%-90%, 9,5 мин), что давало **BYa** (смесь 5,6-изомеров). ЖХ-МС (m/z): 1181,4 [M+H]⁺

Смесь **BY-4** (50 мг, 69,76 мкмоль, 1 экв.), **BXa** (38,92 мг, 83,71 мкмоль, 1,2 экв.), CuSO₄·5H₂O (1,74 мг, 6,98 мкмоль, 0,1 экв.) и аскорбата натрия (6,91 мг, 34,88 мкмоль, 0,5 экв.) растворяли в ТГФ (3 мл) и H₂O (0,5 мл) в атмосфере N₂, и смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 0/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 1:0-20:1), после чего этот продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 65%-95%, 7,8 мин), что давало **BYa** (смесь 5,6-изомеров). ЖХ-МС (m/z): 1181,4 [M+H]⁺.

Методика BZ: синтез соединения BZ.

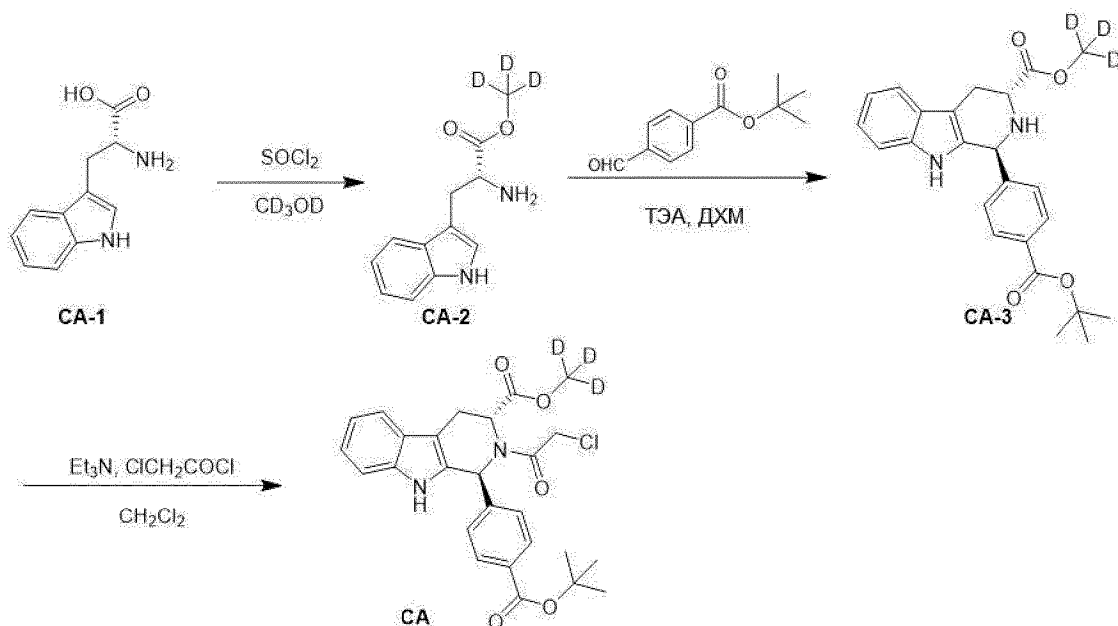


Раствор **BZ-1** (120,0 мг, 2,00 ммоль, 1 экв.) в SOCl₂ (3,28 г, 27,57 ммоль, 2 мл, 13,80 экв.) перемешивали при 70 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до 25 °С. Добавляли NCS (533,67 мг, 4,00 ммоль, 2 экв.) и HCl (12 М, 4,20 мкл, 2,52e-2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в

течение 1,5 ч с получением коричневой смеси. Реакционную смесь упаривали, чтобы получить **BZ-2**. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

К раствору **AB-4** (32 мг, 78,73 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (2 мл) добавляли NaHCO_3 (65 мг, 773,75 мкмоль, 30,09 мкл, 9,83 экв.) и **BZ-2** (90,50 мг, 787,26 мкмоль, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 мин с получением мутной смеси. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:ЭА = 4:1), чтобы получить **BZ**. ЖХ-МС (m/z): 507,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,55 (шир. с, 9H), 3,15-3,77 (м, 5H), 5,15-5,46 (м, 1H), 5,91-6,35 (м, 1H), 7,05-7,24 (м, 3H), 7,33-7,60 (м, 3H), 7,66-8,10 (м, 3H).

Методика СА: синтез Соединения СА



10

К смеси **CA-1** (350 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.) при 25 °С добавляли SOCl_2 (1,15 г, 9,65 ммоль, 0,7 мл, 5,63 экв.) в CD_3OD (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 40 мин с получением черной смеси. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали досуха и добавляли толуол (10 мл) и Et_3N (1 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, чтобы получить коричневую смесь. Смесь фильтровали, и фильтрат упаривали досуха, чтобы получить **CA-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,99 (дд, $J = 14,31, 7,53$ Гц, 1H), 3,22 (дд, $J = 14,43, 4,89$ Гц, 1H), 3,76 (дд, $J = 7,65, 4,89$ Гц, 1H), 6,93-7,18 (м, 2H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,47-7,66 (м, 1H), 8,06 (шир. с, 1H).

15

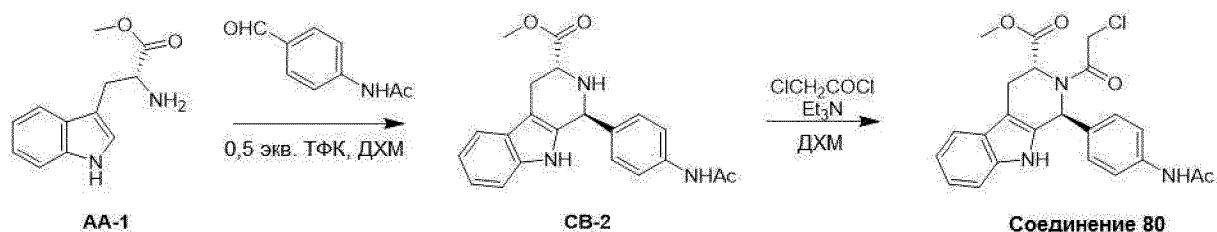
К смеси **CA-2** (200,0 мг, 903,87 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-4-формилбензоата (186,41 мг, 903,87 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 25 °С добавляли ТФК (41,22 мг, 361,55 мкмоль, 26,77 мкл, 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч, чтобы получить коричневую смесь. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показали, что реакция завершилась. К смеси добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1), чтобы получить **CA-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,53-

25

1,64 (м, 9H), 3,05-3,19 (м, 1H), 3,23-3,38 (м, 1H), 3,96 (т, J = 6,02 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 7,03-7,29 (м, 2H), 7,35 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,50-7,66 (м, 2H), 7,95 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

Получение соединения **СА**. К смеси **СА-3** (50,0 мг, 122,10 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (24,71 мг, 244,21 мкмоль, 33,99 мкл, 2 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (20,69 мг, 183,15 мкмоль, 14,57 мкл, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч с получением коричневой смеси. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1), чтобы получить соединение **СА**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,37-1,56 (м, 9H), 2,92-4,17 (м, 4H), 5,10-5,28 (м, 1H), 5,87-6,27 (м, 1H), 6,95-7,16 (м, 2H), 7,21-7,53 (м, 3H), 7,66-8,41 (м, 3H). ЖХ-МС (m/z): 488,1 [M+H]⁺.

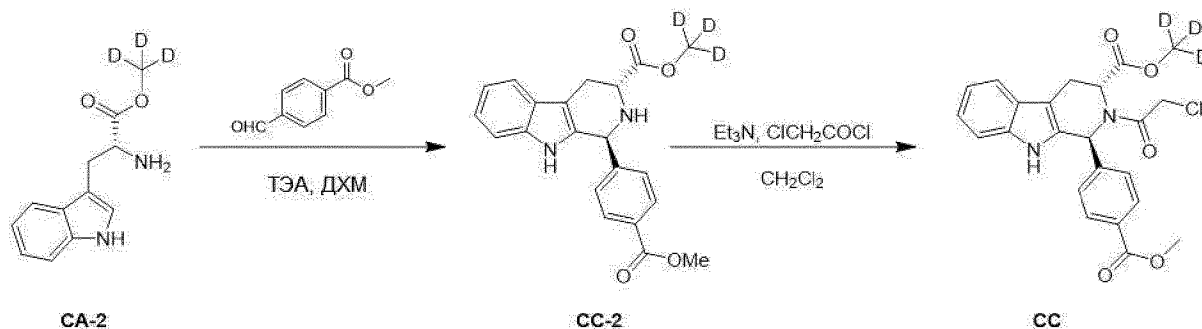
Методика СВ: синтез Соединения 80



К раствору **AA-1** (428,01 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) и N-(4-формилфенил)ацетамида (320 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) при 30 °С добавляли ТФК (111,81 мг, 980,55 мкмоль, 72,60 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-35%, 9,5 мин), что давало **CB-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,05 (с, 2H), 2,10 (с, 1H), 3,19 (шир. д, J = 15,43, 7,91 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,46 (шир. с, 1H), 5,93 (шир. с, 1H), 7,03-7,17 (м, 2H), 7,57 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,64 (шир. д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,78-7,87 (м, 2H), 10,21 (шир. д, J = 9,79 Гц, 1H), 10,44 (шир. с, 1H), 10,81 (шир. д, J = 17,57 Гц, 1H), 11,04 (с, 1H).

Получение **80**. К раствору **CB-2** (50 мг, 137,59 мкмоль, 1 экв.), Et₃N (41,77 мг, 412,76 мкмоль, 57,45 мкл, 3 экв.) в ДХМ (3 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (23,31 мг, 206,38 мкмоль, 16,41 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 32%-62%, 9,5 мин), что давало **80**. ЖХ-МС (m/z): 462,0[M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,13 (шир. с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,78-3,93 (м, 1H), 4,11 (шир. д, J = 12,55 Гц, 1H), 5,28 (шир. д, J = 16,81 Гц, 1H), 6,11 (шир. с, 1H), 7,07-7,18 (м, 2H), 7,28-7,40 (м, 3H), 7,28-7,40 (м, 3H), 7,52 (шир. д, J = 8,03 Гц, 1H), 8,14 (шир. с, 1H).

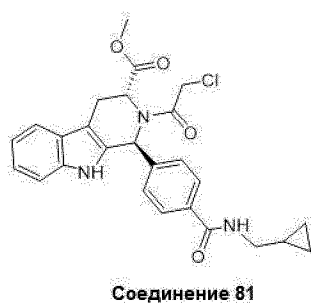
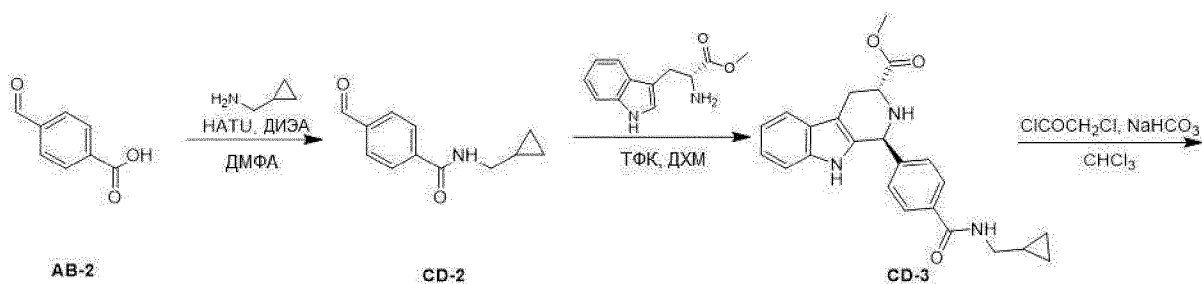
Методика СС: синтез соединения СС



К смеси СА-2 (200,0 мг, 903,87 мкмоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (148,38 мг, 903,87 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) при 25 °С добавляли ТФК (41,22 мг, 361,55 мкмоль, 26,77 мкл, 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при 45 °С в течение 48 ч, чтобы получить коричневую смесь. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мл нас. водн. NaHCO_3 при 25 °С, а затем экстрагировали 45 мл ЭА (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 45 мл нас. водн. NH_4Cl , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт, который затем очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1), чтобы получить СС-2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,05 - 3,22 (м, 1H), 3,22-3,38 (м, 1H), 3,23 (шир. с, 1H), 3,87-4,00 (м, 4H), 5,47 (с, 1H), 7,09-7,21 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,37 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 7,53-7,68 (м, 2H), 7,99 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H).

К смеси СС-2 (40,0 мг, 108,87 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (22,03 мг, 217,74 мкмоль, 30,31 мкл, 2 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (18,44 мг, 163,30 мкмоль, 12,99 мкл, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч с получением коричневой смеси. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1), чтобы получить СС. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,04-4,20 (м, 7H), 5,01-5,31 (м, 1H), 5,88-6,34 (м, 1H), 6,94-7,22 (м, 3H), 7,24-7,52 (м, 3H), 7,57-8,08 (м, 3H). ЖХ-МС (m/z): 444,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методика CD: синтез Соединения 81



Получение соединения **CD-2**. К раствору **AB-2** (1 г, 6,66 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0 °С добавляли ДИЭА (1,72 г, 13,32 ммоль, 2,32 мл, 2 экв.) и НАТУ (3,80 г, 9,99 ммоль, 1,5 экв.), а затем циклопропилметанамин (568,47 мг, 7,99 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный

5 эфир:этилацетат = 1:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1), что давало **CD-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) м.д. 0,25-0,31 (кв, J = 4,94 Гц, 2H), 0,54-0,62 (м, 2H),
10 1,05-1,09 (квинт, J = 7,64, 7,64, 7,64, 7,64, 4,80, 4,80 Гц, 1H), 1,25 (т, J = 7,15 Гц, 1H), 3,32-3,35 (дд, J = 7,15, 5,40 Гц, 2H), 4,09-4,14 (кв, J = 7,03 Гц, 1H), 6,36 (шир. с, 1H), 7,90-7,97 (м, 4H), 10,05-10,11 (м, 1H).

Получение соединения **CD-3**. К раствору **CD-2** (200 мг, 984,07 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноат (214,78 мг, 984,07 мкмоль, 1 экв.)
15 и ТФК (56,10 мг, 492,04 мкмоль, 36,43 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 10 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 1:2, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный
20 эфир: этилацетат = 1:2), что давало **CD-3** и соответствующий цис-изомер.

CD-3 (транс-изомер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,25-0,28 (кв, J = 4,85 Гц, 2H), 0,53-0,57 (м, 2H), 0,99-1,10 (м, 1H), 1,22-1,28 (м, 3H), 2,80 (с, 3H), 3,11-3,26 (м, 2H), 3,28-3,31 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,93 (т, J = 6,02 Гц, 1H), 4,10-4,15 (кв, J = 7,28 Гц, 1H), 6,23 (шир. т, J = 4,89 Гц, 1H), 7,13-7,17 (квд, J = 7,53, 6,02 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,32-7,34 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,55-7,57 (д, J = 7,28 Гц, 1H), 7,69-7,71 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,88 (с, 1H).

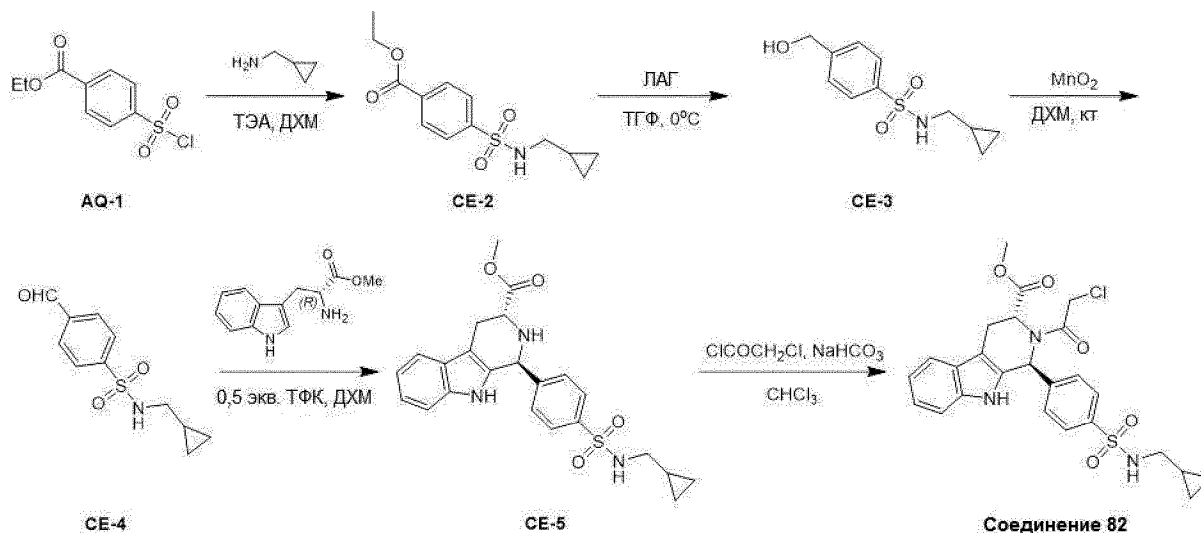
CD-3a (цис-изомер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,27-0,30 (кв, J = 4,85 Гц, 2H), 0,55-0,60 (м, 2H), 1,01-1,12 (м, 1H), 1,25 (кв, J = 7,03 Гц, 1H), 2,53 (шир. с, 1H), 2,98-3,28 (м, 2H), 3,29-3,35 (м, 2H), 3,72 (шир. д, J = 7,28 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,99 (дд, J = 11,04, 4,02 Гц, 1H), 4,12 (кв, J = 7,11 Гц, 1H), 6,21 (шир. с, 1H), 7,14 (тт, J = 7,06, 5,36 Гц, 2H), 7,22 (шир. д, J = 7,03 Гц, 1H), 7,42 (с, 30 1H), 7,48 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,55 (шир. д, J = 6,53 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,03 Гц, 2H).

Получение **81**. К раствору **CD-3** (50 мг, 123,92 мкмоль, 1 экв., транс) в СНCl₃ (4 мл) добавляли NaHCO₃ (104,10 мг, 1,24 ммоль, 48,20 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (69,98 мг, 619,62 мкмоль, 49,28 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование смесью петролейный эфир:этилацетат = 1:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл), а затем экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:2), что давало **81**. ЖХ-МС (m/z): 502,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 0,27 (шир. д, J =

4,52 Гц, 2H), 0,51 (шир. д, J = 6,78 Гц, 2H), 0,88-0,95 (м, 1H), 1,08 (шир. с, 1H), 3,22 (шир. д, J = 6,02 Гц, 2H), 3,50 (шир. д, J = 1,51 Гц, 1H), 3,61 (шир. с, 3H), 3,74 (шир. д, J = 14,56 Гц, 1H), 4,02-4,68 (м, 1H), 4,02-4,30 (м, 1H), 5,09 (шир. с, 1H), 5,42 (шир. с, 1H), 6,11 (шир. с, 1H), 6,38 (шир. с, 1H), 7,01-7,16 (м, 2H), 7,21-7,33 (м, 2H), 7,47-7,62 (м, 3H), 7,72-7,85 (м, 2H).

5

Методика СЕ: синтез Соединения 82



Получение соединения **СЕ-2**. К раствору циклопропилметанамина (300,29 мг, 4,22 ммоль, 1,05 экв.) и ТЭА (1,22 г, 12,06 ммоль, 1,68 мл, 3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли **АQ-1** (1 г, 4,02 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (ПЭ:EtOAc = 3:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли 1 н. раствором HCl (10 мл) и разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1), что давало **СЕ-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,20-8,16 (м, 2H), 7,97-7,93 (м, 2H), 4,68 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,42 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 2,87 (дд, J = 5,9, 7,2 Гц, 2H), 1,42 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 0,87 (тквин, J = 4,8, 7,6 Гц, 1H), 0,52-0,44 (м, 2H), 0,10 (кв, J = 5,0 Гц, 2H).

10

15

Получение соединения **СЕ-3**. К суспензии LiAlH_4 (162,03 мг, 4,27 ммоль, 2,4 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли **СЕ-2** (504 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч, что давало белую суспензию. ТСХ (ПЭ:EtOAc = 3:1) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили H_2O (165 мкл) и 165 мкл 15%-ого раствора NaOH при 0°C . Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 минут перед фильтрованием. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, что давало **СЕ-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,82 (м, 2H), 7,48 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,77-3,71 (м, 1H), 2,81 (м, 2H), 2,43 (шир. с, 1H), 0,87 (м, 1H), 0,49-0,39 (м, 2H), 0,14-0,05 (м, 2H).

20

25

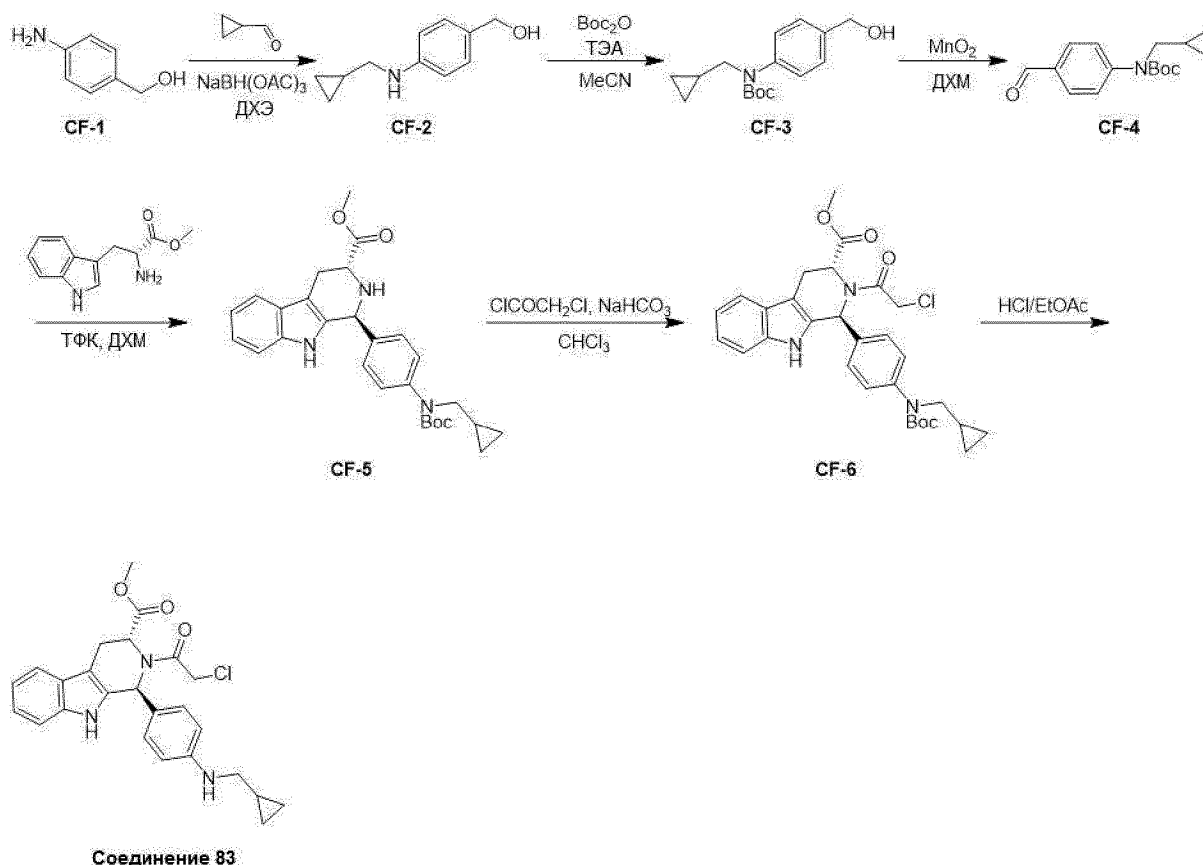
Получение соединения **СЕ-4**. К раствору **СЕ-3** (282,3 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли MnO_2 (508,53 мг, 5,85 ммоль, 5 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:EtOAc = 2:1) показала, что реакция

завершилась. ЖХ-МС показала, что требуемый МС не обнаружен. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало **СЕ-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,11 (с, 1H), 8,08-8,01 (м, 4H), 4,83 (м, 1H), 2,89 (м, 2H), 1,74-1,59 (м, 3H), 0,95-0,81 (м, 1H), 0,51-0,45 (м, 2H), 0,16-0,07 (м, 2H).

5 Получение соединения **СЕ-5**. К раствору **СЕ-4** (87,71 мг, 366,55 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноат (80 мг, 366,55 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (20,90 мг, 183,27 мкмоль, 13,57 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 16 ч, что давало белую суспензию. ТСХ (ПЭ:EtOAc = 1:1) показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃, а затем экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1), что давало два продукта, один из которых представлял собой **СЕ-5**, а другой - цис-изомер.

15 Получение **82**. К раствору **СЕ-5** (36,5 мг, 83,04 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (25,21 мг, 249,13 мкмоль, 34,68 мкл, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (18,76 мг, 166,09 мкмоль, 13,21 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 1:1), что давало **82**. ЖХ-МС (m/z): 538,1[M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,95 (шир. с, 2H), 7,80 (шир. с, 1H), 7,59-7,37 (м, 3H), 7,24-7,10 (м, 3H), 6,12 (шир. с, 1H), 5,38-5,22 (м, 1H), 4,51 (шир. с, 2H), 4,20-3,92 (м, 2H), 3,91-3,69 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,57-3,30 (м, 1H), 2,07 (шир. с, 6H).

Методика CF: синтез Соединения 83



Соединение 83

Получение соединения **CF-2**. К раствору **CF-1** (500 мг, 4,06 ммоль, 1 экв.) в DCE (29 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (284,57 мг, 4,06 ммоль, 303,38 мкл, 1 экв.) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,29 г, 6,09 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10:1), что давало **CF-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,19-7,02 (м, 2H), 6,75-6,59 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 2,97-2,92 (м, 2H), 1,28-1,09 (м, 1H), 0,57-0,54 (м, 2H), 0,26-0,23 (м, 2H).

Получение соединения **CF-3**. К раствору **CF-2** (1 г, 5,64 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли Boc_2O (2,46 г, 11,28 ммоль, 2,59 мл, 2 экв.) и T3A (570,91 мг, 5,64 ммоль, 785,30 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч, что давало бесцветную смесь. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5:1), что давало **CF-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,22-7,20 (м, 2H), 7,11-7,09 (м, 2H), 4,58-4,42 (м, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 1,58-1,55 (м, 1H), 0,89-0,87 (м, 1H), 0,32-0,28 (м, 2H), 0,01-0,00 (м, 2H).

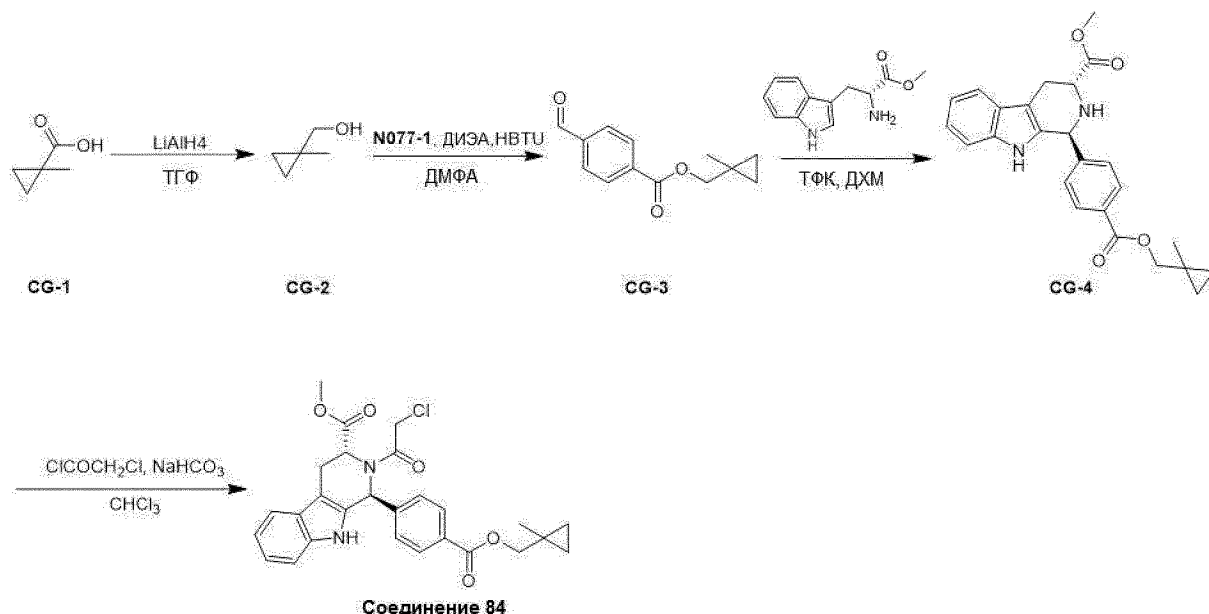
Получение соединения **CF-4**. К раствору **CF-3** (890 мг, 3,21 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли MnO_2 (1,39 г, 16,04 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало черный раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и реакцию смесь отфильтровали через целит. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1), что давало **CF-4**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,98 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,43-7,26 (м, 2H), 3,59-3,57 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,04-1,00 (м, 1H), 0,47-0,42 (м, 2H), 0,17-0,13 (м, 2H).

Получение соединения **CF-5**. К раствору **CF-4** (100 мг, 363,18 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноат (79,27 мг, 363,18 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (20,71 мг, 181,59 мкмоль, 13,45 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **CF-5** (транс-) и **CF-5a** (цис-изомер). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,61-7,55 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 6H), 5,42 (с, 1H), 4,00-3,98 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,48-3,46 (м, 2H), 3,26-3,18 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,01-0,99 (м, 1H), 0,44-0,41 (м, 2H), 0,16-0,12 (м, 2H).

Получение **CF-6**. К раствору **CF-5** (50 мг, 105,14 мкмоль, 1 экв.) в $CHCl_3$ (6 мл) добавляли $NaHCO_3$ (88,32 мг, 1,05 ммоль, 40,89 мкл, 10 экв.), а затем раствор 2-хлорацетилхлорида (17,81 мг, 157,70 мкмоль, 12,54 мкл, 1,5 экв.) в $CHCl_3$ (6 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 45 мин, что давало желтый раствор. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) и ЖХ-МС показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало **CF-6**. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение **83**. **CF-6** (65 мг, 117,74 мкмоль, 1 экв.) растворяли в $HCl/EtOAc$ (4 M, 10 мл, 339,73 экв.), и смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало раствор розового цвета. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3:2), что давало **83**. ЖХ-МС (m/z): 474,1 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $MeOD$): δ 7,24-7,22 (м, 1H), 7,03-6,96 (м, 1H), 6,94-6,85 (м, 2H), 6,80-6,76 (м, 2H), 6,42-6,40 (м, 2H), 5,93 (шир. с, 1H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,70-2,69 (м, 2H), 0,83-0,80 (м, 1H), 0,29-0,27 (м, 2H), 0,00 – -0,01 (м, 2H).

Методика CG: синтез Соединения 84



Получение соединения **CG-2**. К раствору **CG-1** (200 мг, 2,00 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли LiAlH₄ (151,64 мг, 4,00 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало белый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 1:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. В реакционную смесь добавляли H₂O (0,15 мл), и NaOH (водный, 15%, 0,15 мл), и H₂O (0,45 мл). Органические слои фильтровали через диатомовую землю, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением **CG-2**. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,30-0,43 (м, 4H), 1,15 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,15 Гц, 1H), 3,39 (с, 2H).

Получение соединения **CG-3**. К раствору **AB-2** (250 мг, 1,67 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли ДИЭА (645,65 мг, 5,00 ммоль, 870,15 мкл, 3 экв.) и НВТУ (1,01 г, 2,66 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 минут, после чего добавляли **CG-2** (157,77 мг, 1,83 ммоль, 177,87 мкл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 2:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1), что давало **CG-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,35-0,54 (м, 4H), 1,16 (с, 3H), 4,09 (с, 2H), 7,89 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 8,16 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 10,00-10,08 (м, 1H).

Получение соединения **CG-4**. К раствору **CG-3** (121 мг, 554,42 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноат (121,00 мг, 554,42 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (31,61 мг, 277,21 мкмоль, 20,52 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 2:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и

экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **CG-4** и **CG-4a**.

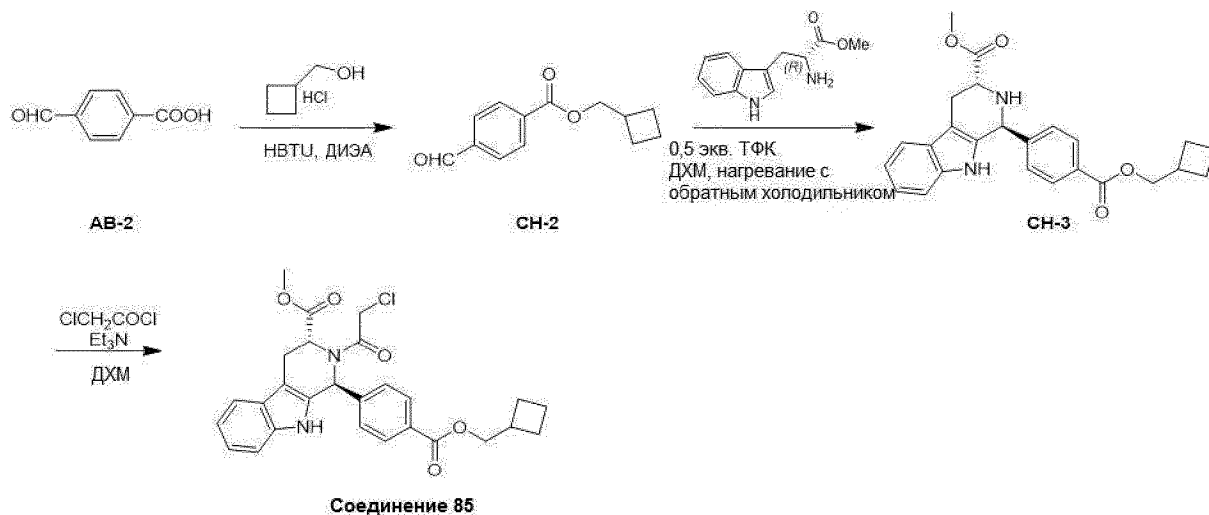
CG-4 (транс-изомер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,40-0,58 (м, 4H), 1,20 (с, 3H), 3,12-3,33 (м, 2H), 3,70-3,76 (м, 3H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,09-4,15 (м, 2H), 5,49 (с, 1H), 7,16 (квд, J = 7,53, 6,02 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,55-7,63 (м, 2H), 8,03 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

CG-4a (цис-изомер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,40-0,60 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 2,99-3,29 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,96-4,04 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 5,33 (с, 1H), 7,10-7,19 (м, 2H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,53-7,57 (м, 1H), 8,07 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

10 Получение **84**. К раствору **CG-4** (44 мг, 105,14 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (5 мл) добавляли NaHCO₃ (88,33 мг, 1,05 ммоль, 40,89 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (35,62 мг, 315,42 мкмоль, 25,09 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 2:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. К

15 Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который очищали препаративной ТСХ (элюирование петролейный эфир:этилацетат = 1:2), что давало **84**. ЖХ-МС (m/z): 517,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,27 - 0,50 (м, 4H), 1,11 (с, 3H), 3,15-3,51 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,65 (шир. с, 1H), 4,01 (шир. с, 4H), 5,21 (шир. д, J = 12,55 Гц, 1H), 6,00-6,23 (м, 1H), 7,02-7,17 (м, 3H), 7,30-7,52 (м, 3H), 7,60 (шир. с, 1H), 7,93 (шир. с, 2H).

20 **Методика СН: синтез Соединения 85**



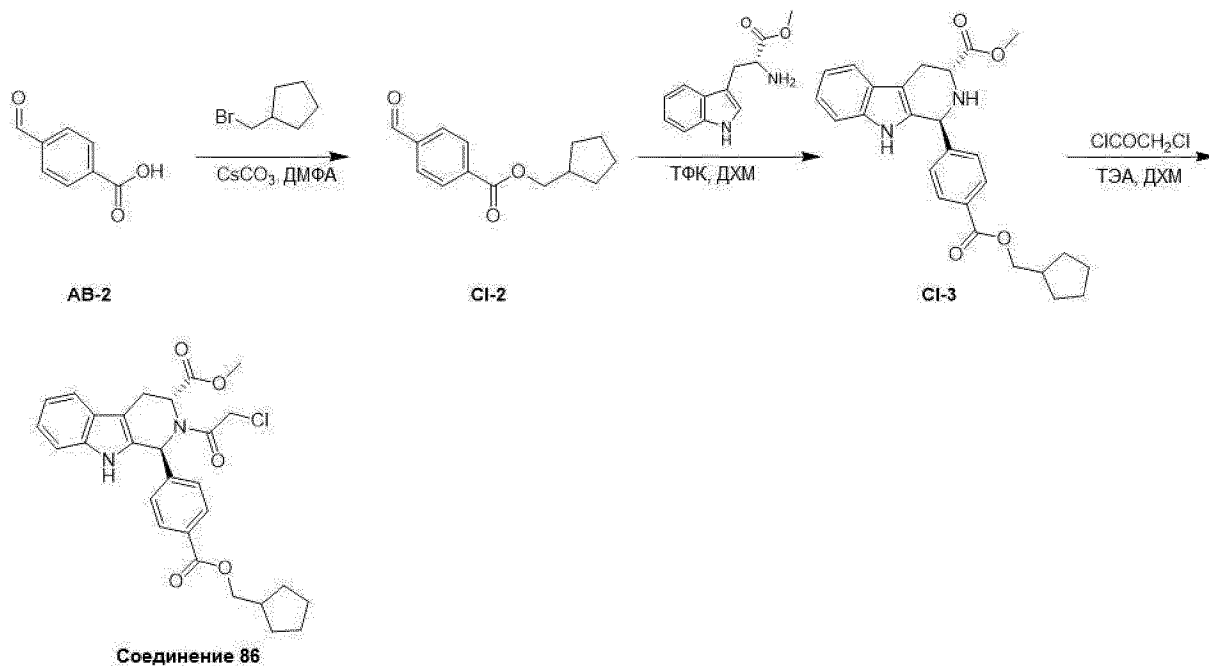
Получение соединения **CH-2**. К суспензии **AB-2** (1 г, 6,66 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли ДИЭА (2,58 г, 19,98 ммоль, 3,48 мл, 3 экв.) и НВТУ (4,04 г, 10,66 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 мин с последующим добавлением циклобутилметанола (631,08 мг, 7,33 ммоль, 691,22 мкл, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало красный раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 0 % до 30 % EtOAc в ПЭ), что давало **CH-2**. ¹H ЯМР (400

МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,81-2,00 (м, 4H), 2,07-2,19 (м, 2H), 2,76 (дквин, J = 14,79, 7,34, 7,34, 7,34, 7,34 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 6,53 Гц, 2H), 7,92-7,96 (м, 2H), 8,18 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 10,09 (с, 1H).

Получение соединения **СН-3**. К раствору метил-(2R)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропаноата (300,01 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) и **СН-2** (300 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (78,37 мг, 687,29 мкмоль, 50,89 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 0 до 40 % ЭА в ПЭ), что давало **СН-3**.
5
10
15
20
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,26 (с, 1H), 1,80-2,00 (м, 5H), 2,05 (с, 1H), 2,07-2,15 (м, 2H), 2,74 (дт, J = 14,74, 7,31 Гц, 1H), 3,11-3,19 (м, 1H), 3,24-3,32 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,95 (т, J = 6,02 Гц, 1H), 4,12 (кв, J = 7,28 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 6,53 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 7,11-7,20 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 7,28 Гц, 1H), 7,67 (шир. с, 1H), 7,99 (д, J = 8,28 Гц, 2H).

Получение **85**. К раствору **СН-3** (50 мг, 119,48 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (36,27 мг, 358,44 мкмоль, 49,89 мкл, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (20,24 мг, 179,22 мкмоль, 14,25 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали препаративной ТСХ, что давало **85**. ЖХ-МС (m/z): 495,4[M+H]⁺.
15
20
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,80-1,36 (м, 1H), 1,77-1,98 (м, 4H), 1,99-2,14 (м, 2H), 2,65-2,77 (м, 1H), 3,13-3,55 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,68-3,90 (м, 1H), 4,09 (шир. дд, J = 16,31, 9,54 Гц, 2H), 4,25 (шир. с, 2H), 5,26 (шир. с, 1H), 6,05-6,31 (м, 1H), 7,07-7,24 (м, 3H), 7,41 (шир. с, 2H), 7,53 (шир. д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,71-7,86 (м, 1H), 7,96 (шир. с, 2H).

Методика С1: синтез Соединения 86



Получение соединения **С1-2**. К раствору **АВ-2** (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,09 г, 3,33 ммоль, 1 экв.) и бромметилциклопентан (1,36 г, 8,33 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали и нагревали до 80 °С в течение 16 часов, что давало коричневую
25

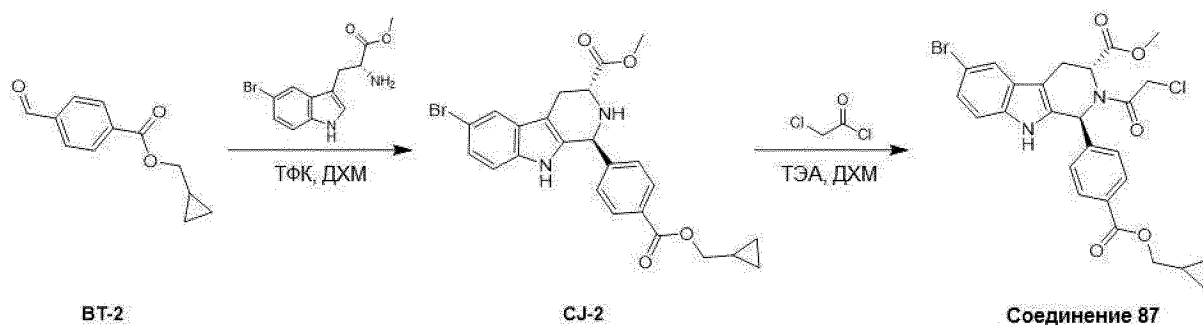
суспензию. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 5/1) показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1:1), что давало **СИ-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,22-10,01 (м, 1H), 8,20 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,25 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,36 (септ, J = 7,6 Гц, 1H), 2,05-1,76 (м, 2H), 1,67-1,25 (м, 6H).

Получение соединения **СИ-3**. К раствору **СИ-2** (100 мг, 430,53 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли метил-1-**А** (93,96 мг, 430,53 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (24,54 мг, 215,26 мкмоль, 15,94 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 2/1) показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (40 мл), затем промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1:1), что давало **СИ-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,01 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,62-7,48 (м, 2H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,21-7,09 (м, 2H), 5,49 (с, 1H), 4,21 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,33-3,12 (м, 2H), 2,34 (квин, J = 7,4 Гц, 1H), 1,82 (шир. дд, J = 8,0 Гц, 2H), 1,63 (шир. дд, J = 7,2, 13,7 Гц, 4H), 1,42-1,23 (м, 1H).

Получение **86**. К раствору **СИ-3** (73 мг, 168,78 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (170,79 мг, 1,69 ммоль, 234,93 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (57,19 мг, 506,35 мкмоль, 40,27 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при от 0 °С до 25 °С в течение 2 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 2/1) показали, что реакция завершилась. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1:1), что давало **86**. ЖХ-МС (m/z): 509,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,25-7,79 (м, 2H), 7,70-7,41 (м, 3H), 7,35-6,95 (м, 3H), 6,48-6,03 (м, 1H), 5,54-5,02 (м, 1H), 4,67-4,35 (м, 1H), 4,33-4,00 (м, 1H), 4,35-3,97 (м, 2H), 3,80-3,41 (м, 5H), 2,45-2,20 (м, 1H), 1,83 (шир. д, J = 6,3 Гц, 2H), 1,74-1,49 (м, 1H), 1,76-1,48 (м, 3H), 1,48-1,21 (м, 2H).

Методика СЈ: синтез Соединения 87

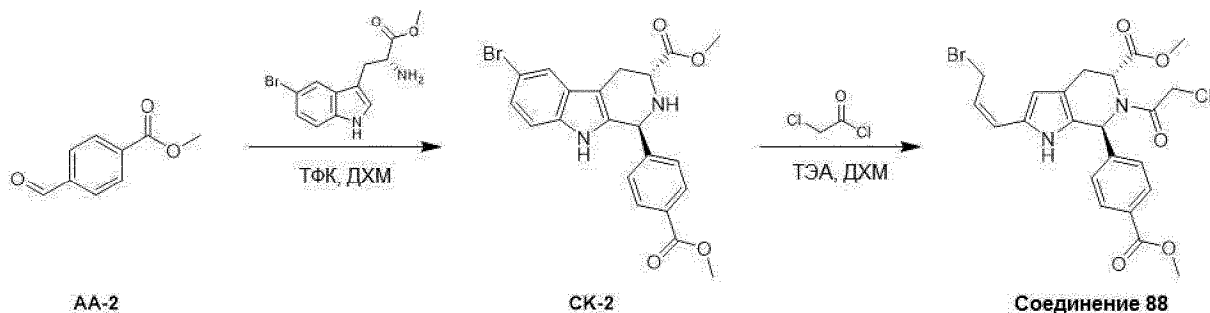


К раствору **BT-2** (54,98 мг, 269,23 мкмоль, 1 экв.) и метил-(2R)-2-амино-3-(5-бром-1H-индол-3-ил)пропаноата (80 мг, 269,23 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (15,35 мг, 134,61 мкмоль, 9,97 мкл, 0,5 экв.). Смесь нагревали до 40 °С в течение 16 ч, что давало

коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало два продукта, один из которых представлял собой **CJ-2**, а другой - цис-изомер. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,07-8,01 (м, J = 8,3 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, J = 8,3 Гц, 2H), 7,25 (дд, J = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,16 (м, 2H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,24 (ддд, J = 1,1, 5,5, 15,4 Гц, 1H), 3,13 (ддд, J = 1,4, 6,0, 15,4 Гц, 1H), 2,05 (с, 1H), 1,26-1,21 (м, 1H), 0,64-0,58 (м, 2H), 0,40-0,33 (м, 2H).

10 Получение **87**. К раствору **CJ-2** (25 мг, 51,72 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (15,70 мг, 155,17 мкмоль, 21,60 мкл, 3 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (11,68 мг, 103,44 мкмоль, 8,23 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, что давало остаток. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало **87**. ЖХ-
15 МС (m/z): 582,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,13-7,88 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,53-7,33 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,07 (шир. д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,30-6,04 (м, 1H), 5,45-5,18 (м, 1H), 4,98-4,69 (м, 1H), 4,19-3,97 (м, 4H), 3,66-3,4 (м, 4H), 1,26 (шир. с, 1H), 0,59 (м, 2H), 0,33 (м, 2H).

Методика СК: синтез Соединения 88

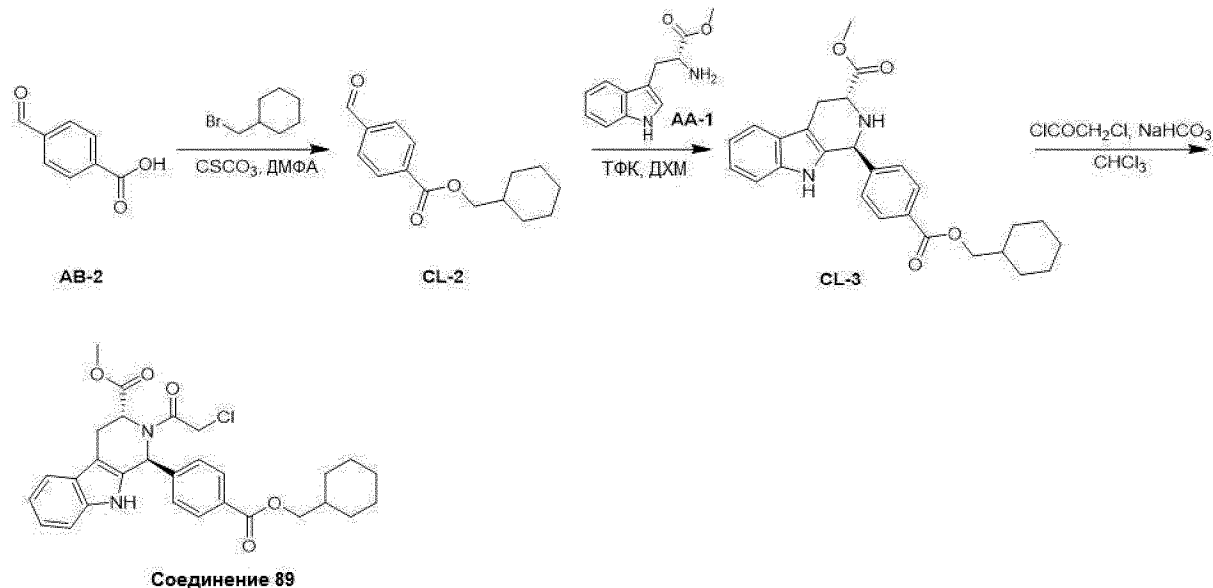


20 К раствору **AA-2** (44,20 мг, 269,23 мкмоль, 1 экв.) и метил-(2R)-2-амино-3-(5-бром-1H-индол-3-ил)пропаноата (80 мг, 269,23 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (15,35 мг, 134,61 мкмоль, 9,97 мкл, 0,5 экв.). Смесь нагревали до 40 °С в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало два продукта, один из которых представлял собой **СК-2**, а другой - цис-изомер. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,04-7,99 (м, J = 8,3 Гц, 2H), 7,69 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, J = 8,3 Гц, 2H), 7,25 (дд, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,99-3,91 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,24 (ддд, J = 1,3, 5,5, 15,3 Гц, 1H), 3,14
25 (ддд, J = 1,4, 6,0, 15,4 Гц, 1H).

30 Получение **88**. К раствору **СК-2** (28 мг, 63,16 мкмоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (19,17 мг, 189,49 мкмоль, 26,38 мкл, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (14,27 мг,

126,33 мкмоль, 10,05 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали до остатка, который затем очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало **88**. ЖХ-МС (m/z): 549,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,13-7,88 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,53-7,33 (м, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,30-6,04 (м, 1H), 5,45-5,18 (м, 1H), 4,98-4,69 (м, 1H), 4,19-3,75 (м, 5H), 3,66-3,4 (м, 3H).

Методика CL: синтез Соединения 89



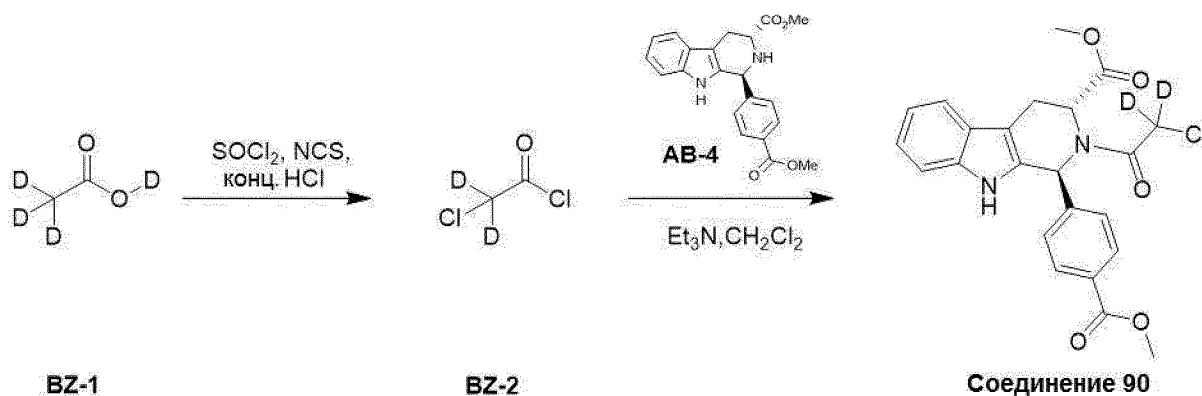
Получение соединения CL-2. К раствору AB-2 (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,09 г, 3,33 ммоль, 1 экв.) и бромметилциклогексан (1,47 г, 8,33 ммоль, 1,16 мл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при нагревании до 80 °С в течение 16 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС показала, что был обнаружен требуемый продукт, но AB-2 не израсходовался полностью. Перемешивание продолжали при 80 °С еще 16 ч. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 5/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (50 мл), экстрагировали МТБЭ (30 мл x 3), органические слои сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1:1), что давало CL-2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,10 (с, 1H), 10,28-9,84 (м, 1H), 10,59-9,77 (м, 1H), 8,27-7,91 (м, 4H), 4,17 (шир. д, J = 6,3 Гц, 2H), 1,98-0,96 (м, 11H).

Получение соединения CL-3. К раствору CL-2 (151,6 мг, 615,51 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (35,09 мг, 307,75 мкмоль, 22,79 мкл, 0,5 экв.) и AA-1. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 2/1) показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (40 мл), а затем промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало CL-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63-7,48 (м, 1H), 7,38 (д, J = 8,3 Гц,

1Н), 7,26 (с, 5Н), 5,72-5,19 (м, 1Н), 4,24-3,80 (м, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 3,36-3,06 (м, 1Н), 2,05 (с, 1Н), 1,93-1,58 (м, 4Н), 1,51-1,17 (м, 4Н), 1,12-0,84 (м, 2Н).

Получение **89**. К раствору **CL-3** (174,00 мг, 389,67 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (394,30 мг, 3,90 ммоль, 542,37 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (44,01 мг, 389,67 мкмоль, 30,99 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 2/1) показали, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (40 мл), а затем промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc = 2:1), что давало **89**. ЖХ-МС (m/z): 523,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,99-7,65 (м, 2Н), 7,50-7,24 (м, 2Н), 7,15-7,00 (м, 1Н), 6,24-5,94 (м, 1Н), 5,19 (шир. с, 1Н), 4,16-3,70 (м, 3Н), 3,66-3,53 (м, 3Н), 1,85-1,49 (м, 6Н), 1,29-0,82 (м, 5Н).

Методика СМ: синтез Соединения 90

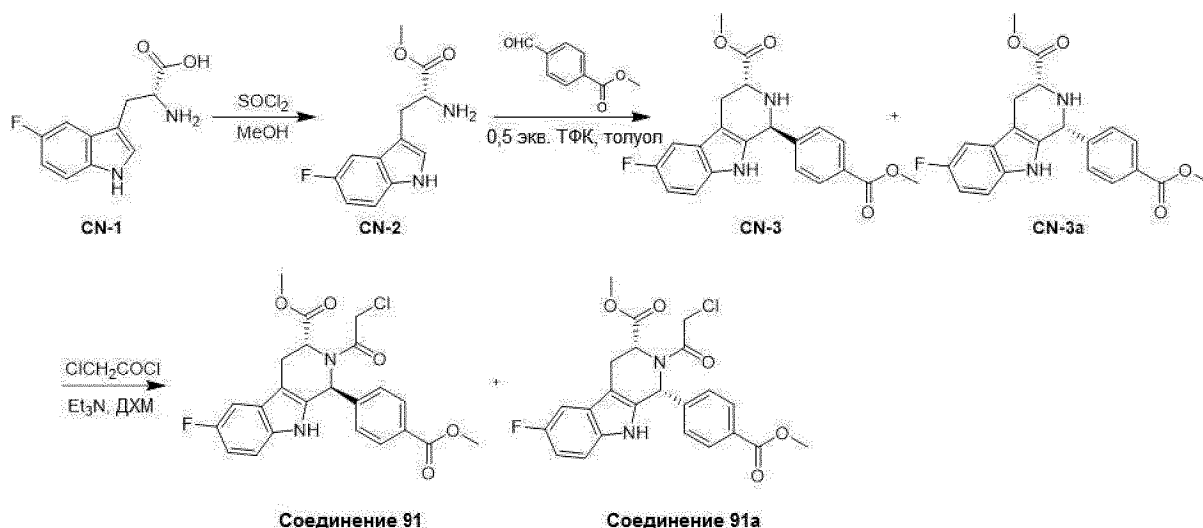


15 Получение соединения **BZ-2**. Раствор **BZ-1** (160 мг, 2,50 ммоль, 1 экв.) в SOCl₂ (4,10 г, 34,46 ммоль, 2,50 мл, 13,8 экв.) перемешивали при 70 °С в течение 1 ч, затем охлаждали до 25 °С. Добавляли NCS (666,87 мг, 4,99 ммоль, 2 экв.) и HCl (12 М, 5,24 мкл, 2,52e-2 экв.), и полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1,5 ч, чтобы получить коричневую смесь. Реакционную смесь упаривали, чтобы получить **BZ-2**. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Получение соединения **90**. К раствору **BZ-2** (50 мг, 137,21 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (27,77 мг, 274,43 мкм, 38,20 мкл, 2 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли **AB-4** (157,73 мг, 1,37 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 16 ч с получением коричневого раствора с последующим перемешиванием при 25 °С в течение 10 мин, чтобы получить мутную смесь.

25 Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/ЭА = 10/1), что давало **90**. ЖХ-МС (m/z): 443,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,51-3,57 (м, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 4,90 (с, 1Н), 4,71 (с, 1Н), 5,41 (с, 1Н), 5,99-6,46 (м, 1Н), 6,94-7,10 (м, 2Н), 7,19-7,34 (м, 1Н), 7,49 (д, J = 7,78 Гц, 1Н), 7,53-7,72 (м, 2Н), 7,81-8,00 (м, 2Н), 10,91-11,19 (м, 1Н).

Методика CN: синтез Соединения 91



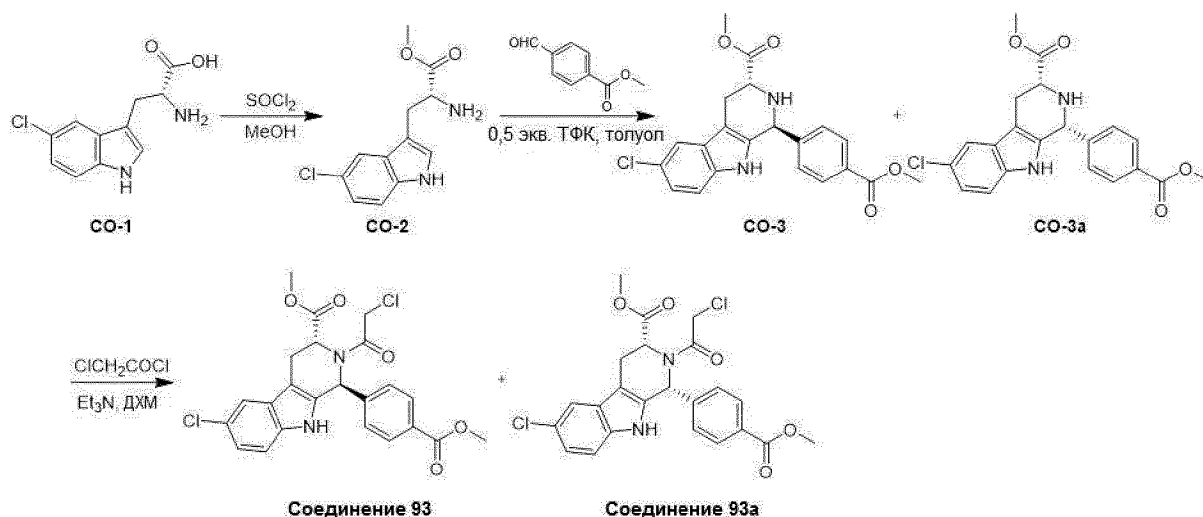
Получение соединения CN-2. К раствору CN-1 (100 мг, 450,01 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) при 45 °С добавляли SOCl_2 (267,69 мг, 2,25 ммоль, 163,23 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 0/1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали и разбавляли ЭА (10 мл) и промывали раствором NaHCO_3 (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, что давало CN-2.

Получение соединений CN-3 и CN-3a. К раствору CN-2 (50 мг, 211,65 мкмоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (38,22 мг, 232,81 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (5 мл) при 25 °С добавляли ТФК (12,07 мг, 105,82 мкмоль, 7,84 мкл, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 15-45% (8 мин) - 45%, 9,5 мин), что давало CN-3 и CN-3a.

Получение 91a. К раствору CN-3a (10 мг, 26,15 мкмоль, 1 экв.) и Et_3N (7,94 мг, 78,46 мкм, 10,92 мкл, 3 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (4,43 мг, 39,23 мкмоль, 3,12 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало 91a. ЖХ-МС (m/z): 459,4 [M+H]⁺

Получение 91. К раствору CN-3 (10 мг, 26,15 мкмоль, 1 экв.) и Et_3N (7,94 мг, 78,46 мкмоль, 10,92 мкл, 3 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (4,43 мг, 39,23 мкмоль, 3,12 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало 91. ЖХ-МС (m/z): 459,4[M+H]⁺.

Методика СО: синтез Соединения 93



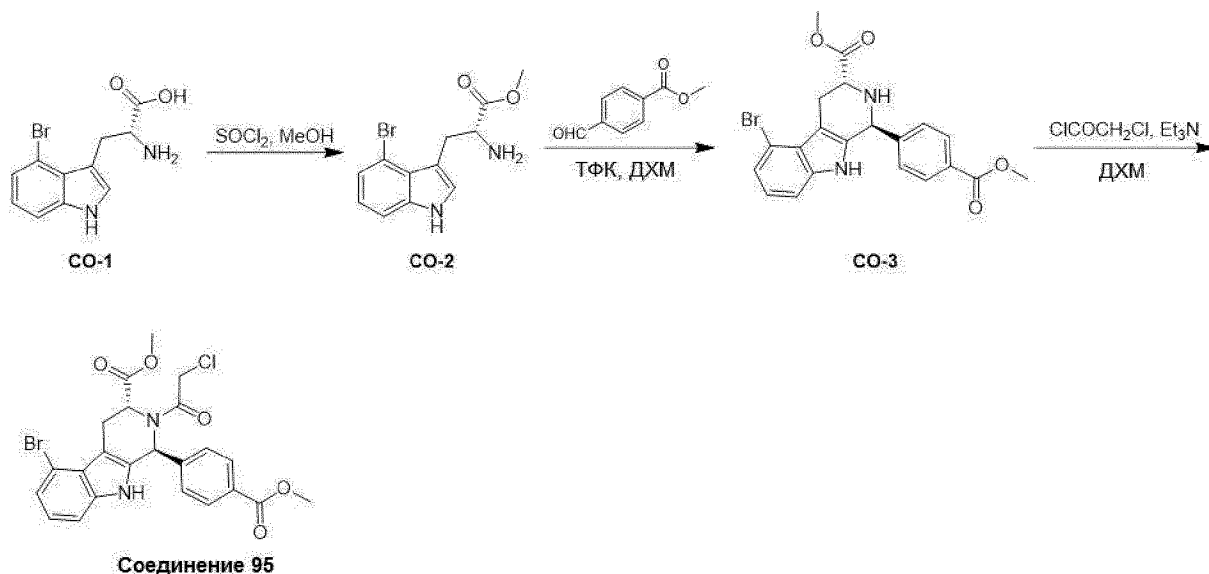
Получение соединения **CO-2**. К раствору **CO-1** (100 мг, 418,99 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли SOCl_2 (249,24 мг, 2,09 ммоль, 151,97 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 0/1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, а затем разбавляли ЭА (10 мл) и промывали раствором NaHCO_3 (10 мл x 3). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, что давало **CO-2**.

Получение соединений **CO-3** и **CO-3a**. К раствору **CO-2** (90 мг, 356,16 мкмоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (64,31 мг, 391,78 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (5 мл) при 25°C добавляли ТФК (20,31 мг, 178,08 мкмоль, 13,19 мкл, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; $\text{V}\%$: 17%-47%, 9,5 мин), что давало **CO-3** и **CO-3a**.

Получение **93a**. К раствору **CO-3a** (20 мг, 50,15 мкмоль, 1 экв.) и Et_3N (15,22 мг, 150,44 мкмоль, 20,94 мкл, 3 экв.) в DCM (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (8,50 мг, 75,22 мкмоль, 5,98 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **93a**. ЖХ-МС (m/z): 475,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение **93**. К раствору **CO-3** (20 мг, 50,15 мкмоль, 1 экв.) и Et_3N (15,22 мг, 150,44 мкмоль, 20,94 мкл, 3 экв.) в DCM (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (8,50 мг, 75,22 мкмоль, 5,98 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **93**. ЖХ-МС (m/z): 475,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Методика СР: синтез Соединения 95

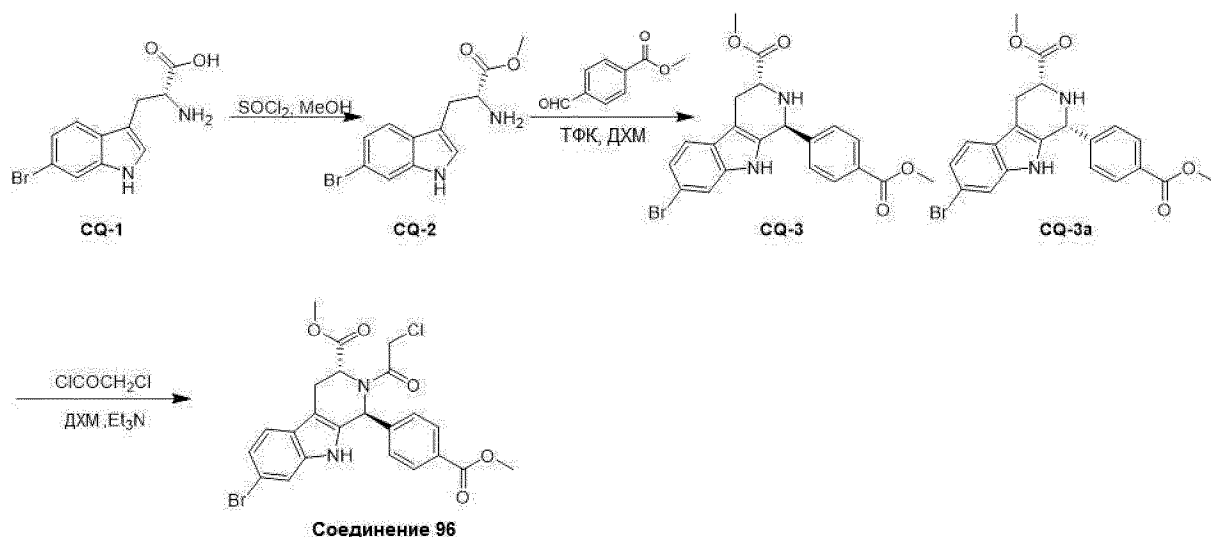


Получение соединения **CO-2**. К раствору **CO-1** (100,00 мг, 353,21 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли SOCl_2 (210,10 мг, 1,77 ммоль, 128,11 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали, разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали раствором NaHCO_3 (5 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, что давало **CO-2**.

Получение соединения **CO-3**. К раствору **CO-2** (75,00 мг, 252,40 мкмоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (41,43 мг, 252,40 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) при 20 °С добавляли ТФК (14,39 мг, 126,20 мкмоль, 9,34 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **CO-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,48-3,56 (м, 1H), 3,61-3,68 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,91 (с, 4H), 5,45 (с, 1H), 6,94-7,01 (м, 1H), 7,17 (д, $J = 8,13$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,25$ Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 8,25$ Гц, 2H).

Получение **95**. К раствору **CO-3** (30 мг, 67,68 мкмоль, 1 экв.) и Et_3N (20,54 мг, 203,03 мкмоль, 28,26 мкл, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (11,47 мг, 101,51 мкмоль, 8,07 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 2/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **95**. ЖХ-МС (m/z): 521,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,54 (шир. с, 3H), 3,80 (шир. с, 3H), 4,14 (шир. д, $J = 15,51$ Гц, 1H), 4,43 (шир. с, $J = 14,13$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J = 14,26$ Гц, 1H), 5,40 (шир. с, 1H), 6,04 (шир. с, 1H), 6,88-7,02 (м, 1H), 7,09-7,37 (м, 2H), 7,57 (шир. д, $J = 7,50$ Гц, 2H), 7,84 (шир. д, $J = 7,88$ Гц, 2H), 11,39-11,66 (м, 1H).

Методика CQ: синтез Соединения 96

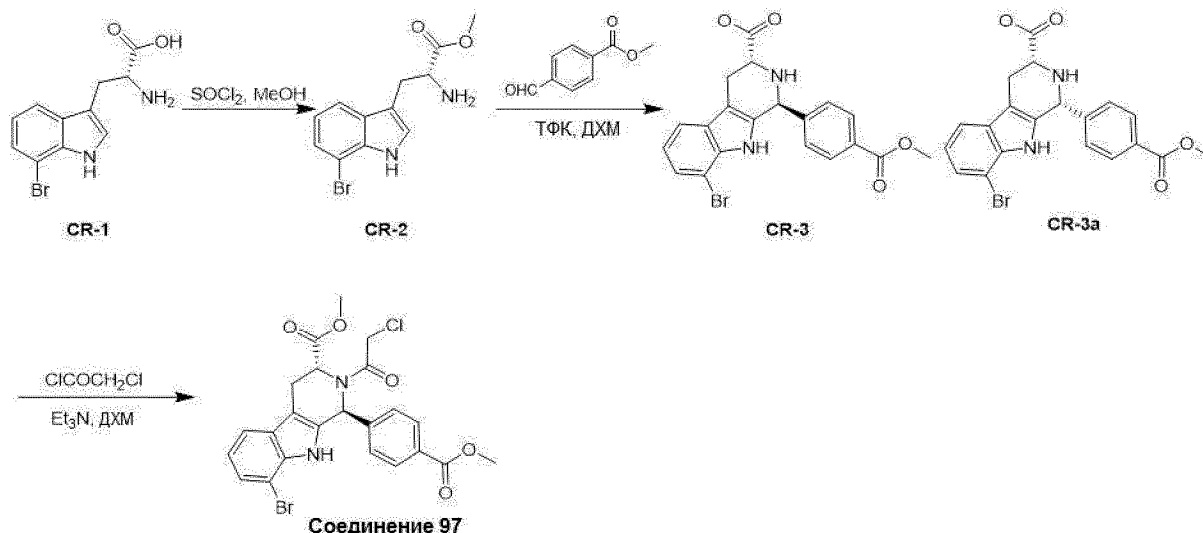


Получение CQ-2. К раствору CQ-1 (100 мг, 353,21 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли SOCl_2 (210,10 мг, 1,77 ммоль, 128,11 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 16 ч, что давало синий раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 0/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало CQ-2.

Получение CQ-3. К раствору CQ-2 (60 мг, 201,92 мкмоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (33,15 мг, 201,92 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) при 20 °C добавляли ТФК (11,51 мг, 100,96 мкмоль, 7,47 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало CQ-3 и CQ-3a. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,51 (шир. с, 1H), 2,94-3,03 (м, 1H), 3,16-3,24 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,96 (дд, $J = 11,04, 4,27$ Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 7,22 (дд, $J = 8,53, 1,76$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 1,51$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,28$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H).

Получение 96. К раствору CQ-3 (30 мг, 67,68 мкмоль, 1 экв.) и Et_3N (20,54 мг, 203,03 мкмоль, 28,26 мкл, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (11,47 мг, 101,51 мкмоль, 8,07 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало 96. ЖХ-МС (m/z): 521,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,33 (д, $J = 5,52$ Гц, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,65 (с, 4H), 3,88 (шир. с, 3H), 3,99-4,17 (м, 2H), 5,26 (шир. с, 1H), 6,02-6,28 (м, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,38 (шир. д, $J = 8,53$ Гц, 3H), 7,76-8,16 (м, 3H).

Методика CR: синтез Соединения 97

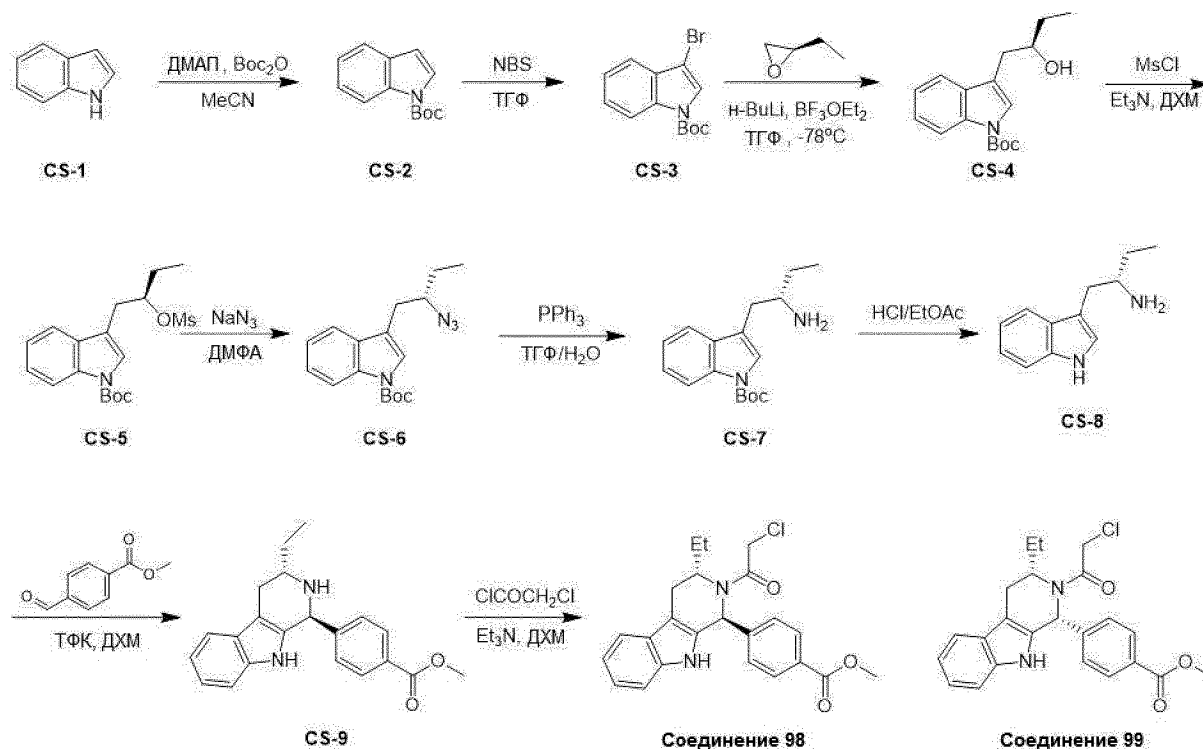


Получение соединения **CR-2**. К раствору **CR-1** (150 мг, 529,81 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) при 15 °С добавляли SOCl_2 (315,16 мг, 2,65 ммоль, 192,17 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 3 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Раствор концентрировали, разбавляли ДХМ (5 мл), а затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, что давало **CR-2**.

Получение соединения **CR-3**. К раствору **CR-2** (120 мг, 403,84 мкмоль, 1 экв.) и метил-4-формилбензоата (66,29 мг, 403,84 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) при 10 °С добавляли ТФК (23,02 мг, 201,92 мкмоль, 14,95 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали препаративной ТСХ, что давало **CR-3a** и **CR-3**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,97-3,07 (м, 1H), 3,18-3,25 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,97 (дд, $J = 10,92, 4,14$ Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 7,01 (т, $J = 7,78$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 7,53$ Гц, 1H), 7,46-7,52 (м, 4H), 8,07 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H).

Получение **97**. К раствору **CR-3** (19 мг, 42,86 мкмоль, 1 экв.) и Et_3N (13,01 мг, 128,58 мкмоль, 17,90 мкл, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (7,26 мг, 64,29 мкмоль, 5,11 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **97**. ЖХ-МС (m/z): 521,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,21-3,57 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,89 (шир. с, 3H), 3,98-4,15 (м, 1H), 5,23 (шир. с, 1H), 6,15 (шир. с, 1H), 7,01 (т, $J = 7,78$ Гц, 1H), 7,31 (шир. д, $J = 7,53$ Гц, 1H), 7,47 (шир. д, $J = 8,03$ Гц, 3H), 8,00 (шир. с, 2H).

Методика CS: синтез Соединения 98 и Соединения 98а



Получение соединения **CS-2**. К раствору **CS-1** (5 г, 42,68 ммоль, 1 экв.) и ДМАП (521,43 мг, 4,27 ммоль, 0,1 экв.) в MeCN (60 мл) медленно добавляли раствор Voc₂O (13,97 г, 64,02 ммоль, 14,71 мл, 1,5 экв.) в MeCN (5 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 18 ч в атмосфере N₂, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 4/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, а затем разбавляли ЭА (10 мл) и промывали 1 М HCl, раствором NaHCO₃, насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл x 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, что давало **CS-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,70 (с, 9H), 6,59 (д, J = 3,76 Гц, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,55-7,66 (м, 2H), 8,20 (шир. д, J = 7,78 Гц, 1H).

Получение **CS-3**. К раствору **CS-2** (11 г, 50,63 ммоль, 1 экв.) в THF (400 мл) одной порцией при 20 °С добавляли NBS (9,91 г, 55,69 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 18 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 0/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 100 % ПЭ), что давало **CS-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,68 (с, 11H), 7,30-7,42 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 8,16 (шир. д, J = 7,28 Гц, 1H).

Получение **CS-4**. К раствору **CS-3** (2 г, 6,75 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) по каплям при -78 °С добавляли n-BuLi (2,5 М, 2,97 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч. По каплям добавляли (2R)-2-этилоксиран (584,06 мг, 8,10 ммоль, 1,2 экв.) в THF (5 мл) с последующим добавлением по каплям BF₃·Et₂O (766,41 мг, 5,40 ммоль, 666,44 мкл, 0,8 экв.). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование ПЭ/EtOAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с

получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью флэш-колонки (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % ПЭ до 40 %), что давало **CS-4**.

5 Получение **CS-5**. К раствору **CS-4** (100 мг, 345,58 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли Et₃N (69,94 мг, 691,16 мкмоль, 96,20 мкл, 2 экв.), ДМАП (4,22 мг, 34,56 мкмоль, 0,1 экв.) и MsCl (79,17 мг, 691,16 мкмоль, 53,50 мкл, 2 экв.) при 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при 15 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало **CS-5**. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 Получение **CS-6**. К раствору **CS-5** (130 мг, 353,78 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaN₃ (92,00 мг, 1,42 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (40 мл) и экстрагировали МТБЭ (20 мл x 2). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало остаток. Этот продукт использовали на следующей стадии без

15 дополнительной очистки.

Получение **CS-7**. К раствору **CS-6** (110 мг, 349,89 мкмоль, 1 экв.) в H₂O (2 мл)/ТГФ (2 мл) добавляли PPh₃ (275,32 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 Получение **CS-8**. К **CS-7** (228 мг, 790,61 мкмоль, 1 экв.) из смеси **CS-7** и соответствующего (R)-изомера добавляли HCl (2 M, 6 мл, 15,18 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1,5 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь экстрагировали МТБЭ (15 мл x 3), и pH водного слоя доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO₃. Смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт.

25 Неочищенный продукт растворяли в ДХМ/EtOH (10/1, 30 мл), смесь фильтровали и промывали ДХМ (20 мл). Фильтрат концентрировали, что давало **CS-8**.

Получение **CS-9**. К раствору **CS-8** (80 мг, 424,93 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли метил-4-формилбензоат (69,76 мг, 424,93 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (24,23 мг, 212,46 мкмоль, 15,73 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 60 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС

30 и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 2). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1), что давало **CS-9** (транс) и **CS-9a** (цис).

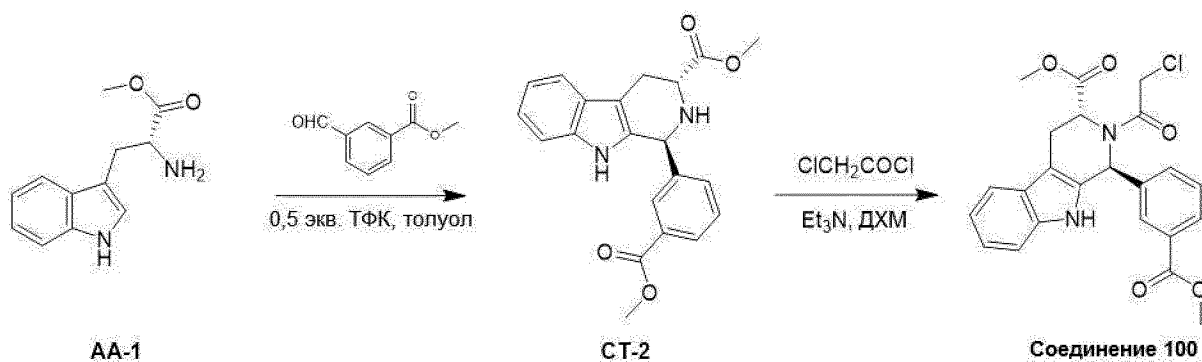
35 **CS-9** (транс): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96-7,91 (м, 2H), 7,89 (шир. с, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 3H), 7,12-7,07 (м, 2H), 5,23 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,50-2,44 (м, 1H), 1,49-1,46 (м, 2H), 0,89 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

CS-9a (цис): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96-7,94 (м, 2H), 7,46-7,39 (м, 4H), 7,06-7,03 (м, 3H), 5,20 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,01-3,00 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,53-2,49 (м, 1H), 1,63-1,59 (м, 2H), 1,01 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Получение **98**. К раствору **CS-9** (транс) (28 мг, 83,73 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) при 0 °С добавляли NaHCO_3 (70,34 мг, 837,29 мкмоль, 32,56 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (28,37 мг, 251,19 мкмоль, 19,98 мкл, 3 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при 15 °С в течение 12 часов, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 2). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1), что давало **98**. ЖХ-МС (m/z): 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,87-7,85 (м, 2H), 7,69 (шир. с, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,32-7,30 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 3H), 5,82 (с, 1H), 4,38-3,91 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,24-3,22 (м, 1H), 3,06-3,02 (м, 1H), 1,60-1,58 (м, 2H), 0,90 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Получение **98a**. К раствору **CS-9a** (цис) (40,00 мг, 119,61 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) при 0 °С добавляли NaHCO_3 (100,48 мг, 1,20 ммоль, 46,52 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (40,53 мг, 358,84 мкмоль, 28,54 мкл, 3 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при 15 °С в течение 12 ч. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 2). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который подвергали препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1), что давало **99**. ЖХ-МС (m/z): 622,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,99 (шир. с, 1H), 7,86-7,84 (м, 2H), 7,49-7,46 (м, 3H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,24-4,12 (м, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 1,46-1,41 (м, 2H), 0,51 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Методика СТ: синтез соединения 100



Получение соединения **CT-2**. К раствору **AA-1** (500 мг, 2,29 ммоль, 1 экв.) и метил-3-формилбензоата (376,08 мг, 2,29 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) при 20 °С добавляли ТФК (130,61 мг, 1,15 ммоль, 84,81 мкл, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 , ПЭ/ЭА = 3/1), что давало **CT-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,14-3,22 (м, 1H), 3,26-3,34 (м,

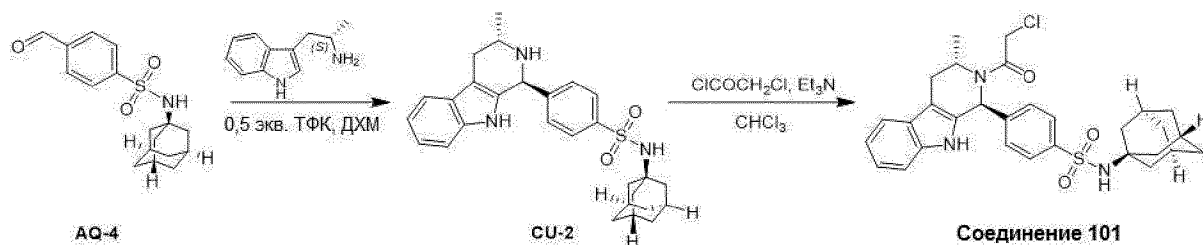
30

1Н), 3,72 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 4,00 (т, J = 5,77 Гц, 1Н), 5,49 (с, 1Н), 7,15 (квинд, J = 7,15, 7,15, 7,15, 7,15, 1,25 Гц, 2Н), 7,23 (с, 1Н), 7,38-7,44 (м, 1Н), 7,46-7,51 (м, 1Н), 7,53-7,59 (м, 2Н), 7,97-8,04 (м, 2Н).

Получение **100**. К раствору **СТ-2** (50 мг, 137,21 мкмоль, 1 экв.) и Et₃N (41,65 мг, 411,64 мкмоль, 57,30 мкл, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (23,25 мг, 205,82 мкмоль, 16,37 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ, что давало **100**. ЖХ-МС (m/z): 441,4[M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,64 (с, 3Н), 3,90 (шир. с, 3Н), 4,09 (шир. с, J = 19,83 Гц, 2Н), 5,19-5,48 (м, 1Н), 6,13 (шир. с, 1Н), 7,08-7,19 (м, 2Н), 7,35 (шир. с, 1Н), 7,54 (шир. с, J = 7,78 Гц, 2Н), 7,68-7,92 (м, 2Н), 8,06 (шир. с, 1Н).

Методика СУ: синтез Соединения 101



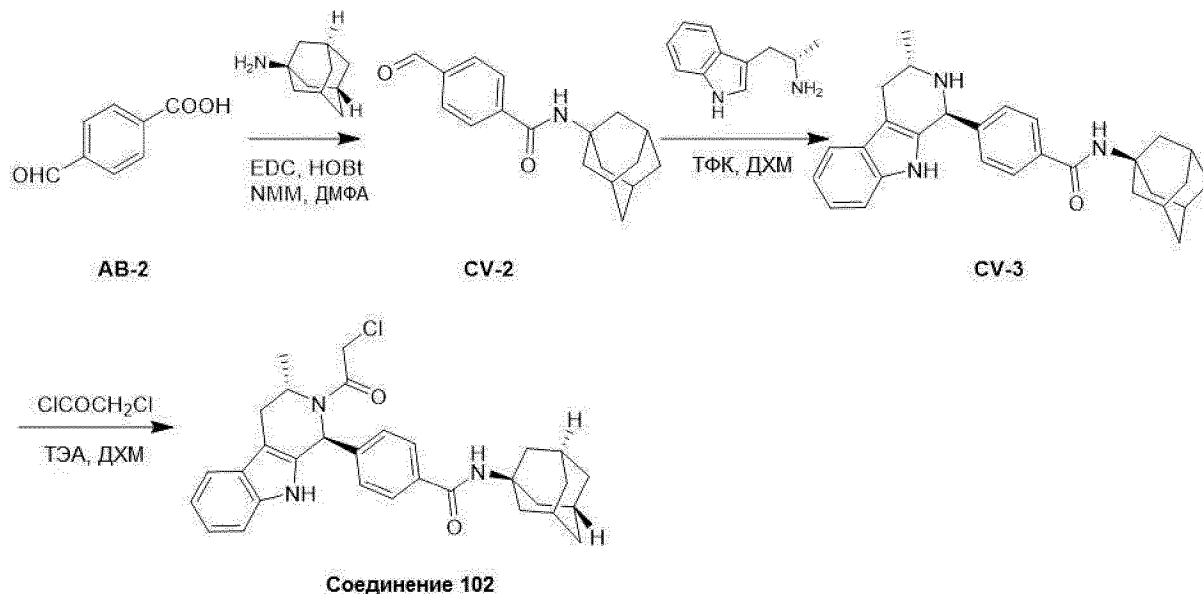
Получение соединения **CU-2**. К раствору **AQ-4** (155,82 мг, 487,83 мкмоль, 1 экв.) и (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (85 мг, 487,83 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (27,81 мг, 243,91 мкмоль, 18,06 мкл, 0,5 экв.). Смесь нагревали при 45 °С в течение 16 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:2) и ЖХ-МС показали, что исходное вещество не израсходовалось полностью. Поэтому реакционную смесь нагревали при 45 °С в течение еще 64 ч, в результате чего получали коричневую суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1: 1) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3).

Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 1:1), что давало **CU-2** и его цис-изомер. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,82 (м, 2Н), 7,70-7,50 (м, 2Н), 7,45-7,28 (м, 3Н), 7,24-7,07 (м, 3Н), 5,30 (д, J = 5,3 Гц, 1Н), 4,42 (м, 1Н), 3,57 (т, J = 8,2 Гц, 1Н), 3,37-3,12 (м, 2Н), 2,96 (м, 1Н), 1,84-1,74 (м, 5Н), 1,62-1,52 (м, 10Н), 1,25 (шир. с, 3Н).

Получение **101**. К раствору **CU-2** (10 мг, 21,02 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (8,51 мг, 84,10 мкмоль, 11,71 мкл, 4 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (4,75 мг, 42,05 мкмоль, 3,34 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали с получением остатка, который подвергали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В%: 65%-95%, 6,5 мин), что давало **101**. ЖХ-МС (m/z): 574,1 [M+Na]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,02 (шир. д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,70 (шир. д, J = 6,5 Гц, 2Н), 7,56 (шир. д, J = 7,4 Гц, 2Н), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,06-6,94 (м, 2Н), 6,00

(шир. с, 1H), 4,86-4,65 (м, 2H), 3,03-2,81 (м, 1H), 1,87 (шир. с, 3H), 1,67-1,62 (м, 6H), 1,24 (шир. с, 6H), 1,15 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

Методика CV: синтез Соединения 102



5 Получение соединения CV-2. К раствору AB-2 (500 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.), EDCI (702,29 мг, 3,66 ммоль, 1,1 экв.), NMM (842,16 мг, 8,33 ммоль, 915,39 мкл, 2,5 экв.), HOBT (450,02 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0 °С добавляли адамантан-1-амин (503,72 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч, что давало желтую суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор разбавляли МТБЭ (20 мл), промывали 1 н. HCl (15 мл), промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), а затем экстрагировали МТБЭ (10 мл x 5). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5:1), что давало CV-2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,08 (с, 1H), 7,97-7,84 (м, 4H), 5,83 (шир. с, 1H), 2,15 (с, 9H), 1,74 (шир. с, 6H), 1,58 (с, 1H).

10

15

Получение соединения CV-3. Раствор CV-2 (120 мг, 423,48 мкмоль, 1 экв.) и (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (73,79 мг, 423,48 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) перемешивали при 105 °С в течение 30 мин. К смеси добавляли AcOH (378,00 мг, 6,29 ммоль, 360,00 мкл, 14,86 экв.) и перемешивали при 105 °С в течение 15,5 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 2:3), что давало CV-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,72 (шир. с, 1H), 7,65 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,16 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 5,29 (м, 2H), 4,13 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,12 (с, 8H), 1,73 (м, 8H), 1,24 (м, 3H).

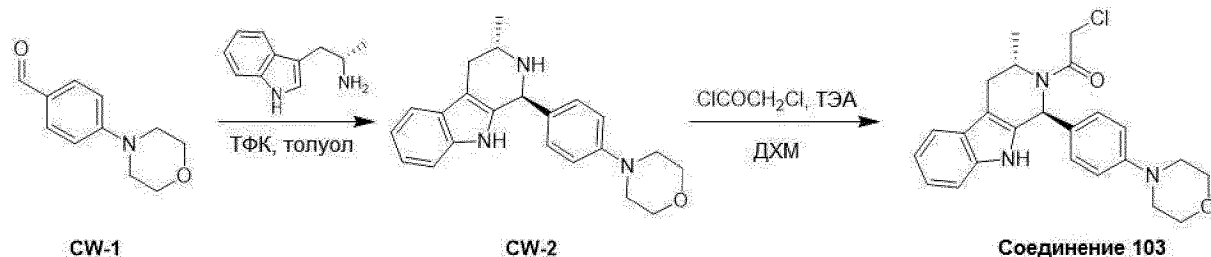
20

25

Получение 102. К раствору CV-3 (16 мг, 36,40 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (11,05 мг, 109,19 мкмоль, 15,20 мкл, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (12,33 мг,

109,19 мкмоль, 8,68 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 1:1), что давало **102**. ЖХ-МС (m/z): 557,6 [M+MeCN+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,99 (с, 1H), 7,62-7,48 (м, 3H), 7,32 (м, 2H), 7,24-7,07 (м, 3H), 5,92 (шир. с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 9H), 1,71 (шир. с, 6H), 1,35 (м, 3H).

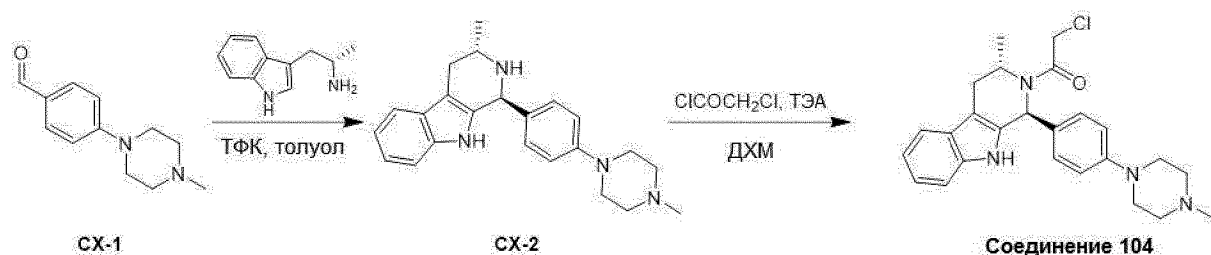
Методика CW: синтез Соединения 103



Получение соединения **CW-2**. Раствор **CW-1** (200 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) и (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (182,24 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) нагревали при 105 °С в течение 30 мин. К смеси добавляли AcOH (525,00 мг, 8,74 ммоль, 0,5 мл, 8,36 экв.) и перемешивали при 105 °С в течение 20 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ЭА:MeOH = 20:1) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ЭА:MeOH = 20:1), что давало **CW-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,68 (шир. с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,22-7,08 (м, 4H), 6,85 (м, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,86 (м, 4H), 3,39-3,24 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 4H), 2,97 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 1,27 (м, 3H).

Получение **103**. К раствору **CW-2** (90 мг, 259,03 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (52,42 мг, 518,06 мкмоль, 72,11 мкл, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (87,77 мг, 777,08 мкмоль, 61,81 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 1:2), что давало **103**. ЖХ-МС (m/z): 424,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,69 (с, 1H), 7,52 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 3H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,81 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 5,05-4,77 (м, 1H), 4,26-4,02 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,42-3,23 (м, 1H), 3,11 (м, 4H), 3,01-2,87 (м, 1H), 1,32 (м, 3H).

Методика CX: синтез Соединения 104 и Соединения 105



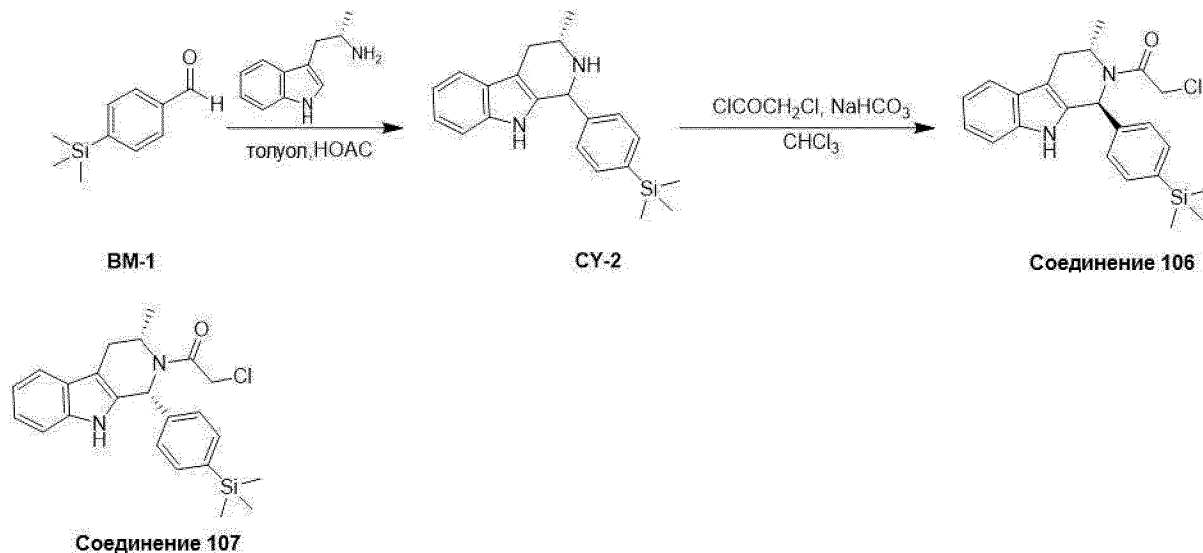
Получение соединения **CX-2**. К раствору (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (100 мг, 573,92 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли **CX-1** (117,23 мг, 573,92 мкмоль, 1 экв.), и смесь нагревали при 105 °С в течение 30 мин. Добавляли AcOH (525,00 мг, 8,74 ммоль, 0,5 мл, 15,23 экв.), и смесь нагревали до 105 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 5). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, что давало **CX-2**.

Получение **104**. К раствору **CX-2** (176 мг, 488,22 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (148,21 мг, 1,46 ммоль, 203,86 мкл, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (110,28 мг, 976,44 мкмоль, 77,66 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, что давало остаток, который затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS, 150 x 30, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1 % ТФК)-ACN]; В%: 28%-48%, 10 мин), что давало 2 продукта, один из которых представлял собой **104**, а другой – **105**.

Соединение 104: ЖХ-МС (m/z): 437,5 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,43 (м, 1H), 7,27 (м, 3H), 7,08-6,85 (м, 5H), 5,93 (шир. с, 1H), 4,86-4,58 (м, 2H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,27-3,01 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,82-2,82 (м, 1H), 2,76 (шир. с, 4H), 2,73-2,58 (м, 2H), 1,12 (м, 3H).

Соединение 105: ЖХ-МС (m/z): 437,5[M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,47 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,05-6,88 (м, 3H), 4,61 (м, 1H), 3,80 (шир. с, 2H), 3,20 - 3,06 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 2,73 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 2H), 0,98 (м, 3H).

Методика СУ: синтез Соединения 106 и Соединения 107



Получение соединения **CY-2**. К раствору **BM-1** (100 мг, 560,84 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (195,45 мг, 1,12 ммоль, 2 экв.) и HOAc (33,68 мг, 560,84 мкмоль, 32,08 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 2:1, SiO₂) показала наличие некоторого количества требуемого продукта. pH 8 устанавливали с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и

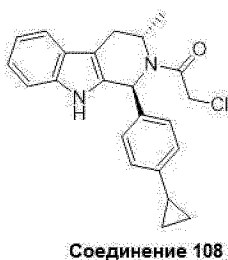
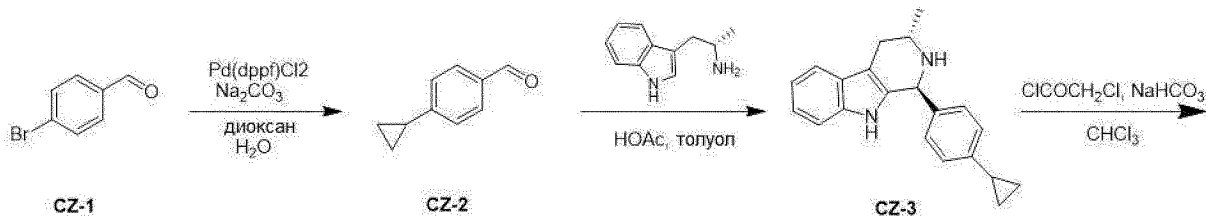
концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **СУ-2**.

Получение **106**. К раствору **СУ-2** (105 мг, 313,87 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли ДИЭА (645,65 мг, 5,00 ммоль, 870,15 мкл, 3 экв.) и НВТУ (1,01 г, 2,66 ммоль, 1,6 экв.) в **5** CHCl_3 (5 мл), а также NaHCO_3 (263,69 мг, 3,14 ммоль, 122,08 мкл, 10 экв.). К этой смеси добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (106,35 мг, 941,62 мкмоль, 74,89 мкл, 3 экв.) в ДХМ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного **10** продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), что давало **106** и **107**.

Соединение 106: ЖХ-МС (m/z): 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,21 (с, 9H), 0,88 (шир. д, J = 11,29 Гц, 2H), 1,32 (шир. д, J = 6,53 Гц, 3H), 2,96 (шир. д, J = 15,81 Гц, 1H), 3,34 (шир. с, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 5,93 (шир. с, 1H), 7,09-7,18 (м, 2H), 7,25 (шир. с, 1H), **15** 7,31 (шир. д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,43 (шир. д, J = 7,53 Гц, 2H), 7,52 (шир. д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,64 (шир. с, 1H).

Соединение 107: ЖХ-МС (m/z): 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 0,00 (с, 9H), 0,77 (д, J = 7,03 Гц, 3H), 2,43-2,55 (м, 1H), 2,84-2,95 (м, 1H), 4,33-4,46 (м, 3H), 6,61 (шир. с, 1H), 6,76-6,82 (м, 1H), 6,88 (т, J = 7,03 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 8,03, 3,51 Гц, 3H), 7,26 (шир. д, J = 5,52 **20** Гц, 3H).

Методика CZ: синтез Соединения 108



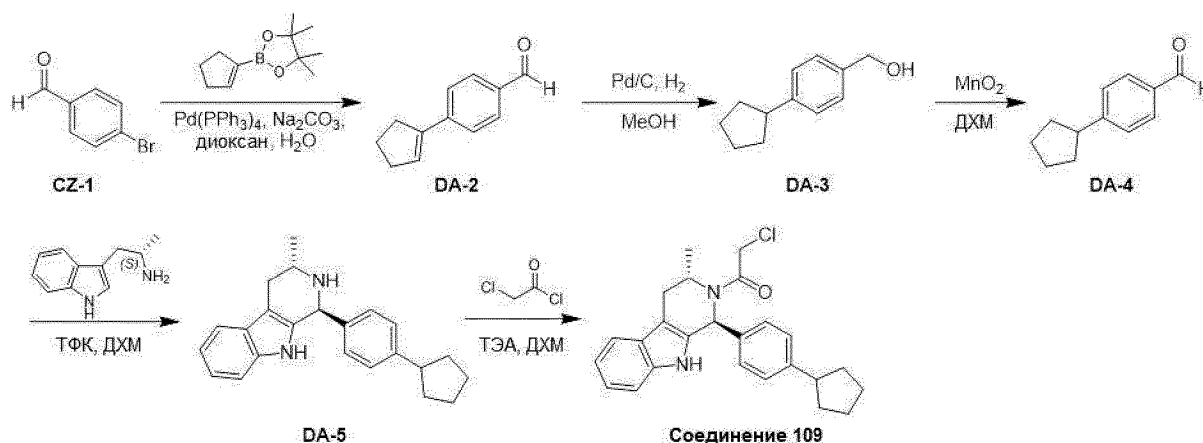
Получение соединения **CZ-2**. К раствору **CZ-1** (500 мг, 2,70 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл)/ H_2O (2 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (348,20 мг, 4,05 ммоль, 1,5 экв.), **25** Na_2CO_3 (859,29 мг, 8,11 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (197,74 мг, 270,24 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 , что давало черный раствор. ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колонки для флэш-

хроматографии (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = от 100 % до 10 %), что давало **CZ-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,79-0,86 (м, 2H), 1,08-1,15 (м, 2H), 1,94-2,02 (м, 1H), 7,21 (д, J = 8,28 Гц, 2H), 7,74-7,82 (м, 2H), 9,96 (с, 1H).

Получение **CZ-3**. К раствору **CZ-2** (100 мг, 684,06 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (143,03 мг, 820,87 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 мин. Затем добавляли НОАс (420,00 мг, 6,99 ммоль, 0,4 мл, 10,22 экв.), и смесь перемешивали при 105 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который затем очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:2), что давало **CZ-3** и **CZ-3а**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,57-0,63 (м, 2H), 0,89 (дд, J = 8,53, 1,76 Гц, 2H), 1,18 (с, 3H), 1,80 (тд, J = 8,78, 4,27 Гц, 1H), 2,48 (шир. дд, J = 15,56, 8,28 Гц, 1H), 2,87-2,94 (м, 1H), 3,25 (шир. с, 1H), 5,18 (с, 1H), 6,94 (д, J = 8,03 Гц, 2H), 7,02-7,11 (м, 4H), 7,47 (д, J = 7,28 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 1H).

Получение **Соединения 108**. К раствору **CZ-3** (23 мг, 76,06 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (3 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (63,89 мг, 760,55 мкмоль, 29,58 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (25,77 мг, 228,17 мкмоль, 18,15 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **108**. ЖХ-МС (m/z): 400,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 0,62 (шир. д, J = 4,63 Гц, 2H), 0,91 (шир. д, J = 6,88 Гц, 2H), 1,23-1,35 (м, 3H), 1,78-1,94 (м, 1H), 2,98 (дд, J = 15,51, 2,00 Гц, 1H), 3,40-3,54 (м, 1H), 3,78-4,75 (м, 2H), 5,99 (шир. с, 1H), 6,95-7,10 (м, 4H), 7,21-7,32 (м, 3H), 7,45 (д, J = 7,75 Гц, 1H).

25 Методика DA: синтез Соединения 109



Получение соединения **DA-2**. К раствору **CZ-1** (223,78 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) и 2-(циклопентен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (320 мг, 1,65 ммоль, 1,36 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (384,58 мг, 3,63 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (69,88 мг, 60,47 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали до 90 °С в течение 16 ч, что давало черную

суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1) показала, что **CZ-1** не израсходовался полностью. Реакционную смесь дополнительно нагревали при 90 °С в течение еще 6 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл × 5). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄,

5 фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10:1), что давало **DA-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,02-9,96 (м, 1H), 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,41 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 2H), 2,59 (м, 7,5 Гц, 2H), 2,06 (м, 2H).

Получение **DA-3**. К раствору **DA-2** (237 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли
10 Pd/C (46 мг, чистота 10 %) (влажность 50 %, 10 % Pd). Реакционную суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) при 10 °С в течение 3 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) и ВЭЖХ показали, что реакция завершилась. ЖХ-МС показала, что требуемый МС не обнаружен. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением **DA-3**.
15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,27-7,12 (м, 4H), 4,58 (шир. с, 2H), 3,01-2,83 (м, 1H), 1,99 (шир. с, 2H), 1,74 (шир. с, 2H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,57-1,33 (м, 4H).

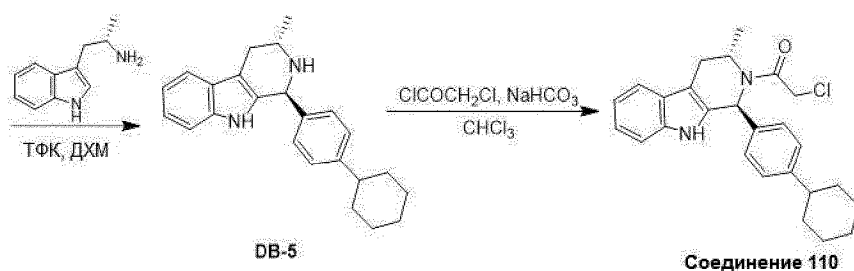
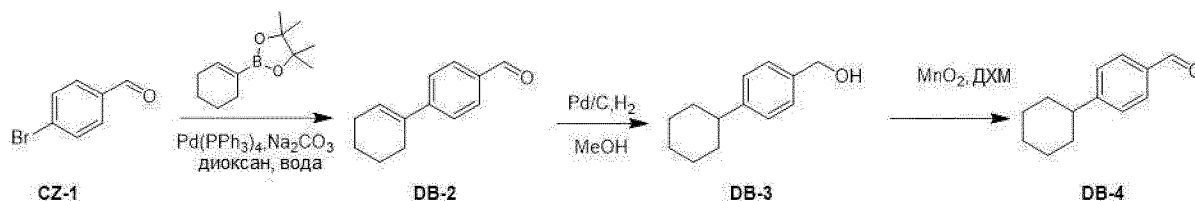
Получение **DA-4**. К суспензии MnO₂ (545,04 мг, 6,27 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли **DA-3** (221 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.). Смесь нагревали при 45 °С в течение 16 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь
20 фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением **DA-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,98 (с, 1H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 3,13-2,96 (м, 1H), 2,17-2,03 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,66-1,59 (м, 2H).

Получение **DA-5**. Готовили раствор **DA-4** (50 мг, 286,96 мкмоль, 1 экв.) и (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (50,00 мг, 286,96 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) в атмосфере N₂.
25 Смесь нагревали при 105 °С в течение 30 мин с последующим добавлением AcOH (210,00 мг, 3,50 ммоль, 200,00 мкл, 12,19 экв.). Смесь нагревали при 105 °С в течение 2 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:2) показали, что реакция завершилась. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ЭА (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 3:2), что давало **DA-5** и его цис-изомер. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,56 (шир. с, 1H), 7,47 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,15-7,03 (м, 6H), 5,22 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 2,02-1,86 (м, 2H), 1,75-1,46 (м, 8H), 1,28-1,09 (м, 3H).

Получение **109**. К раствору **DA-5** (17 мг, 51,44 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (15,62 мг, 154,33 мкмоль, 21,48 мкл, 3 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (17,43 мг, 154,33
35 мкмоль, 12,27 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 2:1), что давало **109**. ЖХ-МС (m/z): 407,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,66 (с, 1H), 7,52 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J =

8,5 Гц, 3H), 7,19-7,09 (м, 4H), 5,93 (с, 1H), 4,15 (м, 2H), 3,43-3,24 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 2H), 1,32 (м, 3H).

Методика DB: синтез Соединения 110



5 Получение **DB-2**. К раствору **CZ-1** (1 г, 5,40 ммоль, 1 экв.) и 2-(циклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,53 г, 7,35 ммоль, 1,58 мл, 1,36 экв.) в диоксане (50 мл) и H₂O (10 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,72 г, 16,21 ммоль, 3 экв.) и палладий: трифенилфосфан (312,28 мг, 270,24 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч, что давало желтую суспензию. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1, SiO₂) показала, что реакция

10 завершилась. К реакционной смеси добавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1), что давало **DB-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,58-1,78 (м, 5H), 2,15-2,40 (м, 5H), 6,22-6,27 (м, 1H), 7,46 (д, J = 8,38 Гц, 2H), 7,72-7,78 (м, 2H), 9,91 (с, 1H).

15 Получение **DB-3**. К раствору **DB-2** (246 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10 %) и перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере H₂, что давало черный раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через целит, и органические слои концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для

20 флэш-хроматографии (элюирование: петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1), что давало **DB-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,12-1,41 (м, 6H), 1,64-1,83 (м, 5H), 2,39-2,47 (м, 1H), 4,59 (д, J = 6,02 Гц, 2H), 7,12-7,17 (м, 2H), 7,21-7,25 (м, 2H).

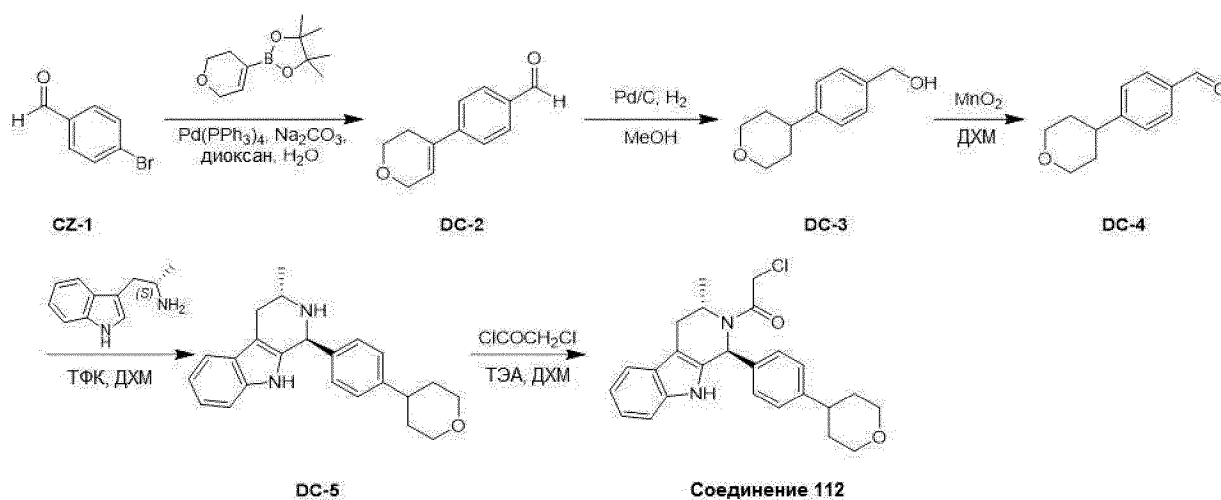
25 Получение **DB-4**. К раствору **DB-3** (136 мг, 714,73 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли MnO₂ (310,68 мг, 3,57 ммоль, 5 экв.), и смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч, что давало черный раствор. ТСХ (элюирование: петролейный эфир:этилацетат = 10:1, SiO₂) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через целит, органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало **DB-4**. Его использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,17-1,43 (м, 5H), 1,66-1,85 (м, 5H), 2,46-2,57 (м, 1H), 7,29 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J = 8,28$ Гц, 2H), 9,89 (с, 1H).

Получение **DB-5**. К раствору **DB-4** (125 мг, 663,96 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (138,83 мг, 796,75 мкмоль, 1,2 экв.) и НОАс (840,00 мг, 13,99 ммоль, 0,8 мл, 21,07 экв.). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 12 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05 % HCl)-ACN; V%: 35%-55%, 6,5 мин), что давало **DB-5**. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,23-1,50 (м, 5H), 1,52 (д, $J = 6,53$ Гц, 3H), 1,73-1,92 (м, 5H), 2,59 (шир. с, 1H), 2,93 (дд, $J = 15,81, 8,28$ Гц, 1H), 3,14-3,29 (м, 1H), 3,50 (с, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,18 (т, $J = 7,03$ Гц, 1H), 7,26-7,33 (м, 3H), 7,34-7,39 (м, 2H), 7,57 (д, $J = 7,78$ Гц, 1H).

Получение **110**. К раствору **DB-5** (24,7 мг, 71,70 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) при 0 °С добавляли NaHCO_3 (60,23 мг, 717,00 мкмоль, 27,89 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (24,29 мг, 215,10 мкмоль, 17,11 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **110**. ЖХ-МС (m/z): 443,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,17-1,32 (м, 8H), 1,60-1,78 (м, 5H), 2,36 (шир. с, 1H), 2,84-3,29 (м, 2H), 3,82-4,16 (м, 2H), 4,85 (шир. с, 1H), 5,86 (с, 1H), 7,01-7,10 (м, 4H), 7,13-7,18 (м, 3H), 7,44 (д, $J = 7,38$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 2H), 2,06-1,97 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 2H), 1,32 (м, 3H).

25 Методика DC: синтез Соединения 112



Получение **DC-2**. К раствору **CZ-1** (323,02 мг, 1,75 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (500 мг, 2,38 ммоль, 1,36 экв.), H_2O (2 мл), Na_2CO_3 (555,14 мг, 5,24 ммоль, 3 экв.) и палладий:трифенилфосфан

(100,87 мг, 87,29 мкмоль 0,05 экв.). Смесь нагревали при 90 °С в течение 40 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1) и ВЭЖХ показали, что реакция завершилась. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 5). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10:1), что давало **ДС-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,01 (с, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 6,32 (м, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 2,67-2,49 (м, 2H).

Получение **ДС-3**. К раствору **ДС-2** (280 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (28 мг, чистота 10 %) (влажность 50 %, 10 % Pd). Реакционную суспензию несколько раз дегазировали в вакууме, продували H₂, а затем перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 10 °С в течение 3 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали, что давало **ДС-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,26-7,22 (м, 2H), 4,68 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 2H), 3,58-3,49 (м, 2H), 2,81-2,73 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 4H).

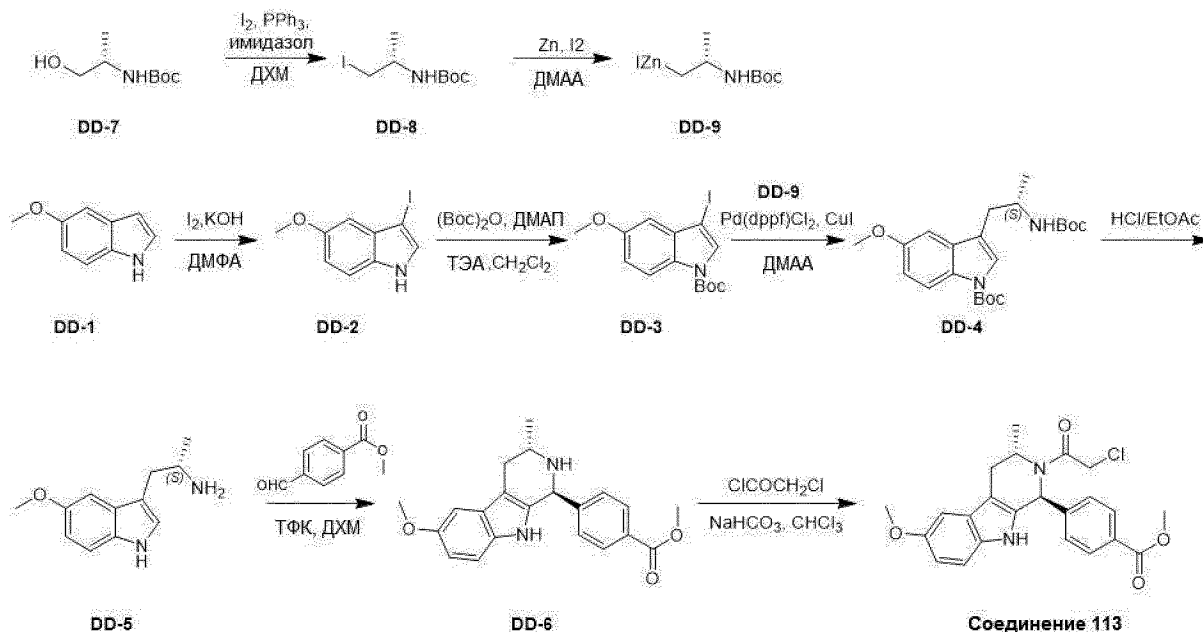
Получение **ДС-4**. К раствору **ДС-3** (114 мг, 592,97 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли MnO₂ (257,75 мг, 2,96 ммоль, 5 экв.). Смесь нагревали при 40 °С в течение 16 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали, что давало **ДС-4**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,99 (с, 1H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 5,31 (с, 1H), 4,11 (м, 2H), 3,55 (дт, J = 2,6, 11,5 Гц, 2H), 2,93-2,79 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 4H).

Получение **ДС-5**. К раствору **ДС-4** (110 мг, 578,22 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (100,75 мг, 578,22 мкмоль, 1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь нагревали при 105 °С в течение 30 мин и добавляли AcOH (315,00 мг, 5,25 ммоль, 300,00 мкл, 9,07 экв.). Смесь нагревали при 105 °С в течение 15,5 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (ПЭ:ЭА = 0:1) показали, что реакция завершилась. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ЭА (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 0:1), что давало 2 продукта, один из которых представлял собой **ДС-5**, а другой - транс-изомер. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,71-7,59 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,25-7,11 (м, 6H), 5,31-5,22 (м, 1H), 4,10-4,04 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,35-3,27 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,87-1,61 (м, 6H), 1,24 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Получение **112**. К раствору **ДС-5** (40 мг, 115,45 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (35,05 мг, 346,36 мкмоль, 48,21 мкл, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (39,12 мг, 346,36 мкмоль, 27,55 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, что давало коричневую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 1:2), что давало **112**. ЖХ-МС (m/z): 423,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,72 (шир. с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,28 (с, 1H),

7,27-7,24 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 4H), 5,94 (с, 1H), 5,03-4,76 (м, 1H), 4,25-3,97 (м, 4H), 3,49 (м, 2H), 3,41-3,19 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 4H), 1,32 (м, 3H).

Методика DD: синтез Соединения 113



5 Получение **DD-8**. К раствору PPh_3 (65,86 г, 251,11 ммоль, 2,2 экв.) в ДХМ (500 мл) добавляли I_2 (63,73 г, 251,11 ммоль, 50,58 мл, 2,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, затем по каплям добавляли имидазол (19,43 г, 285,35 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут. Добавляли **DD-7** (20 г, 114,14 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) по каплям при 0 °С, и смесь оставляли перемешиваться при 10 °С в

10 течение 12 ч, что давало желтую суспензию. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 5/1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ПЭ (500 мл), фильтровали, и фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = от 100 % до 20 %), что давало неочищенный **DD-8**. Полученный **DD-8** очищали растворением примесей в гексане (70 мл), что давало **DD-8**. 1H

15 ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,54 (шир. с, 1H), 3,54 (шир. с, 1H), 3,42 (шир. с, 1H), 3,33-3,29 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,22-1,21 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H).

Получение **DD-9**. Цинк (10 г) обрабатывали 1 н. водным раствором HCl (30 мл) при перемешивании в течение 10 мин, фильтровали и промывали последовательно водой (30 мл), EtOH (30 мл) и толуолом (30 мл), а затем сушили в вакууме, чтобы получить цинковый порошок

20 для следующей стадии.

Смесь активированного Zn (1,83 г, 28,06 ммоль, 4 экв.) и I_2 (89,02 мг, 350,73 мкмоль, 70,65 мкл, 0,05 экв.) в ДМАА (20 мл) перемешивали при 10 °С в течение 5 минут, а затем по каплям добавляли трет-бутил-N-[(1S)-2-йод-1-метилэтил]карбамат **DD-9** (2 г, 7,01 ммоль, 1 экв.) в ДМАА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 25 мин, что давало черную

25 суспензию. Реакционную смесь (0,233 моль/л) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение **DD-2**. К раствору 5-метокси-1Н-индола (5 г, 33,97 ммоль, 1 экв.) в ДМФА добавляли КОН (4,77 г, 84,93 ммоль, 2,5 экв.) и I₂ (8,62 г, 33,97 ммоль, 6,84 мл, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) при 15 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (ПЭ:ЭА = 4:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в лед и воду (400 мл), содержащую аммиак (0,5 %) и сульфит натрия (0,1 %-ый водный раствор), а затем экстрагировали МТБЭ (50 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, что давало **DD-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,54 (шир. с, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 6,85-6,75 (м, 2H), 3,81 (с, 3H).

Получение **DD-3**. К раствору **DD-2** (9,28 г, 33,98 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) при 0 °С добавляли (Вос)₂O (8,90 г, 40,78 ммоль, 9,37 мл, 1,2 экв.), ДМАП (415,18 мг, 3,40 ммоль, 0,1 экв.) и ТЭА (5,16 г, 50,98 ммоль, 7,10 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 16 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили H₂O (40 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл × 3). Смесь сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5:1), что давало **DD-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,01 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,67 (с, 9H).

Получение **DD-4**. К раствору **DD-3** (1,5 г, 4,02 ммоль, 1 экв.) в ДМАА (5 мл) добавляли CuI (76,55 мг, 401,95 мкмоль, 0,1 экв.), **DD-9** (2,40 г, 6,83 ммоль, 1,7 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (294,11 мг, 401,95 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч, что давало черную суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (40 мл × 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % ПЭ до 20 %), что давало **DD-4**.

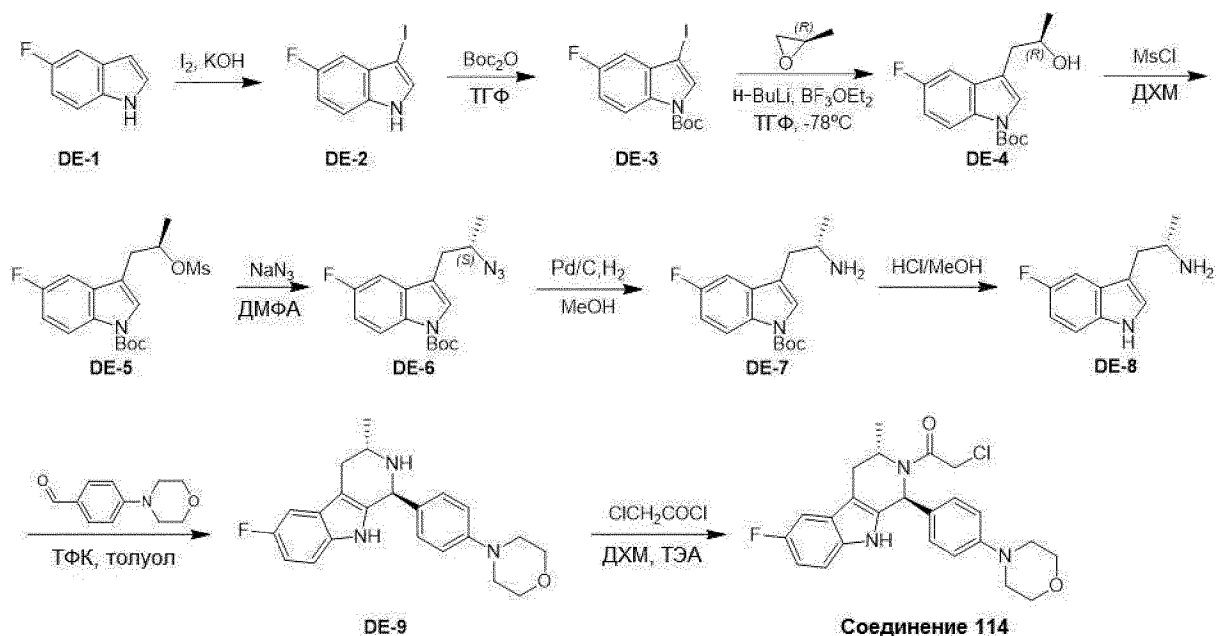
Получение **DD-5**. **DD-4** (300 мг, 741,66 мкмоль, 1 экв.) растворяли в HCl/MeOH (4 М, 10 мл, 53,93 экв.) и перемешивали при 10 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт растворяли в H₂O (20 мл) и экстрагировали МТБЭ (20 мл × 2). Водный слой доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO₃ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт растворяли в ДХМ/EtOH (30 мл, 5/1), фильтровали и промывали ДХМ (20 мл). Фильтрат концентрировали, что давало **DD-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (шир. с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,80-6,78 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,24-3,20 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,59-2,53 (м, 1H), 1,11-1,09 (д, J = 6,4 Гц, 3H).

Получение **DD-6**. К раствору **DD-5** (80 мг, 391,64 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли метил-4-формилбензоат (64,29 мг, 391,64 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (44,66 мг, 391,64 мкмоль, 29,00 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/2) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл × 3). Органические слои сушили

над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 1/2), что давало **DD-6** (транс) и **DD-6a** (цис).

Получение **113**. К раствору **DD-6** (18 мг, 51,37 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) добавляли NaHCO_3 (43,15 мг, 513,68 мкмоль, 19,98 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (17,41 мг, 154,11 мкмоль, 12,26 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 2/1), что давало **113**. ЖХ-МС (m/z): 448,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,87-7,85 (м, 2H), 7,69 (шир. с, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,32-7,30 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 3H), 5,82 (с, 1H), 4,38-3,91 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,24-3,22 (м, 1H), 3,06-3,02 (м, 1H), 1,60-1,58 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Методика DE: синтез Соединения 114



Получение соединения **DE-2**. К раствору **DE-1** (10 г, 74,00 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли KOH (10,38 г, 185,00 ммоль, 2,5 экв.), а затем по каплям добавляли I_2 (18,78 г, 74,00 ммоль, 14,91 мл, 1 экв.) в ДМФА (100 мл). Смесь перемешивали при 5 °С в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 5/1) показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь гасили H_2O (600 мл) и экстрагировали МТБЭ (200 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение **DE-3**. К раствору **DE-2** (19,32 г, 74,01 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (200 мл) добавляли Boc_2O (16,15 г, 74,01 ммоль, 17,00 мл, 1 экв.) и ДМАП (452,10 мг, 3,70 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 5 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (800 мл) и фильтровали. Продукт собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало **DE-3**. Продукт использовали на

следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,12$ (шир. с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 1,69 (с, 9H).

Получение **DE-4**. К раствору **DE-3** (9,3 г, 25,75 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 11,33 мл, 1,1 экв.) при -70°C . Смесь перемешивали при -70°C в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор (2R)-2-метилоксирана (1,79 г, 30,90 ммоль, 2,16 мл, 1,2 экв.) в ТГФ (5 мл) с последующим добавлением по каплям $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,92 г, 20,60 ммоль, 2,54 мл, 0,8 экв.). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч 50 мин, что давало желтую суспензию. ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показала, что реакция завершилась, но **DE-3** не был полностью израсходован. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/01 до 5:1), что давало **DE-4**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,08$ (шир. с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 2,86-2,70 (м, 2H), 1,67 (с, 9H), 1,31-1,29 (м, 3H).

Получение **DE-5**. К раствору **DE-4** (3 г, 10,23 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляли ТЭА (2,07 г, 20,45 ммоль, 2,85 мл, 2 экв.), ДМАП (124,94 мг, 1,02 ммоль, 0,1 экв.) и MsCl (2,34 г, 20,45 ммоль, 1,58 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало **DE-5**.

Получение **DE-6**. К раствору **DE-5** (4,23 г, 11,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли NaN_3 (1,48 г, 22,76 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и разбавляли H_2O (100 мл). Смесь экстрагировали МТБЭ (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10:1), что давало **DE-6**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,14$ -7,96 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 1H), 2,90-2,74 (м, 2H), 1,71-1,66 (м, 9H), 1,38-1,33 (м, 3H).

Получение **DE-7**. К раствору **DE-6** (2,9 г, 9,11 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (290 мг, чистота 10 %). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 при 10°C в течение 16 ч, что давало черную суспензию. ТСХ (ЭА: MeOH = 5:1) показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и концентрировали, что давало **DE-7**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,13$ -7,98 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,19 (м, 8,8 Гц, 1H), 7,03 (м, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,33-3,16 (м, 1H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 1,66 (с, 9H), 1,18 (м, 3H).

Получение соединения **DE-8**. **DE-7** (2,36 г, 8,07 ммоль, 1 экв.) растворяли в HCl/MeOH (4 М, 1,00 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что **DE-7** израсходован не полностью. Смесь дополнительно перемешивали при 10°C в течение 24 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Остаток гасили МТБЭ (30 мл), экстрагировали H_2O (30 мл x 3).

Объединенные водные слои концентрировали и доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO_3 (50 мл), а затем концентрировали, что давало остаток. Остаток промывали ДХМ (50 мл) и MeOH (5 мл), фильтровали, а затем концентрировали, что давало **DE-8**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,59$ (шир. с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 3,33-3,20 (м, 1H), 2,95-2,76 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 1,20-1,13 (м, 3H).

5

Получение **DE-9**. К раствору **DE-8** (100 мг, 520,20 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли 4-морфолинобензальдегид (99,48 мг, 520,20 мкмоль, 1 экв.). Смесь нагревали до 105 °С в течение 30 мин, а затем добавляли AcOH (315,00 мг, 5,25 ммоль, 0,3 мл, 10,08 экв.). Смесь нагревали до 105 °С в течение 15,5 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ЭА: $\text{MeOH} = 10:1$) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ЭА: $\text{MeOH} = 10:1$), что давало **DE-9**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,93$ -7,65 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 4H), 6,95-6,76 (м, 3H), 5,21 (шир. с, 1H), 3,85 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,41-3,26 (м, 1H), 3,20-3,07 (м, 4H), 3,01-2,74 (м, 1H), 2,62-2,46 (м, 1H), 1,27-1,23 (м, 3H).

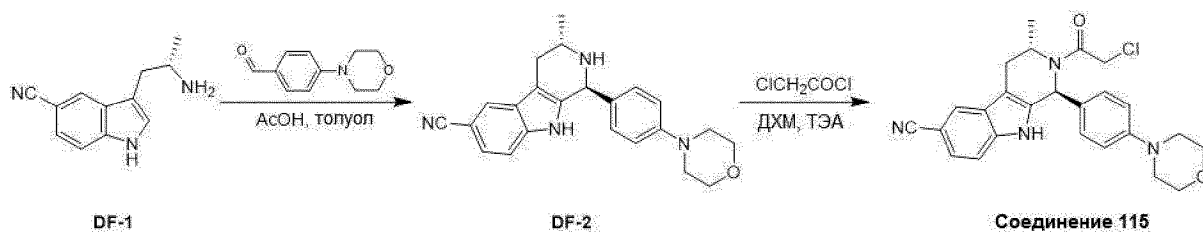
10

15

Получение **114**. К раствору **DE-9** (20 мг, 54,73 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (16,61 мг, 164,18 мкмоль, 22,85 мкл, 3 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (18,54 мг, 164,18 мкмоль, 13,06 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ПЭ:ЭА = 1:1), что давало **114**. ЖХ-МС (m/z): 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,64$ (с, 1H), 7,22 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,91-6,79 (м, 3H), 5,88 (с, 1H), 5,06-4,78 (м, 1H), 4,20-4,08 (м, 1H), 4,23-4,06 (м, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,36-3,22 (м, 1H), 3,12 (м, 4H), 2,87 (м, 1H), 1,31 (м, 3H).

20

Методика DF: синтез Соединения 115



25

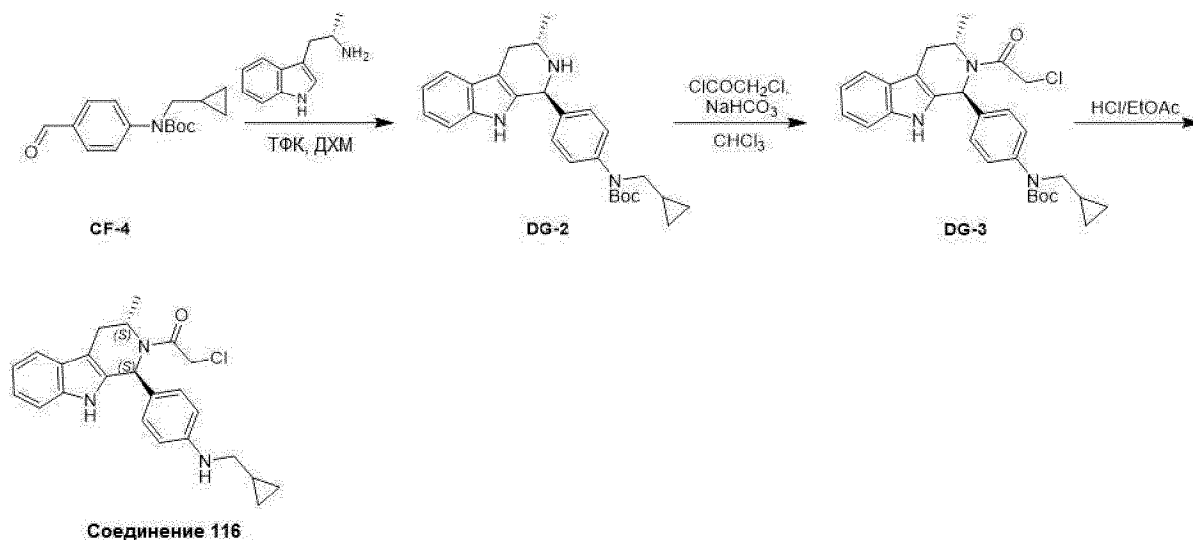
Получение **DF-2**. Раствор **DF-1** (250 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) и 4-морфолинобензальдегида (239,93 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при 105 °С в течение 30 мин. Добавляли AcOH (525,00 мг, 8,74 ммоль, 0,5 мл, 6,97 экв.), и смесь перемешивали при 105 °С в течение 15,5 ч, что давало коричневый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (ЭА: $\text{MeOH} = 10:1$) показали, что реакция завершилась. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , ЭА: $\text{MeOH} = 10:1$), что давало **DF-2**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 7,88$ (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,86 (м, 2H), 5,22 (шир.

30

с, 1H), 3,91-3,80 (м, 4H), 3,38-3,25 (м, 1H), 3,21-3,08 (м, 4H), 2,95 (м, 1H), 2,54 (шир. с, 1H), 1,27-1,24 (м, 3H).

Получение **115**. К раствору **DF-2** (17 мг, 45,64 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (13,86 мг, 136,93 мкмоль, 19,06 мкл, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (15,46 мг, 136,93 мкмоль, 10,89 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (ПЭ:ЭА = 0:1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 0:1), что давало **115**. ЖХ-МС (m/z): 449,1[M + H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,99 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 6,83 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 5,03-4,78 (м, 1H), 4,13 (м, 1H), 4,06-3,89 (м, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,34 (м, 1H), 3,12 (м, 4H), 3,01-2,87 (м, 1H), 1,31 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Методика DG: синтез Соединения 116



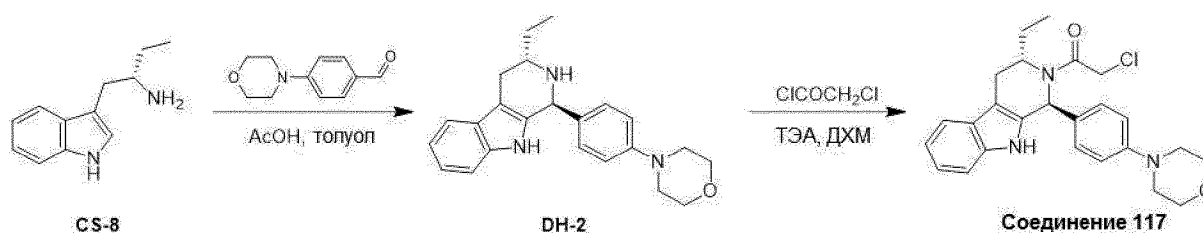
Получение **DG-2**. К раствору **CF-4** (300 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли (2S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (227,81 мг, 1,31 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 мин с последующим добавлением HOAc (32,71 мг, 544,78 мкмоль, 31,16 мкл, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат = 100 %), что давало **DG-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. -0,02-0,04 (м, 2H), 0,27-0,33 (м, 2H), 0,81-0,93 (м, 1H), 1,11 (шир. д, J = 6,27 Гц, 3H), 1,31 (с, 9H), 2,40 (шир. дд, J = 14,93, 8,91 Гц, 1H), 2,83 (шир. дд, J = 11,29 Гц, 1H), 3,18 (шир. с, 1H), 3,33 (д, J = 7,03 Гц, 2H), 5,10 (с, 1H), 6,96-7,07 (м, 7H), 7,15 (с, 1H), 7,41 (д, J = 7,53 Гц, 1H), 7,57 (шир. с, 1H).

Получение **DG-3**. К раствору **DG-2** (23 мг, 53,29 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (3 мл) добавляли NaHCO₃ (44,77 мг, 532,94 мкмоль, 20,73 мкл, 10 экв.). Добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (9,03 мг, 79,94 мкмоль, 6,36 мкл, 1,5 экв.) в CHCl₃ (1 мл) при 0 °С, и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь гасили H₂O (5 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), что давало **DG-3**.

Получение **116**. **DG-3** (13,8 мг, 27,16 мкмоль, 1 экв.) растворяли в HCl/EtOAc (4 M, 2 мл, 294,52 экв.), и смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч, что давало раствор розового цвета. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), что давало **116**. ЖХ-МС (m/z): 408,2 [M+H]⁺.

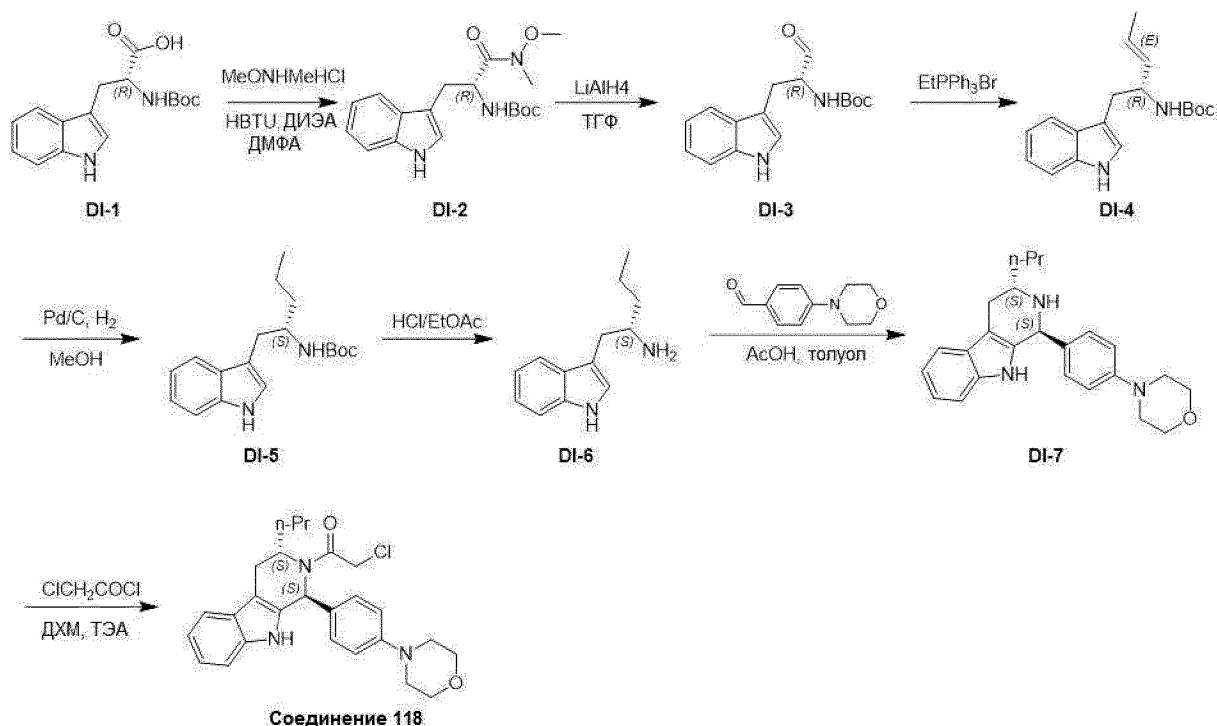
Методика DH: синтез Соединения 117



Получение **DH-2**. К раствору **CS-8** (100 мг, 531,16 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли 4-морфолинобензальдегид (101,57 мг, 531,16 мкмоль, 1 экв.), и смесь нагревали до 105 °C в течение 30 мин. Добавляли AcOH (31,90 мг, 531,16 мкмоль, 30,38 мкл, 1 экв.) и перемешивали при 105 °C в течение 15,5 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ (ЭА:MeOH = 20:1) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ЭА:MeOH = 20:1), что давало **DH-2**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,59 (шир. с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 4H), 6,77 (м, 2H), 5,10 (с, 1H), 3,78 (м, 4H), 3,12-3,03 (м, 4H), 3,02-2,87 (м, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,55-1,46 (м, 2H), 0,89 (м, 3H).

Получение **117**. К раствору **DH-2** (50 мг, 138,32 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) при 0 °C добавляли ТЭА (41,99 мг, 414,96 мкмоль, 57,76 мкл, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (46,87 мг, 414,96 мкмоль, 33,00 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °C в течение 2 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА = 1:1), что давало **117**. ЖХ-МС (m/z): 438 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,63 (шир. с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 3H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,81 (м, 2H), 5,86 (шир. с, 1H), 4,66-4,38 (м, 1H), 4,21-4,09 (м, 1H), 3,82 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,30-3,06 (м, 6H), 1,8-1,46 (м, 2H), 0,94 (м, 3H).

Методика DI: синтез Соединения 118



Получение соединения **DI-2**. К раствору **DI-1** (10 г, 32,86 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (150 мл) добавляли ДИЭА (12,74 г, 98,57 ммоль, 17,17 мл, 3 экв.) и HBTU (19,94 г, 52,57 ммоль, 1,6 экв.).

- 5 Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 5 мин с последующим добавлением $C_2H_7NO \cdot HCl$ (6,41 г, 65,72 ммоль, 2 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 16 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от 0 % до 50 % EtOAc в ПЭ), что давало **DI-2**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,40 (с, 9H), 2,80 (с, 1H), 3,14 (шир. с, 3H), 3,19-3,27 (м, 2H), 3,64 (шир. с, 3H), 4,96-5,30 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,33 (шир. д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,59 (шир. д, J = 7,53 Гц, 1H), 8,11 (шир. с, 1H).
- 10

- Получение **DI-3**. К раствору **DI-2** (9 г, 25,91 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) медленно добавляли $LiAlH_4$ (1,47 г, 38,86 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С в течение 0,5 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (элюирование: ПЭ/ЭА = 1/1) показала, что реакция завершилась. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от 0 % до 40 % EtOAc в ПЭ), что давало **DI-3**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,42-1,47 (м, 9H), 3,19-3,37 (м, 2H), 4,51 (шир. д, J = 6,27 Гц, 1H), 5,18 (шир. д, J = 4,52 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,11-7,17 (м, 1H), 7,21 (т, J = 7,15 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,60 (шир. д, J = 7,78 Гц, 1H), 8,29 (шир. с, 1H), 9,63 (с, 1H).
- 15

- Получение **DI-4**. К раствору этил(трифенил)фосфонийбромида (4,02 г, 10,82 ммоль, 1,2 экв.) по каплям добавляли $LiHMDS$ (1 М, 13,53 мл, 1,5 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 40 мин. Смесь охлаждали до -78 °С и добавляли **DI-3** (2,6 г, 9,02 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 3/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от 0 % до 50 % EtOAc в ПЭ), что давало **DI-4**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ
- 20

м.д. 1,42 (с, 9H), 1,58 (дд, J = 6,90, 1,63 Гц, 3H), 1,64 (д, J = 6,27 Гц, 1H), 2,91-3,01 (м, 2H), 4,39-4,60 (м, 1H), 4,74 (шир. с, 1H), 5,30 (ддд, J = 10,60, 8,85, 1,63 Гц, 1H), 5,45-5,57 (м, 1H), 7,02 (д, J = 2,01 Гц, 1H), 7,08-7,14 (м, 1H), 7,15-7,22 (м, 1H), 7,35 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 8,07 (шир. с, 1H).

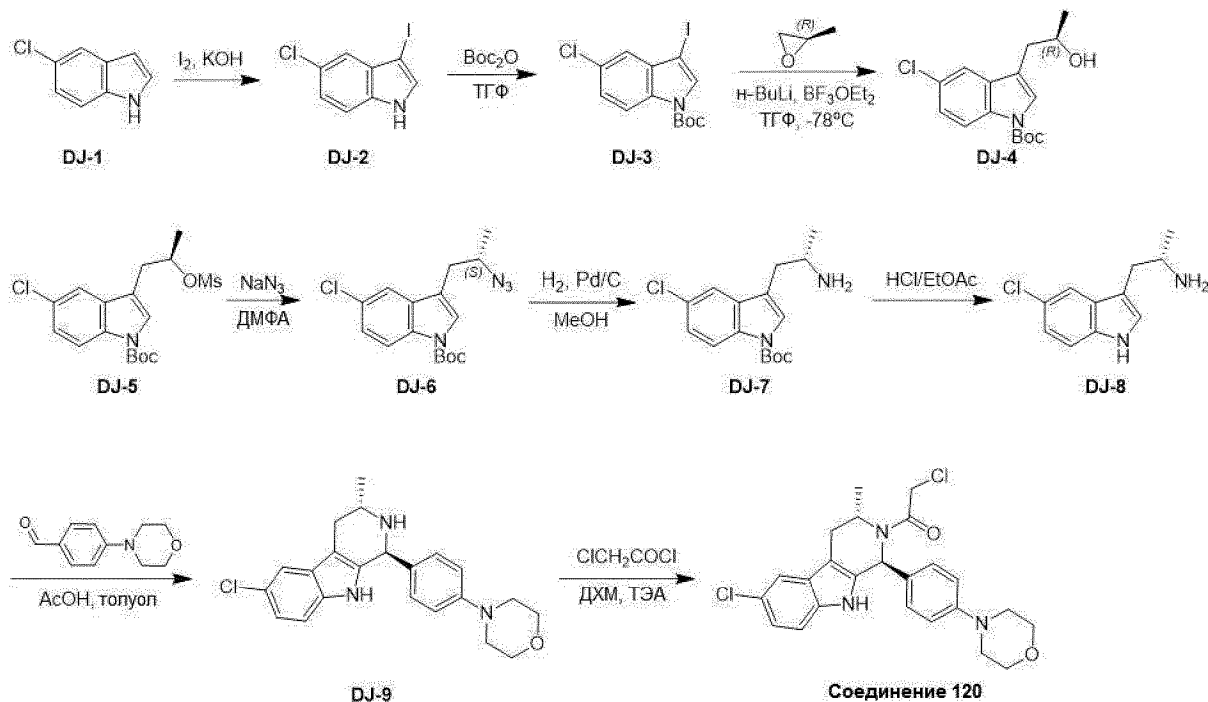
5 Получение **DI-5**. Раствор **DI-4** (300 мг, 998,69 мкмоль, 1 экв.) и Pd/C (50 мг, чистота 50 %) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при 10 °C в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ТСХ (погашен водой, элюирование: ПЭ/ЭА = 5/1) показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1), что давало **DI-5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,88 (т, J = 6,94 Гц, 3H), 1,28-1,38 (м, 4H), 1,42 (шир. с, 9H), 2,93 (шир. д, J = 4,88 Гц, 2H), 3,93 (шир. с, 1H), 4,38 (шир. с, J = 7,13 Гц, 1H), 7,02 (шир. с, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,19 (т, J = 7,13 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,00 Гц, 1H), 7,63 (шир. д, J = 7,75 Гц, 1H), 8,06 (шир. с, 1H).

10 Получение **DI-6**. **DI-5** (250 мг, 826,69 мкмоль, 1 экв.) растворяли в HCl/MeOH (4 M, 10 мл, 48,39 экв.) и перемешивали при 10 °C в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, что давало
15 неочищенный продукт. Неочищенный продукт доводили до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO₃ и концентрировали с получением остатка. Остаток промывали смесью ДХМ/EtOH (10/1, 20 мл), что давало **DI-6**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,01 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,67 (с, 9H).

20 Получение **DI-7**. К раствору **DI-6** (150 мг, 741,49 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли 4-морфолинобензальдегид (141,79 мг, 741,49 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (126,82 мг, 1,11 ммоль, 82,35 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч, что давало зеленый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии
25 (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % ПЭ до 50 %), что давало **DI-7**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66-7,42 (м, 3H), 7,10-7,02 (м, 4H), 6,78-6,76 (м, 2H), 5,09 (с, 1H), 3,79-3,76 (м, 4H), 3,10-2,85 (м, 6H), 2,46-2,44 (м, 1H), 1,46-1,41 (м, 2H), 1,34-1,28 (м, 2H), 0,82-0,76 (м, 3H).

30 Получение **118**. К раствору **DI-7** (70 мг, 186,42 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли NaHCO₃ (156,60 мг, 1,86 ммоль, 72,50 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (63,16 мг, 559,25 мкмоль, 44,48 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °C в течение 2 ч, что давало синюю суспензию. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии
35 (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % до 30 %), что давало **118**. ЖХ-МС (m/z): 474,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,45-7,43 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 3H), 7,05-7,01 (м, 2H), 6,99-6,90 (м, 2H), 6,01 (шир. с, 1H), 4,36-4,05 (м, 3H), 3,79-3,72 (м, 4H), 3,12-2,94 (м, 6H), 1,34-1,29 (м, 4H), 0,85-0,84 (м, 3H).

Методика DJ: синтез Соединения 120



Получение **DJ-2**. К раствору **DJ-1** (1 г, 6,60 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли KOH (925,27 мг, 16,49 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением по каплям I_2 (1,67 г, 6,60 ммоль, 1,33 мл, 1 экв.) в ДМФА (10 мл). Смесь перемешивали при $10^\circ C$ в течение 2 ч, что давало красно-коричневый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (60 мл) и экстрагировали МТБЭ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение **DJ-3**. К раствору **DJ-2** (1,83 г, 6,59 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (20 мл) добавляли Boc_2O (2,16 г, 9,89 ммоль, 2,27 мл, 1,5 экв.) и ДМАП (80,57 мг, 659,49 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при $10^\circ C$ в течение 12 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 5/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % до 20 %), что давало **DJ-3**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,08-8,06 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,32-7,31 (м, 1H), 1,67 (м, 9H).

Получение **DJ-4**. К раствору **DJ-3** (8 г, 21,19 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли $n-BuLi$ (2,5 М, 9,32 мл, 1,1 экв.) при $-78^\circ C$, и смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 0,5 ч. По каплям при $-78^\circ C$ добавляли (2R)-2-метилоксиран (1,48 г, 25,42 ммоль, 1,78 мл, 1,2 экв.) в ТГФ (10 мл) с последующим добавлением по каплям $BF_3 \cdot Et_2O$ (2,41 г, 16,95 ммоль, 2,09 мл, 0,8 экв.). Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 3/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4

и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % до 30 %), что давало **DJ-4**.

Получение **DJ-5**. К раствору **DJ-4** (3,8 г, 12,27 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли Et₃N (3,10 г, 30,67 ммоль, 4,27 мл, 2,5 экв.) и MsCl (1,55 г, 13,49 ммоль, 1,04 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 5 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. На ТСХ не наблюдалось новых пятен, а **DJ-4** не израсходовался полностью. Добавляли дополнительно 1,55 г MsCl, и смесь перемешивали при 5 °С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало **DJ-5**, который использовали без дополнительной очистки.

Получение **DJ-6**. К раствору **DJ-5** (4,76 г, 12,27 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли NaN₃ (1,20 г, 18,41 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (200 мл) и экстрагировали МТБЭ (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение **DJ-7**. К раствору **DJ-6** (4,11 г, 12,28 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл)/H₂O (10 мл) добавляли PPh₃ (4,83 г, 18,41 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: 100 % EtOAc) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3).

Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % до 100 % EtOAc), что давало **DJ-7**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (шир. с, 1H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,21-7,18 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,52-2,49 (м, 1H), 1,59 (м, 9H), 1,11-1,10 (м, 3H).

Получение **DJ-8**. **DJ-7** (2 г, 6,48 ммоль, 1 экв.) растворяли в HCl/MeOH (4 М, 30 мл, 18,53 экв.) и перемешивали при 10 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт растворяли в H₂O (20 мл) и экстрагировали МТБЭ (20 мл x 2). Водный слой доводили до pH 8 с помощью NaHCO₃, и смесь концентрировали с получением неочищенного продукта.

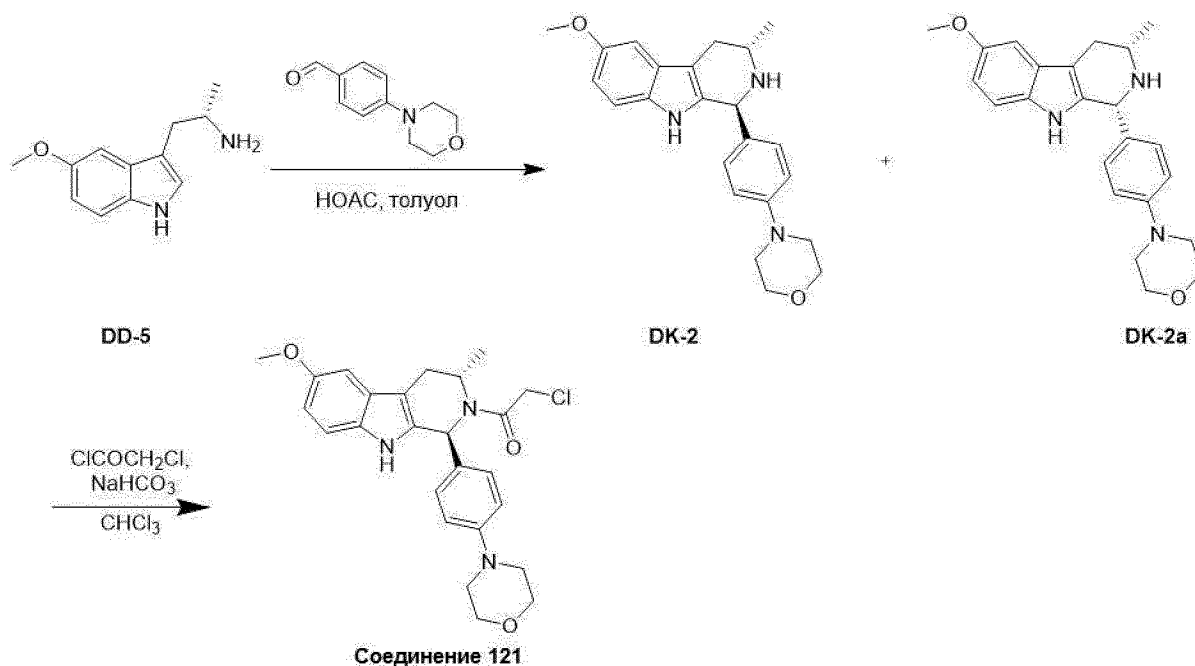
Продукт растворяли в ДХМ/EtOH (10/1, 30 мл), фильтровали и промывали ДХМ (30 мл). Фильтрат концентрировали, что давало **DJ-8**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,12 (шир. с, 1H), 7,50-7,49 (м, 2H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 2H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 1,16-1,10 (м, 3H).

Получение **DJ-9**. К раствору **DJ-8** (200 мг, 958,37 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли 4-морфолинобензальдегид (183,27 мг, 958,37 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (163,91 мг, 1,44 ммоль, 106,44 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 24 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: EtOAc = 100 %) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщ. HCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над

Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии (элюирование: ПЭ/EtOAc = от 100 % ПЭ до 50 %), что давало **DJ-9**.

Получение **120**. К раствору **DJ-9** (70 мг, 183,30 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли NaHCO₃ (153,98 мг, 1,83 ммоль, 71,29 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (62,11 мг, 549,89 мкмоль, 43,74 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 12 ч, что давало желтую суспензию. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 2). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1), что давало **120**. ЖХ-МС (m/z): 457,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,48 (с, 1H), 7,31-7,29 (м, 3H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,93-6,91 (м, 2H), 4,69 (шир. с, 1H), 4,50-4,44 (м, 2H), 3,85-3,81 (м, 4H), 3,19-3,13 (м, 5H), 2,83-2,79 (м, 1H), 1,17-1,13 (м, 3H).

Методика ДК: синтез Соединения 121

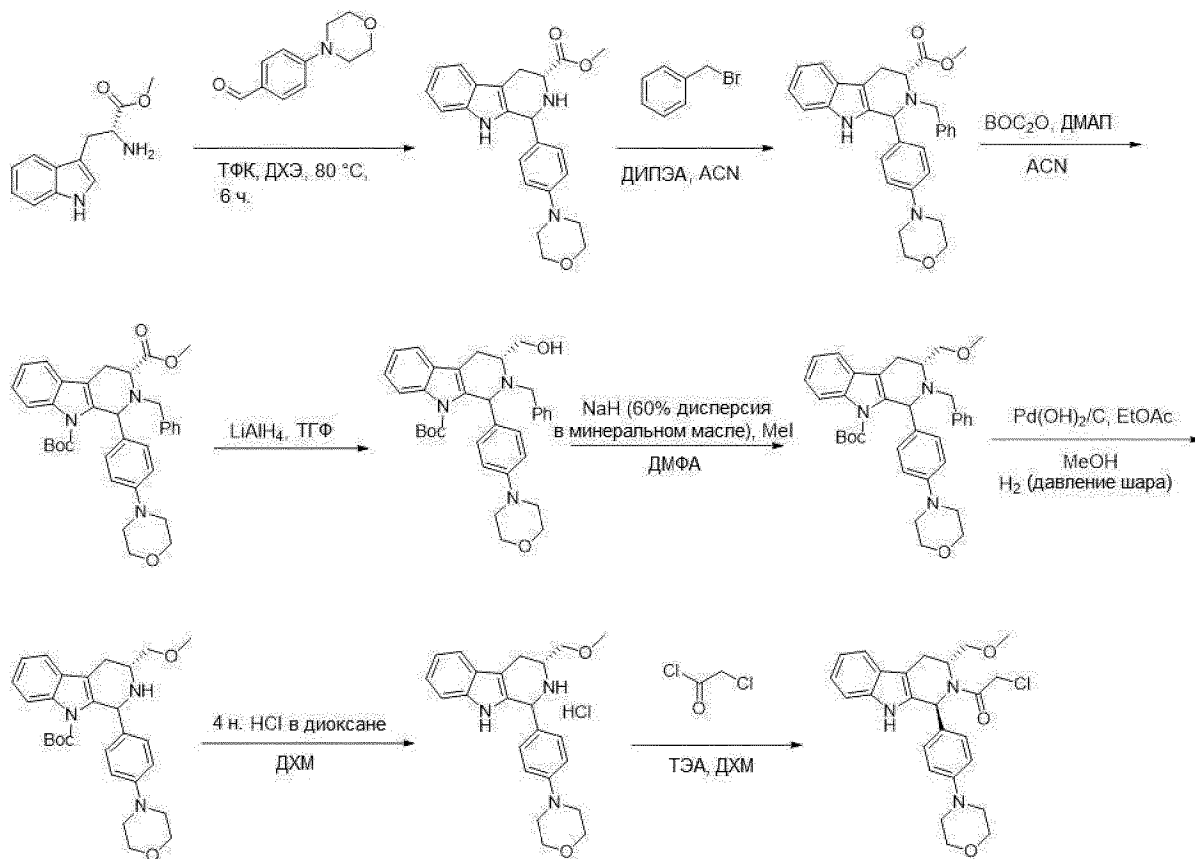


Получение **DK-2**. К раствору **DD-5** (110 мг, 538,51 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли 4-морфолинобензальдегид (102,98 мг, 538,51 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 мин, после чего добавляли HOAc (32,34 мг, 538,51 мкмоль, 30,80 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС показала, что было обнаружено некоторое количество требуемого продукта. Реакционную смесь доводили до pH 8 насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат: метанол = 10:1), что давало **DK-2** и **DK-2a**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27 (д, J = 6,27 Гц, 3H), 2,48 (шир. с, 1H), 2,77 (шир. д, J = 12,55 Гц, 1H), 3,07-3,11 (м, 4H), 3,21 (шир. с, 1H), 3,76-3,82 (м, 7H), 5,08 (шир. с, 1H), 6,71 (дд, J = 8,78, 2,51 Гц, 1H), 6,82

(д, J = 8,78 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 2,26 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,78 Гц, 1H), 7,16-7,18 (м, 1H), 7,21 (шир. с, 1H).

Получение **121**. К раствору **DK-2** (61 мг, 161,60 мкмоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) добавляли NaHCO_3 (135,75 мг, 1,62 ммоль, 62,85 мкл, 10 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (54,75 мг, 484,80 мкмоль, 38,56 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, что давало синий раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18, 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)- ACN]; В%: 30%-60%, 9,5 мин), что давало **121**. ЖХ-МС (m/z): 476,0 [M+Na]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,33 (д, J = 6,27 Гц, 3H), 2,91 (шир. д, J = 16,56 Гц, 1H), 3,13 (шир. с, 3H), 3,52 (д, J = 5,02 Гц, 5H), 3,84 (т, J = 4,64 Гц, 4H), 3,87 (с, 3H), 5,88 (с, 1H), 6,79-6,85 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,78 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,78 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H).

Методика DL: синтез Соединения 232



Соединение 232

15

(Метил-(3R)-1-(4-морфолинофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат): к раствору метил-D-триптофаната (1,0 г, 4,58 ммоль, 1 экв.) и 4-морфолинобензальдегида (0,96 г, 5,04 ммоль, 1 экв.) в ДХЭ (10 мл) медленно добавляли ТФК (0,7 мл, 9,16 ммоль, 2 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч, и ТСХ (70 % EtOAc в гексане) показала исчезновение исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, и

20

неочищенный продукт разбавляли EtOAc (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 0-60% EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-(3R)-1-(4-морфолинофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 392,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,02-3,09 (м, 1H), 3,09-3,17 (м, 4H), 3,33-3,36 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,83-3,85 (м, 5H), 3,97-3,98 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 6,86-6,92 (м, 2H), 7,13-7,16 (м, 5H), 7,51-7,53 (м, 2H).

Метил-(3R)-2-бензил-1-(4-морфолинофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору метил-(3R)-1-(4-морфолинофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (1,6 г, 4,09 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (16 мл) при комнатной температуре добавляли ДИПЭА (1,0 г, 8,06 ммоль, 2 экв.) и бензилбромид (0,9 г, 5,31 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 ч. ТСХ (20 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, используя 0-30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-(3R)-2-бензил-1-(4-морфолинофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 482,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,14-3,30 (м, 6H), 3,33-3,35 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,83-3,86 (м, 5H), 3,92 (шир. с, 1H), 5,38 (с, 1H), 6,87-7,02 (м, 2H), 7,05-7,06 (м, 2H), 7,08-7,11 (м, 2H), 7,18-7,28 (м, 5H), 7,32-7,34 (м, 2H), 7,49 (д, J = 7,6 Гц, 1H).

9-(трет-Бутил)-3-метил-(3R)-2-бензил-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-3,9-дикарбоксилат: к раствору метил-(3R)-2-бензил-1-(4-морфолинофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола-3-карбоксилата (2,0 г, 4,15 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли ДМАП (50 мг, 0,41 ммоль, 0,1 экв.) и ВОС₂О (1,17 г, 5,40 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ (20 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 0-15 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 9-(трет-бутил)-3-метил-(3R)-2-бензил-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-3,9-дикарбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 582,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,05 (с, 9H), 2,89-3,06 (м, 5H), 3,12-3,19 (м, 1H), 3,54-3,57 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,85-3,86 (м, 4H), 3,88-3,89 (м, 1H), 3,93-3,96 (м, 1H), 5,30 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,88 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,36-7,38 (м, 5H), 7,50-7,56 (м, 3H), 8,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H).

трет-Бутил-(3R)-2-бензил-3-(гидроксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-9-карбоксилат: к раствору 9-(трет-бутил)-3-метил-(3R)-2-бензил-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-3,9-дикарбоксилата (1,2 г, 2,06

ммоль, 1 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли 1М раствор LiAlH_4 в ТГФ (2,47 мл, 2,47 ммоль, 1,2 экв.) при $-40\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 4 ч при той же температуре. По истечении этого времени реакционной смеси давали перемешиваться при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 ч. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия (1,0 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$, и полученную твердую фазу удаляли фильтрованием. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 0-30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало трет-бутил-(3R)-2-бензил-3-(гидроксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-9-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,03 (с, 9H), 2,58-2,69 (м, 2H), 2,78 (шир. с, 1H), 3,05-3,06 (м, 4H), 3,32-3,37 (м, 1H), 3,40-3,43 (м, 1H), 3,63 (шир. с, 1H), 3,80-3,84 (м, 4H), 3,98-4,01 (м, 1H), 4,24-4,25 (м, 1H), 5,37 (с, 1H), 6,69-6,78 (м, 4H), 7,30-7,34 (м, 4H), 7,36-7,40 (м, 3H), 7,50 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H).

трет-Бутил-(3R)-2-бензил-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-9-карбоксилат: к раствору трет-бутил-(3R)-2-бензил-3-(гидроксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-9-карбоксилата (0,74 г, 1,33 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (7,0 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли 60%-ую дисперсию NaN в минеральном масле (0,21 г, 5,35 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Затем к указанной выше реакционной смеси при $0\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли метилиодид (0,94 г, 6,65 ммоль, 5,0 экв.). Наконец, эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили ледяной водой (5,0 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Затем продукт экстрагировали этилацетатом (35 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 0-40 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало трет-бутил-(3R)-2-бензил-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-9-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 568,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,02 (с, 9H), 3,27-3,29 (м, 4H), 3,39-3,48 (м, 4H), 3,51 (шир. с, 1H), 3,58-3,67 (м, 3H), 3,68-3,71 (м, 1H), 3,81 (шир. с, 4H), 3,96-4,02 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 6,71-6,75 (м, 2H), 6,83-6,85 (м, 2H), 7,32-7,34 (м, 5H), 7,47-7,51 (м, 2H), 7,53-7,59 (м, 1H), 8,31 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H).

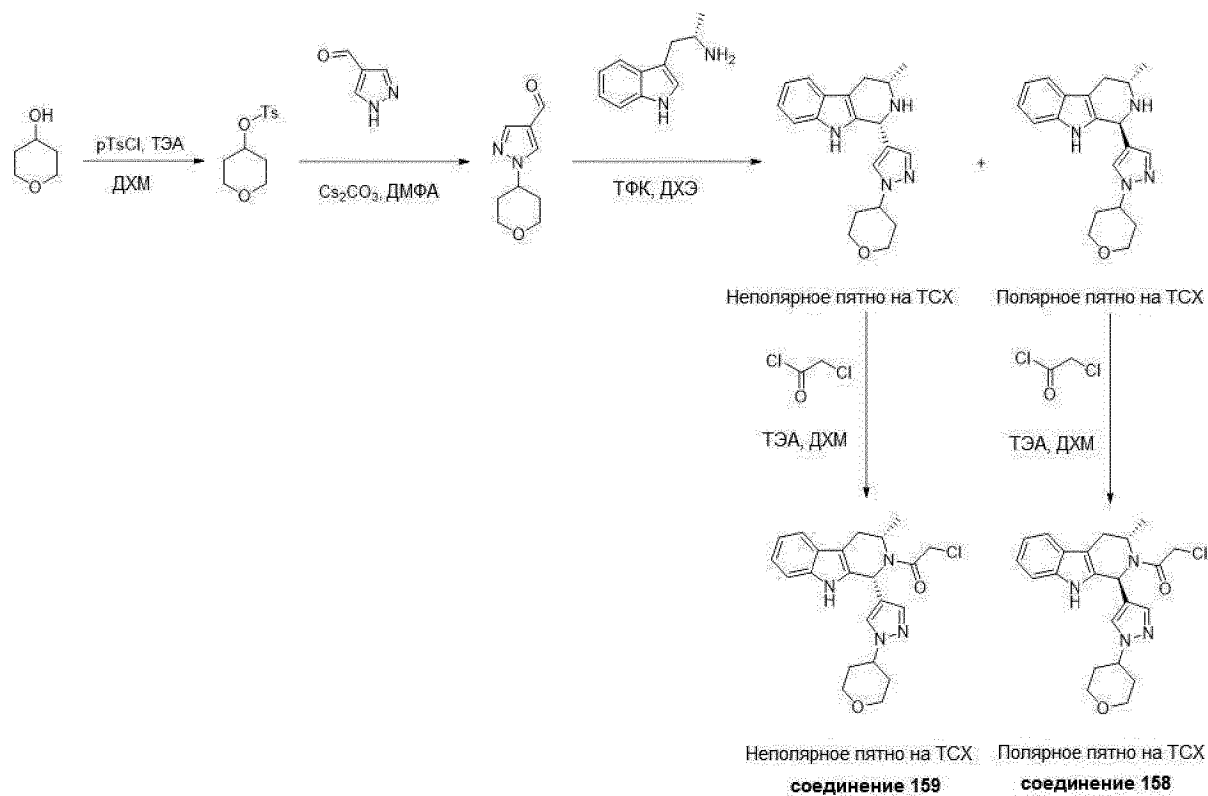
трет-Бутил-(3R)-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-9-карбоксилат: к раствору трет-бутил-(3R)-2-бензил-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индол-9-карбоксилата (0,425 г, 0,75 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (5 мл) и метаноле (5 мл) при перемешивании добавляли гидроксид палладия на угле (10 мг) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 5 ч. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась, затем смесь дегазировали азотом и фильтровали через слой целита, а

фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 0-30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало трет-бутил-(3R)-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиrido[3,4-b]индол-9-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z): 478,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,33 (с, 9H), 2,57-2,60 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 1H), 3,03-3,06 (м, 2H), 3,08-3,11 (м, 4H), 3,29 (с, 3H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,82-3,84 (м, 4H), 5,68 (с, 1H), 6,78 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,97 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,28-7,32 (м, 2H), 7,46 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H).

4-(4-((3R)-3-(Метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолина гидрохлорид: к раствору трет-бутил-(3R)-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,2,3,4-тетрагидро-9H-пиrido[3,4-b]индол-9-карбоксилата (0,125 г, 0,26 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС и ТСХ (70 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали с получением 4-(4-((3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолина гидрохлорида. ЖХ-МС (m/z): 378,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,87-2,93 (м, 1H), 3,09-3,11 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,52-3,54 (м, 3H), 3,64-3,70 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 6,95-7,02 (м, 3H), 7,08-7,19 (м, 3H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 9,09 (шир. с, 1H), 10,00 (шир. с, 1H), 10,94 (с, 1H).

2-Хлор-1-((1S,3R)-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиrido[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору 4-(4-((3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолина гидрохлорида (0,11 г, 0,46 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2,5 мл) при 0 °C добавляли триэтиламин (0,078 г, 0,78 ммоль, 3,0 экв.), а затем 2-хлорацетилхлорид (0,036 г, 0,31 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ (70 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 60 % EtOAc в н-гексане в качестве подвижной фазы, что давало 2-хлор-1-((1S,3R)-3-(метоксиметил)-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиrido[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. (Транс-изомер подтвержден экспериментом NOE). ЖХ-МС (m/z) = 454,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,06-3,10 (м, 5H), 3,26 (с, 3H), 3,37-3,48 (м, 3H), 3,80 (т, J = 4,6 Гц, 4H), 4,02 (шир. с, 1H), 4,50 (шир. с, 1H), 4,79 (шир. с, 1H), 5,81 (с, 1H), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,21-7,23 (м, 3H), 7,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H).

Методика DM: синтез Соединения 158 и 159



Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфонат: к раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (0,5 г, 4,90 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (0,74 г, 7,35 ммоль, 1,5 экв.), а затем 4-метилбензолсульфонилхлорид (1,0 г, 5,39 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 0-30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфонат. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,70-1,79 (м, 2Н), 1,83-1,87 (м, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 3,43-3,49 (м, 2Н), 3,83-3,89 (м, 2Н), 4,66-4,72 (м, 1Н), 7,33 (д, *J* = 8,0 Гц, 2Н), 7,80 (д, *J* = 8,4 Гц, 2Н).

1-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид: к раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфоната (0,6 г, 2,34 ммоль, 1 экв.) и 1Н-пиразол-4-карбальдегида (0,225 г, 2,34 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляли Cs₂CO₃ (0,83 г, 2,57 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. ТСХ (70 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (3 × 25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что

давало неочищенный продукт. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 0-50 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид. ЖХ-МС (m/z) = 181 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,03-2,15 (м, 4H), 3,54 (т, $J = 11,6$ Гц, 2H), 4,10-4,13 (м, 2H), 4,35-4,41 (м, 1H), 7,98 (с, 2H), 9,86 (с, 1H).

(3S)-3-Метил-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,24 г, 1,38 ммоль, 1 экв.) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (0,26 г, 1,45 ммоль, 1,05 экв.) в ДХЭ (5,0 мл) медленно добавляли ТФК (0,3 г, 2,76 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ (70 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем полученный неочищенный продукт разбавляли EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 0-60 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-(3R)-1-(4-морфолинофенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. Примечание: неполярные и полярные пятна были собраны отдельно и отдельно взяты для следующей стадии.

ЖХ-МС (m/z) = 337,2 $[M+H]^+$

Для неполярного пятна: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,25-1,26 (м, 3H), 1,98-2,08 (м, 4H), 2,47-2,55 (м, 1H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,23-3,26 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 2H), 4,02-4,14 (м, 2H), 4,21-4,33 (м, 1H), 5,26 (с, 1H), 7,08-7,18 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,71 (с, 1H). Протон NH не наблюдался в 1H ЯМР. Эксперимент NOE: установлен цис-изомер.

Для полярного пятна: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,26 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,95-2,04 (м, 4H), 2,45-2,51 (м, 1H), 2,84-2,90 (м, 1H), 3,25 (шир. с, 1H), 3,49 (т, $J = 10,6$ Гц, 2H), 4,06 (д, $J = 10,8$ Гц, 2H), 4,21-4,29 (м, 1H), 5,27 (с, 1H), 7,09-7,16 (м, 2H), 7,25-7,28 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H). Протон NH не наблюдался в 1H ЯМР. Эксперимент NOE: установлен транс-изомер.

Получение соединения **159**.

2-Хлор-1-((3S)-3-метил-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору (3S)-3-метил-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (0,18 г, 0,53 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (0,133 г, 1,32 ммоль, 2,5 экв.), а затем 2-хлорацетилхлорид (0,079 г, 0,69 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,0 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 70 % EtOAc в н-гексане в качестве подвижной фазы, что давало 2-хлор-1-((3S)-3-метил-1-(1-(тетрагидро-2Н-

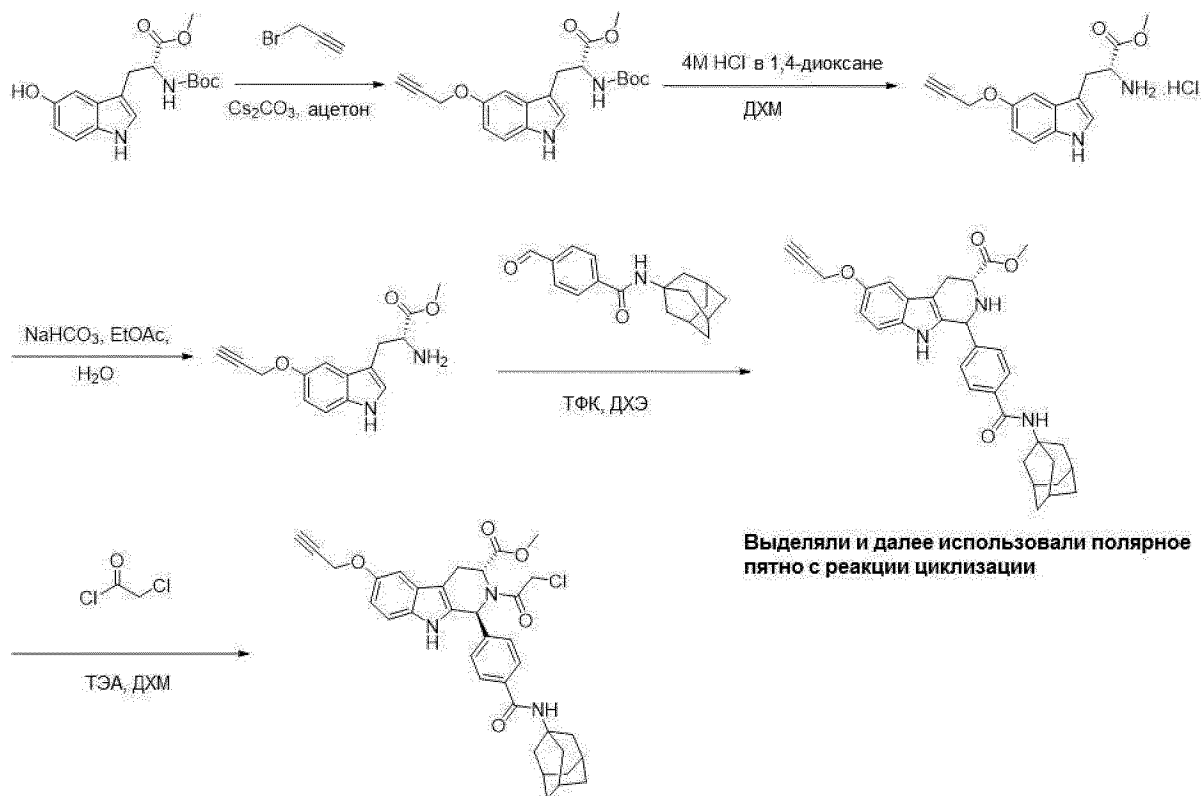
5 (m/z) = 413,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,25 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,02-2,09 (м, 4H), 2,83-2,87 (м, 1H), 3,14-3,17 (м, 1H), 3,50-3,52 (м, 2H), 4,06-4,08 (м, 2H), 4,20-4,24 (м, 3H), 4,55 (шир. с, 1H), 6,63 (с, 1H), 7,15-7,16 (м, 2H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,52 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,93 (с, 1H).

Получение соединения **158**.

10 2-Хлор-1-((3S)-3-метил-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору (3S)-3-метил-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (0,17 г, 0,50 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтиламин (0,126 г, 1,25 ммоль, 2,5 экв.) при 0 °С, затем 2-хлорацетилхлорид (0,074 г, 0,65 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,0 ч в атмосфере N₂. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

20 Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 70 % EtOAc в н-гексане в качестве подвижной фазы, что давало 2-хлор-1-((3S)-3-метил-1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 413,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,29 (с, 3H), 1,99 (м, 4H), 2,93-2,96 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,40-3,52 (м, 2H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14-4,24 (м, 3H), 4,51 (шир. с, 1H), 6,18 (с, 1H), 7,14-7,19 (м, 3H), 7,31-7,33 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,53 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H).

Методика DN: синтез Соединения 211



211

Метил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноат: к раствору метил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)пропаноата (0,31 г, 0,93 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (10 мл) при 0 °С добавляли карбонат цезия (0,33 г, 1,02 ммоль, 1,1 экв.), а затем 3-бромпроп-1-ин (0,08 мл, 1,02 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После израсходования исходного вещества (ТСХ, 40 % EtOAc в гексане) твердую фазу удаляли фильтрованием через слой целита; фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя EtOAc/гексан в качестве элюента, чтобы получить метил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноат. ЖХ-МС (m/z) = 273,1 $[M+H]^+-100$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,29 (с, 9H), 2,89-3,04 (м, 2H), 3,48 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 4,16 (шир. с, 1H), 4,72 (с, 2H), 6,74 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 16$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 10,71 (с, 1H).

Метил-(R)-2-амино-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил) пропаноата гидрохлорид: к раствору метил-(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноата (0,3 г, 0,81 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показали, что реакция завершилась. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали, что давало метил-(R)-2-амино-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноата гидрохлорид. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 3,21 (д, $J =$

6,0 Гц, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 4,23 (шир. с, 1H), 4,74 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,18-7,19 (м, 1H), 7,26 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,46 (шир. с, 3H), 10,95 (с, 1H).

Метил-(R)-2-амино-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноат: к раствору метил-(R)-2-амино-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноата гидрохлорида (0,17 г, 0,55 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (30 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре добавляли NaHCO₃ (0,23 г, 2,75 ммоль, 5 экв.), и перемешивали эту реакционную массу в течение 30 мин. Затем органический слой отделяли, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить метил-(R)-2-амино-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноат. ЖХ-МС (m/z) = 273,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,51 (с, 1H), 3,00-3,06 (м, 1H), 3,22-3,27 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,82-3,86 (м, 1H), 4,73 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H). Протоны NH₂ не наблюдались в ¹H ЯМР.

Метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-6-(проп-2-ин-1-илокси)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору метил-(R)-2-амино-3-(5-(проп-2-ин-1-илокси)-1H-индол-3-ил)пропаноата (130 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) и N-((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)-4-формилбензамида (149 мг, 0,52 ммоль, 1,1 экв.) в ДХЭ (3,0 мл) при 0 °С медленно добавляли ТФК (107 мг, 0,94 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем полученный неочищенный продукт разбавляли EtOAc (25 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 7 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 0-5 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-6-(проп-2-ин-1-илокси)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат [полярное пятно на ТСХ - транс-изомер]), а неполярное пятно на ТСХ, т.е. цис-изомер, также отдельно выделяли. ЖХ-МС (m/z) = 538,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,71 (с, 6H), 2,10 (с, 9H), 2,52 (с, 1H), 3,09-3,14 (м, 1H), 3,48-3,53 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,95 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 5,43 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,09-7,16 (м, 2H), 7,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H). Протон NH не наблюдался в ¹H ЯМР.

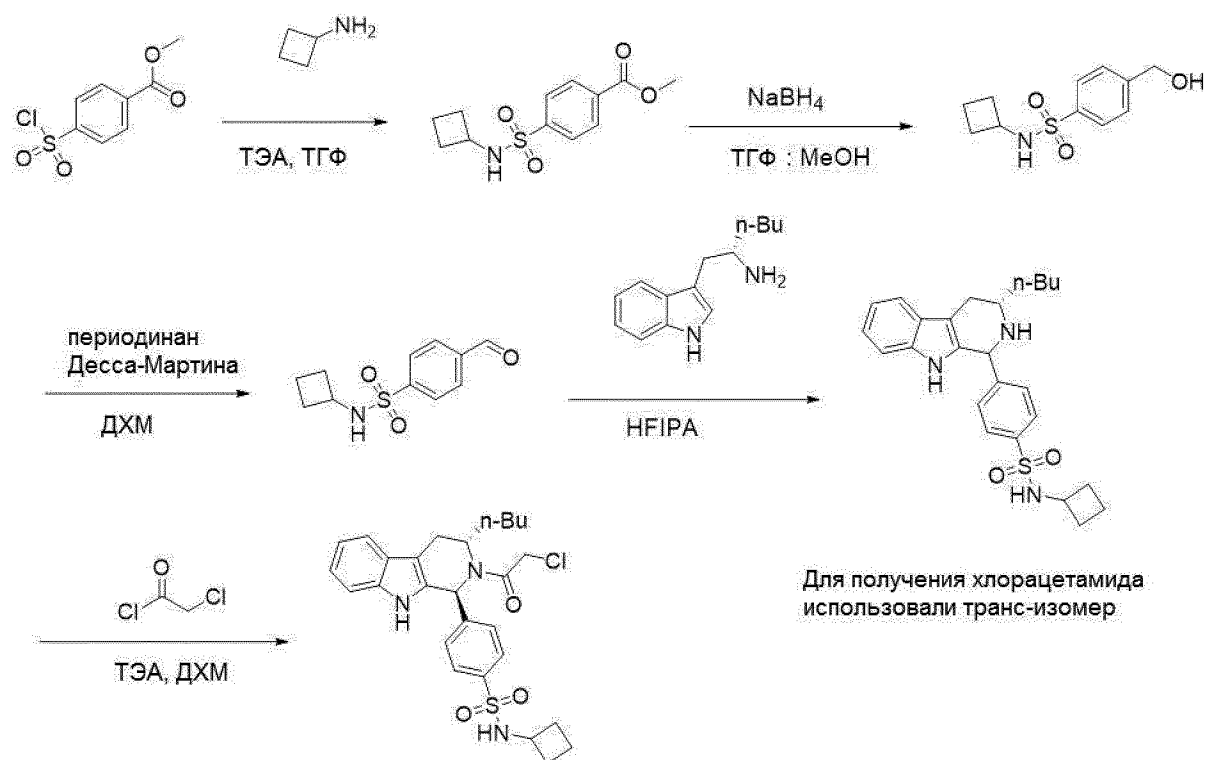
Получение соединения **211**.

Метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2-(2-хлорацетил)-6-(проп-2-ин-1-илокси)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-6-(проп-2-ин-1-илокси)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (90 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2,0 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (44 мг, 0,4 ммоль, 2,5 экв.), а затем 2-хлорацетилхлорид (24 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,0 ч в атмосфере N₂. ТСХ (45 % EtOAc

в гексане) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сначала очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием EtOAc в гексане в качестве подвижной фазы, что давало соединение **211**. ЖХ-МС (m/z) = 614,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) записано при 70 °С δ м.д. 1,64 (с, 6H), 2,03 (с, 9H), 3,19-3,28 (м, 2H), 3,40-3,44 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 4,20-4,25 (м, 1H), 4,54 (д, $J = 14$ Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 5,20 (шир. с, 1H), 6,12 (шир. с, 1H), 6,72 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,13-7,15 (м, 2H), 7,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 10,61 (с, 1H).

10

Методика ДО: синтез Соединения 152



Метил-4-(N-циклобутилсульфамоил)бензоат: к раствору циклобутанамина (0,303 г, 4,26 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) при перемешивании добавляли при 0 °С триэтиламин (1,78 мл, 12,78 ммоль, 3,0 экв.), а затем метил-4-(хлорсульфонил)бензоат (1,0 г, 4,26 ммоль, 1,0 экв.).

15 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (50 % EtOAc в н-гексане) показала, что реакция завершилась. После израсходования исходного вещества растворитель выпаривали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: гексан/ EtOAc = 50:50), что давало метил-4-(N-циклобутилсульфамоил)бензоат. ЖХ-МС (m/z) = 268,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,56-1,67 (м, 2H), 1,71-1,78 (м, 2H), 2,13-2,15 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,80-3,88 (м, 1H), 4,65 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H).

N-циклобутил-4-(гидроксиметил)бензолсульфонамид: к раствору метил-4-(N-циклобутилсульфамоил)бензоата (1,0 мг, 3,713 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (15 мл) и метанола

(15 мл) при 0 °С добавляли NaBH₄ (1,4 г, 37,13 ммоль, 10,0 экв.). Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. ТСХ (40 % EtOAc в н-гексане) показала, что реакция завершилась.

Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт гасили насыщенным хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование: 40 % EtOAc в н-гексане), что давало N-циклобутил-4-

(гидроксиметил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 241,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 1,49-1,61 (м, 2H), 1,8073 1,80 (м, 2H), 2,12-2,20 (м, 2H), 3,75-3,85 (м, 1H), 4,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 2H).

N-циклобутил-4-формилбензолсульфонамид: к раствору N-циклобутил-4-(гидроксиметил)бензолсульфонамида (500 мг, 2,072 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (1,318 г, 3,108 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (40 % EtOAc в н-гексане) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью

колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексане в качестве элюента. Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении, что давало N-циклобутил-4-формилбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 238,1 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,56-1,68 (м, 2H), 1,73-1,83 (м, 2H), 2,04-2,17 (м, 2H), 3,80-3,90 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 8,02 (с, 4H), 10,10 (с, 1H).

4-((3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид: в герметично закрытой пробирке к раствору соединения (S)-1-(1H-индол-3-ил)гексан-2-амин (0,150 г, 0,693 ммоль, 1,0 экв.) в HFIP (1,0 мл) добавляли соединение N-циклобутил-4-формилбензолсульфонамид (0,199 г 0,831 ммоль, 1,2 экв.). Затем реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ и упаривали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 45 % EtOAc в н-гексане в качестве подвижной фазы, что давало продукт в виде цис- и транс-изомера 4-((3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамида, причем транс-изомер был охарактеризован с помощью эксперимента NOE, его собирали отдельно и использовали для следующей стадии.

Транс (полярное пятно в ТСХ): 60 мг; цис (неполярное пятно на ТСХ). На следующей стадии использовали только полярное пятно. ЖХ-МС (m/z): 437,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 0,86-0,96 (м, 3H), 1,25-1,40 (м, 4H), 1,42-1,62 (м, 4H), 1,73-1,80 (м, 2H), 2,01-2,13 (м,

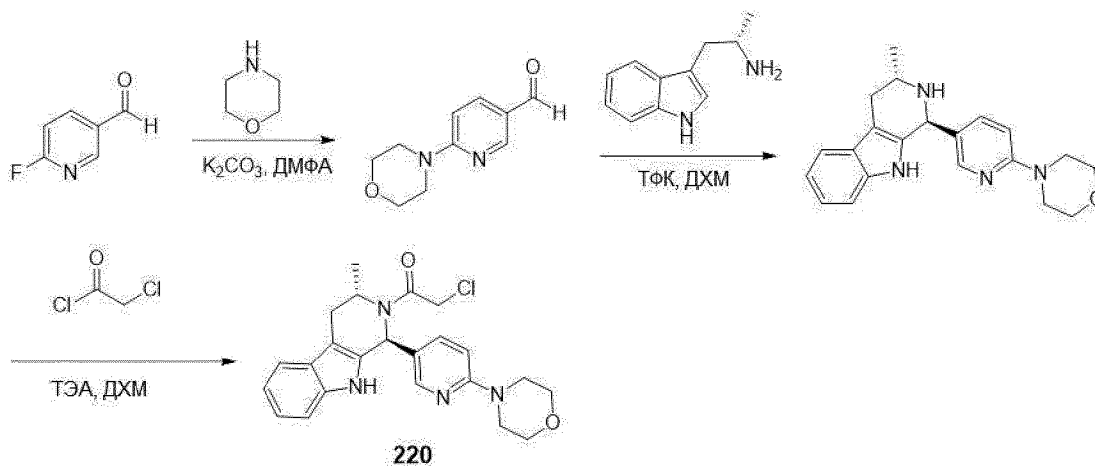
2H), 2,47-2,59 (м, 1H), 2,92-2,95 (м, 2H), 3,13 (с, 1H), 3,79-3,81 (м, 1H), 4,61 (т, $J = 12,0$ Гц, 1H), 7,13-7,23 (м, 3H), 7,29-7,31 (м, 1H), 7,38 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H). Эксперимент NOE: установлен транс-изомер.

Получение соединения **152**.

5 4-((1S,3S)-3-Бутил-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо [3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид: к раствору 4-((3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамида (полярный изомер (транс) использовали в качестве исходного вещества) (60 мг, 0,137 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтиламин (0,05 мл, 0,411 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С, а затем 2-хлорацетилхлорид (0,015 мл, 0,191 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин в атмосфере N₂. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 45 % EtOAc в н-гексане в качестве подвижной фазы, что давало **соединение 152**. ЖХ-МС (m/z): 514,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,77 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,21 (с, 4H), 1,42 (м, 2H), 1,67 (т, 2H), 1,82 (д, 2H), 3,05 (с, 1H), 3,51-3,53 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,66 (с, 1H), 5,95 (шир. с, 1H), 6,93-7,01 (м, 2H), 7,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,62 (с, 2H), 7,85 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 10,89 (с, 1H).

20

Методика DP: синтез Соединения **220**



6-Морфолиноникотинальдегид: к раствору 6-фтороникотинальдегида (0,5 г, 4 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) при 0 °С медленно добавляли K₂CO₃ (0,82 г, 6 ммоль, 1,5 экв.) и морфолин (0,4 мл, 4,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем неочищенный продукт разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (2 × 15 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении до неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в

гексане в качестве элюента, что давало 6-морфолиноникотинальдегид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,66 (с, 8H), 6,92 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,87-7,89 (м, 2H), 9,73 (с, 1H).

4-(5-((1S,3S)-3-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)морфолин: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,15 г, 0,860 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15,0 мл) добавляли 6-морфолиноникотинальдегид (0,19 г, 1,032 ммоль, 1,2 экв.) и ТФК (0,14 мл, 1,72 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и водой (2 × 5 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 3 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало продукт 4-(5-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)морфолин. ЖХ-МС (m/z) = 349 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11-1,20 (м, 3H), 2,30-2,48 (м, 2H), 2,65-2,69 (м, 1H), 3,02-3,07 (м, 1H), 3,37-3,39 (м, 4H), 3,60-3,66 (м, 4H), 4,99 (с, 1H), 6,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,88-6,96 (м, 2H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35-7,39 (м, 2H), 8,08 (с, 1H).

Получение соединения **220**. 2-Хлор-1-((1S,3S)-3-метил-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору 4-(5-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиридин-2-ил)морфолин (0,085 г, 0,24 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (10,0 мл) добавляли ТЭА (0,1 мл, 0,73 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С, перемешивали в течение 15 минут, а затем добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,03 мл, 0,36 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 2-хлор-1-((1S,3S)-3-метил-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. Транс-геометрия была подтверждена с помощью COSY и NOESY. ЖХ-МС (m/z): 425 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 1,03-1,05 (м, 3H), 2,72-2,76 (м, 1H), 3,05-3,10 (м, 1H), 3,37-3,40 (м, 4H), 3,64-3,66 (м, 4H), 4,57 (с, 3H), 6,65 (шир. с, 1H), 6,76 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,97-7,00 (м, 1H), 7,05-7,09 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42-7,46 (м, 2H), 8,08 (с, 1H).

Аналогичную схему синтеза использовали для синтеза **Соединения 123**, **Соединения 124**, **Соединения 202**, **Соединения 212** и **Соединения 174**.

Соединение 123: ЖХ-МС (m/z): 417,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,94-0,95 (м, 3H), 2,70-2,74 (м, 1H), 3,11-3,14 (м, 1H), 4,63 (шир. с, 3H), 6,86 (шир. с, 1H), 7,00-7,10 (м, 2H), 7,31-7,35 (м, 3H), 7,48-7,50 (м, 3H), 7,76 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 11,05 (с, 1H).

Соединение 124: ЖХ-МС (m/z): 424,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,02-1,04 (м, 3H), 1,11-1,13 (м, 3H), 2,85-2,89 (м, 2H), 3,16-3,20 (м, 2H), 3,31-3,38 (м, 6H), 3,62-3,65 (м, 8H),

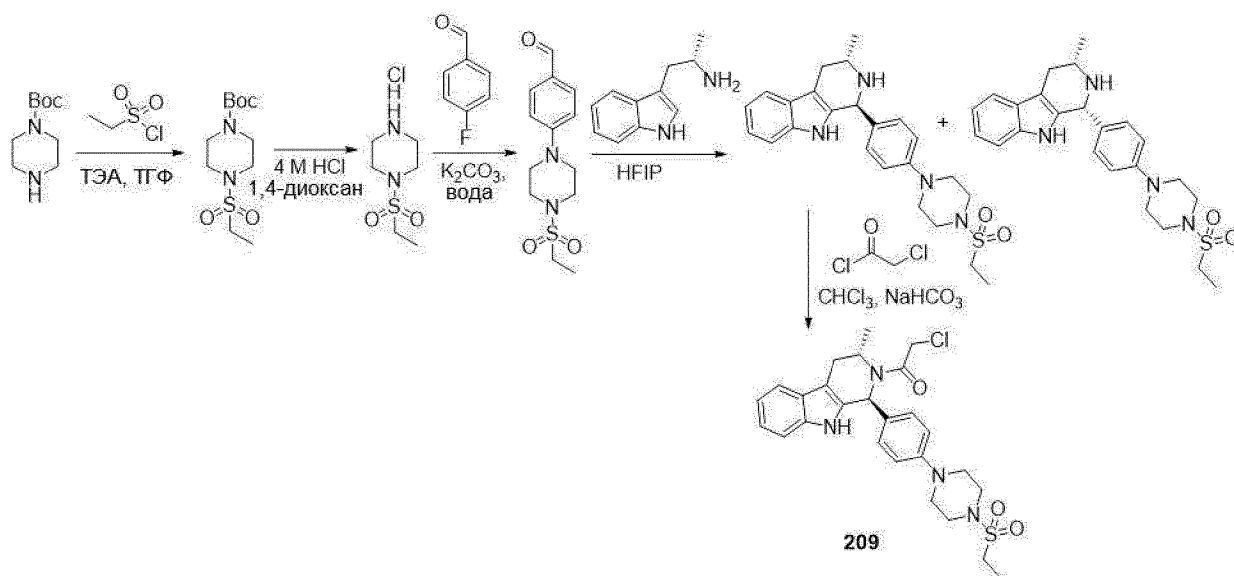
4,34 (шир. с, 1H), 4,58 (с, 3H), 4,64-4,71 (м, 2H), 5,84 (шир. с, 1H), 6,65-6,76 (м, 2H), 6,78-6,92 (м, 1H), 7,00-7,09 (м, 3H), 7,10-7,19 (м, 1H), 7,20-7,22 (м, 1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,31-7,46 (м, 3H), 8,07 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 10,95 (с, 1H).

5 **Соединение 202:** ЖХ-МС (m/z): 424,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,11-1,13 (м, 3H), 2,85-2,89 (м, 1H), 3,16-3,20 (м, 1H), 3,29 (с, 4H), 3,62 (с, 4H), 4,33 (шир. с, 1H), 4,64-4,71 (м, 2H), 5,84 (шир. с, 1H), 6,66 (д, J = 8 Гц, 1H), 6,92-7,02 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,41-7,43 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 10,86 (с, 1H).

10 **Соединение 212:** ЖХ-МС (m/z): 452,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,21-1,25 (м, 6H), 1,29-1,31 (м, 3H), 2,36 (шир. с, 2H), 2,90-2,94 (м, 1H), 3,28-3,38 (м, 3H), 3,74 (шир. с, 2H), 3,95 (шир. с, 1H), 4,12 (шир. с, 1H), 4,90 (шир. с, 1H), 5,87 (с, 1H), 6,81 (шир. с, 2H), 7,08-7,15 (м, 2H), 7,19-7,25 (м, 3H), 7,50 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H).

15 **Соединение 174:** ЖХ-МС (m/z): 451,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,35-0,46 (м, 4H), 1,21-1,23 (м, 3H), 2,04-2,06 (м, 1H), 2,93-2,97 (м, 1H), 3,35-3,38 (м, 1H), 4,52 (шир. с, 1H), 5,19 (шир. с, 1H), 6,17 (с, 1H), 6,95-7,04 (м, 2H), 7,25-7,27 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 4H), 7,83 (с, 1H), 10,73 (с, 1H).

Методика DQ: синтез Соединения 209



20 *трет*-Бутил-4-(этилсульфонил)пиперазин-1-карбоксилат: покупной 1-Вос-пиперазин (3,0 г, 16,11 ммоль, 1 экв.) растворяли в метиленхлориде (30 мл), затем к реакционной смеси, которую перемешивали при -40 °С, добавляли триэтиламин (5,61 мл, 40,26 ммоль, 2,5 экв.) и этансульфонилхлорид (1,83 мл, 19,33 ммоль, 1,2 экв.). Всю смесь постепенно нагревали и перемешивали в течение 14 часов. Всю смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой экстракта последовательно промывали разбавленной соляной кислотой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, чтобы получить *трет*-бутил-4-(этилсульфонил)пиперазин-1-карбоксилат. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,34-1,38 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 2,91-2,97 (м, 2H), 3,23-3,25 (м, 4H), 3,49-3,51 (м, 4H).

25

1-(Этилсульфонил)пиперазина гидрохлорид: трет-бутил-4-(этилсульфонил)пиперазин-1-карбоксилат (3,82 г, 13,72 ммоль, 1 экв.) растворяли в метиленхлориде (30 мл), затем к реакционной смеси, которую перемешивали при комнатной температуре, добавляли 4 н. соляную кислоту (растворитель диоксан) (15 мл). Всю смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, затем полученный продукт фильтровали, что давало 4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)бензальдегид. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,19 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 3,13-3,15 (м, 6H), 3,39 (шир. с, 4H), 9,1 (шир. с, 2H).

4-(4-(Этилсульфонил)пиперазин-1-ил)бензальдегид: к раствору 6-фторникотинальдегида (0,35 г, 2,8 ммоль, 1 экв.) в воде (15 мл) при 0 °С медленно добавляли K₂CO₃ (0,97 г, 7,05 ммоль, 2 экв.) и 1-(этилсульфонил)пиперазина гидрохлорид (0,66 г, 3,10 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем неочищенный продукт разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (2 × 15 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении до неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)бензальдегид. ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ м.д. 1,15-1,34 (м, 3H), 3,05-3,11 (м, 2H), 3,26-3,30 (м, 4H), 3,46-3,48 (м, 4H), 9,73 (с, 1H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 9,72 (с, 1H).

(3S)-1-(4-(4-(Этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (цис- и транс-): к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,090 г, 0,51 ммоль, 1 экв.) в HFIP (2,0 мл) добавляли 4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)бензальдегид (0,145 г, 0,51 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и водой (5 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 2-3 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало (1S,3S)-1-(4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (транс, полярный по данным ТСХ) и (1R,3S)-1-(4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (цис, неполярный по данным ТСХ).

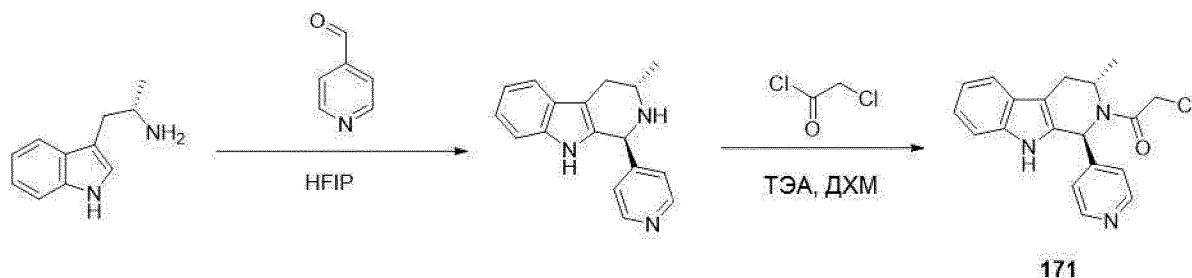
Аналитические данные транс-соединения: ЖХ-МС (m/z) = 439,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,11-1,10 (м, 3H), 1,19-1,22 (м, 3H), 2,58 (с, 1H), 2,76-2,79 (м, 1H), 3,04-3,08 (м, 3H), 3,10-3,14 (м, 3H), 3,15-3,27 (м, 5H), 5,09 (шир. с, 1H), 6,88-6,99 (м, 3H), 7,01-7,06 (м, 2H), 7,21 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H).

Аналитические данные цис-соединения: ЖХ-МС (m/z) = 439,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,20-1,23 (м, 6H), 2,48-2,47 (м, 1H), 2,67-2,71 (м, 1H), 2,67-2,71 (м, 1H), 3,05-3,11 (м, 4H),

3,17-3,18 (м, 4H), 3,23-3,28 (м, 3H), 5,02 (шир. с, 1H), 6,87-6,95 (м, 4H), 7,15-7,20 (м, 3H), 7,34 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 10,11 (с, 1H).

Получение соединения **209**. 2-Хлор-1-((1S,3S)-1-(4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к (1S,3S)-1-(4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол (0,09 г, 0,20 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (15,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO_3 (0,03 г, 0,41 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,02 мл, 0,24 ммоль, 1,2 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС и ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 3 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало 2-хлор-1-((1S,3S)-1-(4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z): 515,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,11-1,09 (м, 3H), 1,20-1,21 (м, 3H), 2,88-3,02 (м, 1H), 3,09-3,11 (м, 3H), 3,18-3,22 (м, 4H), 3,23-3,24 (м, 4H), 3,28-3,38 (м, 2H), 4,62 (шир. с, 1H), 4,76 (шир. с, 1H), 5,89 (шир. с, 1H), 6,83-6,85 (м, 2H), 6,91-7,01 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 3H), 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 10,89 (с, 1H).

Методика DR: синтез Соединения 171



(3S)-3-метил-1-(пиридин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,25 г, 0,94 ммоль, 1 экв.) в HFIP (3 мл) добавляли изоникотинальдегид (0,1 мл, 1,03 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 2-3 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало (3S)-3-метил-1-(пиридин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол. ЖХ-МС (m/z) = 264,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,11 (с, 3H), 2,74 (д, $J = 14,8$ Гц, 2H), 2,87 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 7,02-6,94 (м, 2H), 7,22 (с, 3H), 7,39 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 10,76 (с, 1H).

Получение соединения **171**. 2-Хлор-1-((3S)-3-метил-1-(пиридин-4-ил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору (3S)-3-метил-1-(пиридин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (0,1 г, 0,38 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при 0 °С добавляли

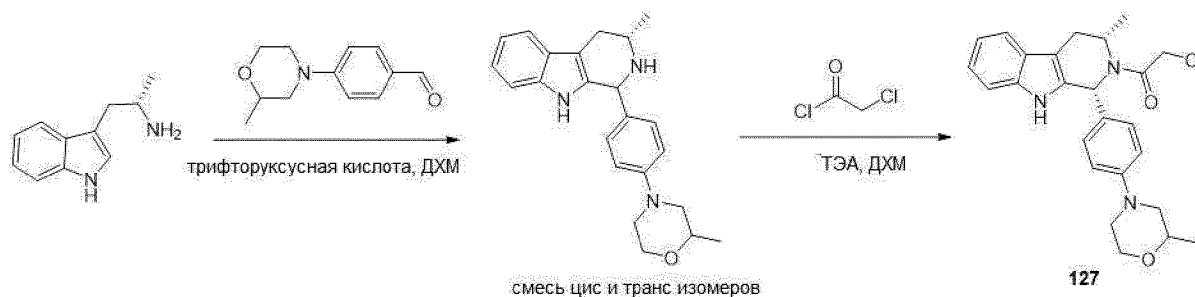
триэтиламин (0,1 мл, 0,95 ммоль, 2,5 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,04 мл, 0,49 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли

5 ледяной водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ, используя 2-4 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, чтобы получить продукт. Соединение дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: Kinetex C18 (100 мм × 4,6 мм × 2,6 мкм),

10 подвижная фаза (А): 0,1 % ТФК в воде, подвижная фаза (В): ACN, скорость потока: 0,75 мл/мин, что давало 2-хлор-1-((3S)-3-метил-1-(пиридин-4-ил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 340,3[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆): δ 1,11 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,91-2,87 (м, 1H), 3,20-3,18 (м, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 5,88 (с, 1H), 6,94 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,43 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,40 (с,

15 2H), 10,99 (с, 1H).

Методика DS: синтез Соединения 127



2-Метил-4-(4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин: к смеси (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,15 г, 0,860 ммоль, 1 экв.) и

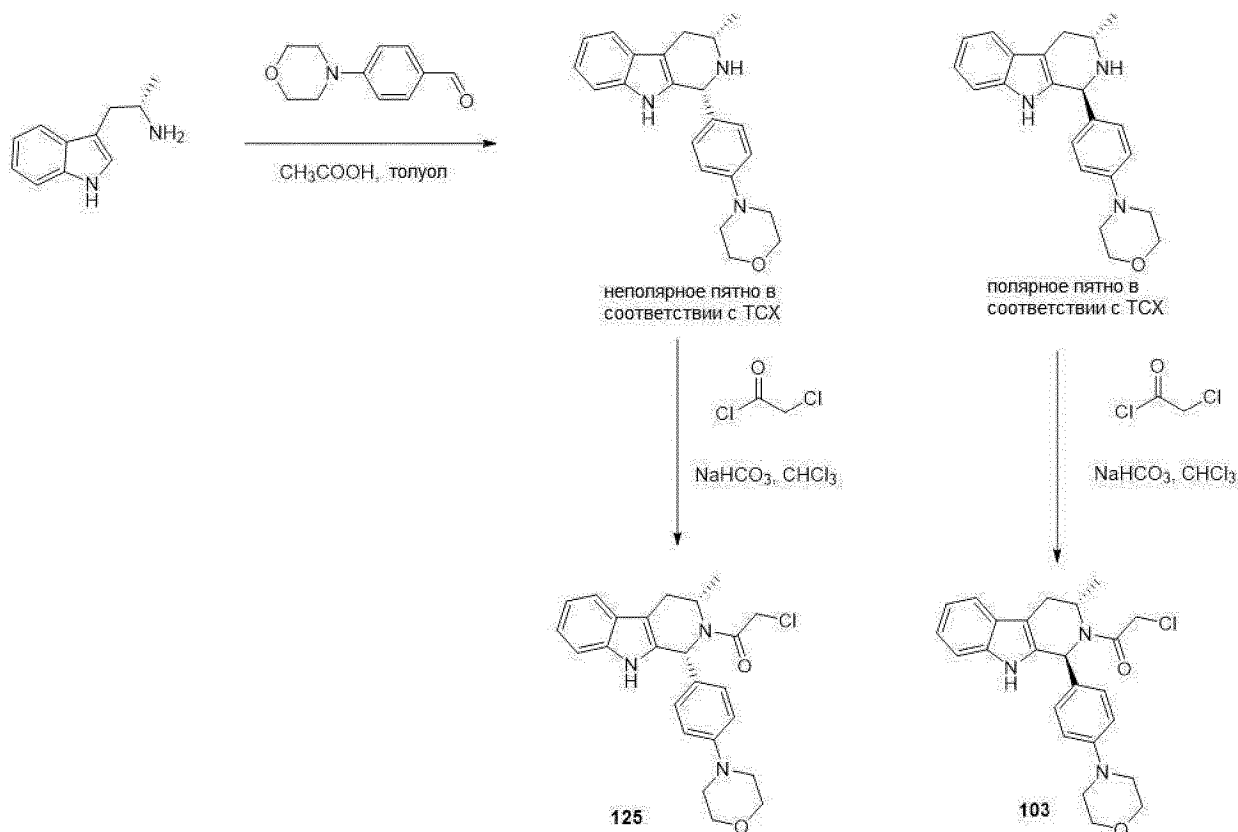
20 4-(2-метилморфолино)бензальдегида (0,19 г, 0,946 ммоль, 1,1 экв.) в дихлорметане (5 мл) при перемешивании медленно добавляли трифторуксусную кислоту (0,13 мл, 1,721 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N₂. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5 % метанола в дихлорметане). Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали насыщенным

25 гидрокарбонатом натрия (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении до неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 5 % метанола в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить 2-метил-4-(4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин. ЖХ-МС (m/z) = 362,1 [M+H]⁺

30 Получение соединения 127. 2-Хлор-1-((1R,3S)-3-метил-1-(4-(2-метилморфолино)фенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору 2-метил-4-(4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолина (0,08 г, 0,221 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,093 мл, 0,664 ммоль,

3 экв.), реакционной смеси давали остыть до 0 °С и добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,023 мл, 0,287 ммоль, 1,3 экв.). Полученной смеси медленно давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, после завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ, используя 30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 2-хлор-1-((3S)-3-метил-1-(4-(2-метилморфолино)фенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 438,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,82-0,83 (м, 1H), 0,97 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,11 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 1,22 (шир. с, 1H), 2,23-2,26 (м, 1H), 2,57-2,60 (м, 1H), 2,68-2,72 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 3,43 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,51-3,60 (м, 3H), 3,87 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,57 (м, 3H), 6,76 (с, 1H), 6,85 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,98 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 10,97 (с, 1H).

Методика DT: синтез Соединения 125 и Соединения 103



4-(4-((1R,3S)-3-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин и 4-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин: к смеси (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,7 г, 4,017 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (25 мл) добавляли 4-морфолинобензальдегид (0,77 г, 4,017 мкмоль, 1 экв.). Смеси давали остыть до 0 °С и добавляли уксусную кислоту (0,23 мл, 4,017 мкмоль, 1 экв.). Полученной смеси постепенно давали нагреться до комнатной температуры, затем нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 12 ч, что давало желтый раствор. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. После завершения реакции

20

реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2 x 200 мл), водой (200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с использованием 10 % метанола в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить смесь изомеров, позже ее разделяли с помощью метода хиральной ВЭЖХ [аналитические условия: колонка: ChiralPak IA (100 мм x 4,6 мм x 3 мкм), подвижная фаза: *n*-гексан:этанол с 0,1 % ДЭА (90:10), скорость потока: 1,0 мл/мин], что давало 4-(4-((1R,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин (неполярное пятно по данным ТСХ по сравнению с соответствующим другим изомером) и 4-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин (полярное пятно по данным ТСХ по сравнению с соответствующим другим изомером).

Аналитические данные неполярного пятна: ЖХ-МС (m/z) = 348,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,33 (д, J = 6,00 Гц, 3H), 2,54-2,60 (м, 1H), 2,85-2,89 (м, 1H), 3,15 (шир. с, 4H), 3,28 (шир. с, 1H), 3,85 (шир. с, 4H), 5,16 (с, 1H), 6,88 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,07-7,20 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,50 (д, J = 6,8 Гц, 1H). Выяснение структуры было проведено с помощью экспериментов NOE и COSY.

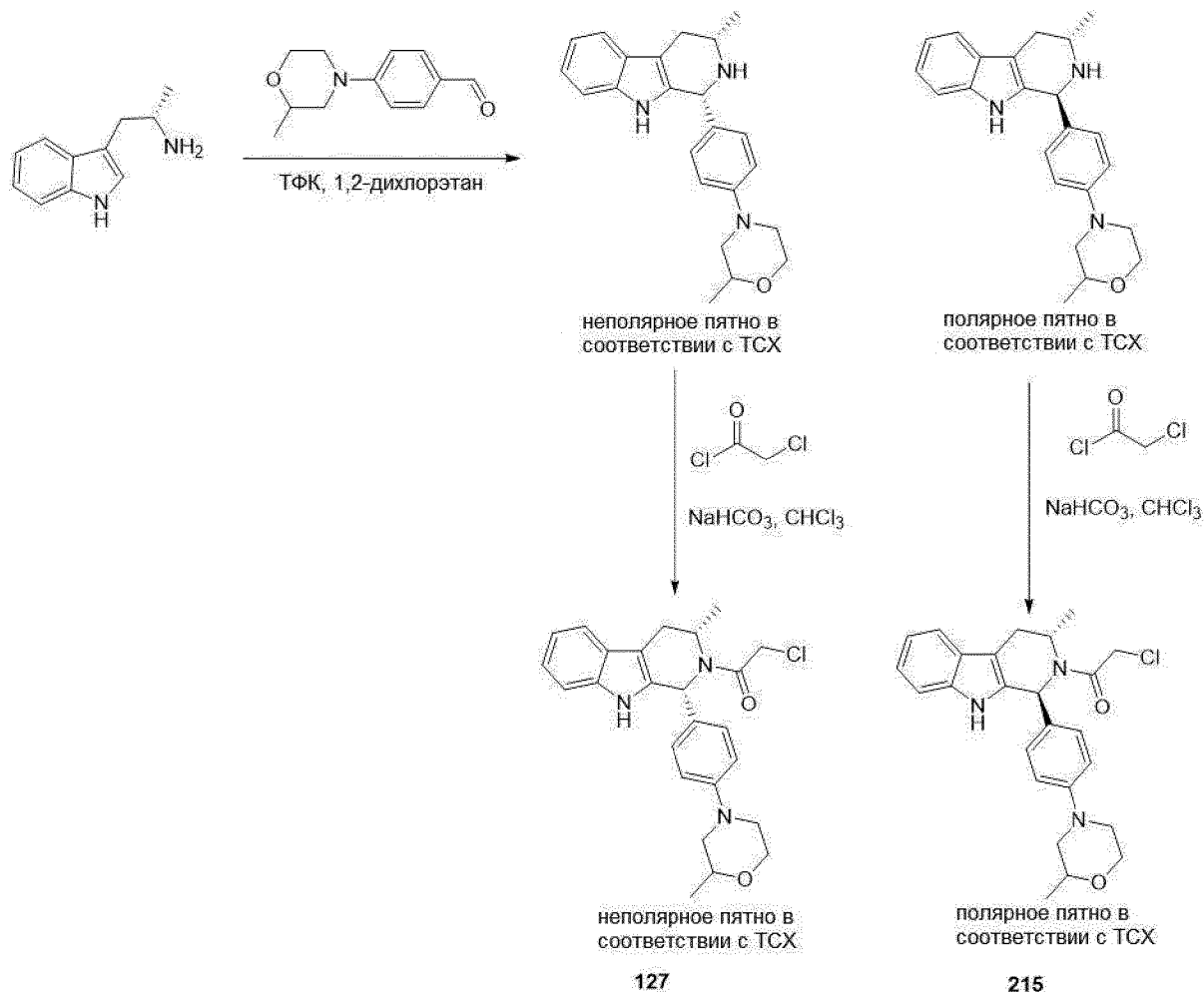
Аналитические данные полярного пятна: ЖХ-МС (m/z) = 348,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,24 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,13 (шир. с, 4H), 3,32 (шир. с, 1H), 3,83 (шир. с, 4H), 5,18 (с, 1H), 6,83 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,12 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 7,53 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H). Выяснение структуры было проведено с помощью экспериментов NOE и COSY.

Получение соединений **125** и **103**. 2-Хлор-1-((1R,3S)-3-метил-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он (**125**) и 2-хлор-1-((1S,3S)-3-метил-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он (**103**): к смеси 4-(4-((1R,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолина (0,2 г, 575 ммоль, 1 экв.) и гидрокарбоната натрия (0,096 г, 1,151 ммоль, 2 экв.) в хлороформе (10 мл) при перемешивании при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,08 мл, 1,036 ммоль, 1,8 экв.) в атмосфере азота. Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в дихлорметане). После завершения реакции смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20 % этилацетата в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить 2-хлор-1-((1R,3S)-3-метил-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он (**125**). ЖХ-МС (m/z) = 424,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,70 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,05 (шир. с, 5H), 3,69 (шир. с,

4H), 4,58 (м, 3H), 6,76 (с, 1H), 6,86 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,98 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 11,00 (с, 1H).

Методика, аналогичная описанной выше, дала 2-хлор-1-((1S,3S)-3-метил-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он (**103**): ЖХ-МС (m/z) = 424,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 1,10 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,86 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 3,00 (с, 4H), 3,10 (шир. с, 1H), 3,66 (с, 4H), 4,31 (шир. с, 1H), 4,62 (шир. с, 1H), 4,76 (шир. с, 1H), 5,90 (шир. с, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,92 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,99 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,20-7,24 (м, 3H), 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 10,88 (с, 1H).

Методика DU: синтез Соединения 127 и Соединения 215



10

Метил-4-(4-((1R,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин и 2-метил-4-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин: в герметично закрывающейся пробирке к смеси (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,2 г, 1,147 ммоль, 1 экв.) и 4-(2-метилморфолино)бензальдегида (0,23 г, 1,147 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) при перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту (0,17 мл, 2,295 ммоль, 2 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Пробирку герметично закрывали, и смесь нагревали до 80 °С в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5 % метанола в дихлорметане). После завершения реакции реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и выливали в насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл). Смесь

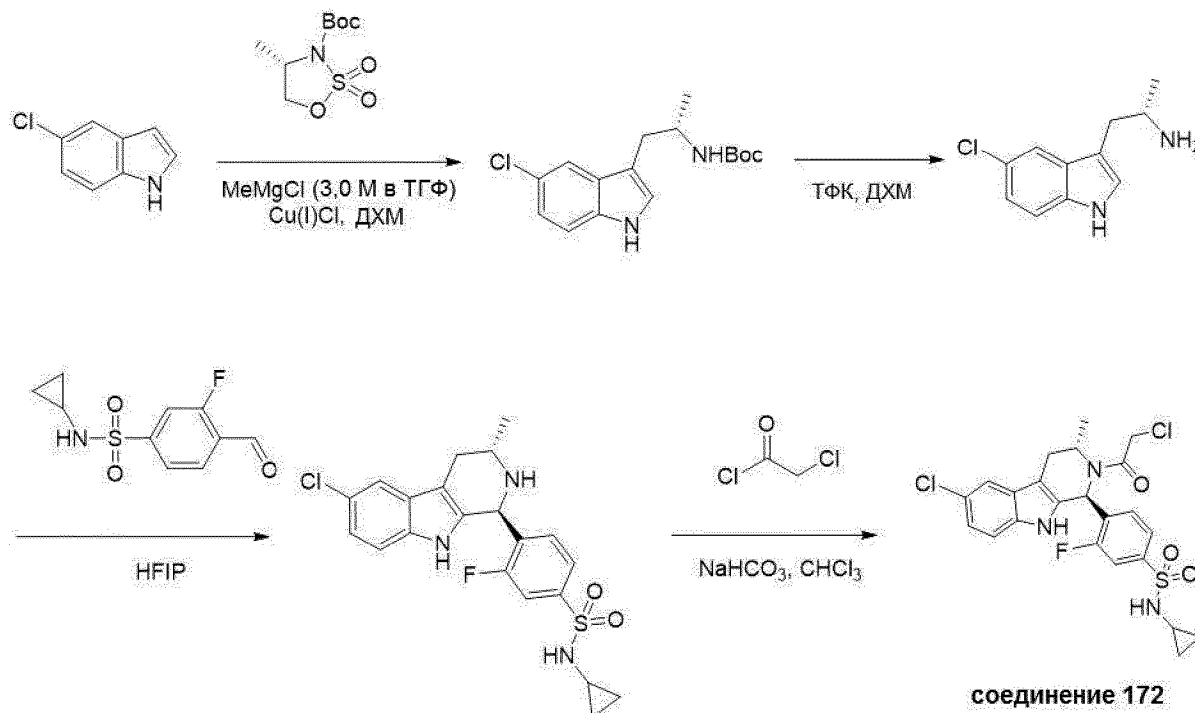
15

экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя 6 % метанол в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить 2 чистых изомера, 2-метил-4-(4-((1R,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин (неполярное пятно по данным ТСХ по сравнению с соответствующим другим изомером) и 2-метил-4-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин (полярное пятно по данным ТСХ по сравнению с соответствующим другим изомером). Аналитические данные неполярного пятна: ЖХ-МС (m/z) = 362,1 [M+H]⁺; аналитические данные полярного пятна: ЖХ-МС (m/z) = 362,3 [M+H]⁺.

Получение соединений **127** и **215**. 2-Хлор-1-((1R,3S)-3-метил-1-(4-(2-метилморфолино)фенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к смеси 2-метил-4-(4-((1R,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолина (0,15 г, 0,465 ммоль, 1 экв.) и гидрокарбоната натрия (0,078 г, 0,93 ммоль, 2 экв.) в хлороформе (10 мл) при перемешивании добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,055 мл, 0,697 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). После завершения реакции смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 28 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить целевое соединение 2-хлор-1-((1R,3S)-3-метил-1-(4-(2-метилморфолино)фенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он (**127**). ЖХ-МС (m/z) = 438,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 1,20-1,25 (м, 6H), 2,49 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 15,2 Гц, 2H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,39-3,47 (м, 2H), 3,80 (шир. с, 2H), 4,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,60 (шир. с, 1H), 6,80 (шир. с, 3H), 7,13-7,23 (м, 2H), 7,31-7,37 (м, 3H), 7,53 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H). Хиральная чистота в соответствии с ВЭЖХ 41,83:55,88.

Аналогичную схему синтеза использовали для синтеза соединения **215**. ЖХ-МС (m/z): 438,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,21 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,30 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,44 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 2,78-2,81 (м, 1H), 2,92 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,28-3,42 (м, 3H), 3,70-3,76 (м, 2H), 3,95-3,98 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 4,91 (шир. с, 1H), 5,87 (с, 1H), 6,80 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,08-7,13 (м, 2H), 7,15-7,25 (м, 3H), 7,50 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H).

Методика DV: синтез Соединения 172



трет-Бутил-(S)-(1-(5-хлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат: 5-хлор-1H-индол (0,3 г, 1,979 ммоль, 1 экв.) и хлорид меди (0,25 г, 2,572 ммоль, 1,3 экв.) помещали в круглодонную колбу и продували аргоном, затем добавляли дихлорметан (10 мл), и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Затем по каплям в течение 5 мин добавляли MeMgCl (3M в ТГФ) (0,85 мл, 2,572 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Через 1 ч по каплям при -20 °С добавляли раствор трет-бутил-(S)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида (0,33 г, 1,385 ммоль, 0,7 экв.) в дихлорметане (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при -20 °С. Через 6 ч реакцию гасили 10 %-ным раствором лимонной кислоты при -20 °С, и смеси давали нагреться до комнатной температуры, фильтровали смесь через слой целита, промывали слой целита дихлорметаном. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-(S)-(1-(5-хлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат. ЖХ-МС (m/z) = 253,1 [(M+H)⁺ - трет-бутильная группа]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,98 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 2,62-2,65 (м, 1H), 2,73-2,78 (м, 1H), 3,62-3,69 (м, 1H), 6,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 10,97 (с, 1H).

(S)-1-(5-Хлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин: к раствору трет-бутил-(S)-(1-(5-хлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (0,2 г, 0,647 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2,0 мл) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, после завершения реакции

реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в ледяной воде (5 мл) и подщелачивали 5%-ным раствором гидроксида натрия (рН доводили до 9). Соединение экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл).

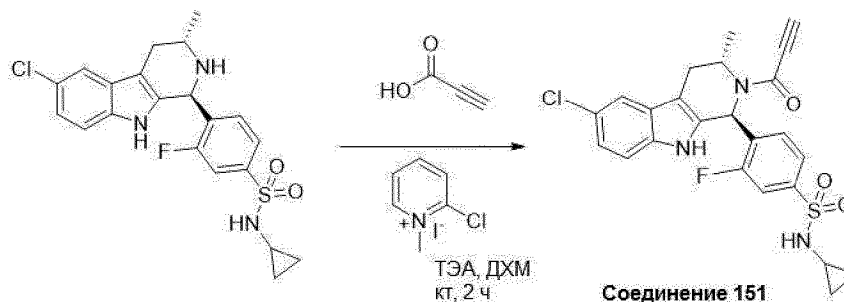
Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, чтобы получить (S)-1-(5-хлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин. ЖХ-МС (m/z) = 209,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 0,93 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,99-3,035 (м, 1H), 7,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 10,99 (с, 1H) (примечание: пики NH₂ не обнаружены в ЯМР).

4-((1S,3S)-6-Хлор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид: в герметичной закрывающейся пробирке смешивали (S)-1-(5-хлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,15 г, 0,718 ммоль, 1 экв.), N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид (0,17 г, 0,178 ммоль, 1,0 экв.) и гексафтор-2-пропанол (HFIP) (2,0 мл). Пробирку герметично закрывали, и смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5 % метанола в дихлорметане), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 4 % метанола в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить 4-((1S,3S)-6-хлор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. Выделенный продукт обрабатывали поглотителем ионов металлов Quadrasil TA (соединение растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли Quadrasil TA (3 г), смесь перемешивали в течение 1 часа, фильтровали. Это повторяли еще раз и концентрировали. ЖХ-МС (m/z) = 432,2 [M+H]⁺.

Получение соединения **172**. 4-((1S,3S)-6-Хлор-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид: к раствору 4-((1S,3S)-6-хлор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамида (0,035 г, 0,080 ммоль, 1 экв.) и гидрокарбоната натрия (0,02 г, 0,242 ммоль, 3,0 экв.) в хлороформе при перемешивании добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,011 мл, 0,145 ммоль, 1,8 экв.) при 0 °С. Смеси постепенно давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (40 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали водой (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 40 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить 4-((1S,3S)-6-хлор-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 510,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 0,34 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 0,44 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 1,13 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,02 (м, 1H), 2,92 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,23 (м, 1H), 4,43 (д, J = 12,4 Гц,

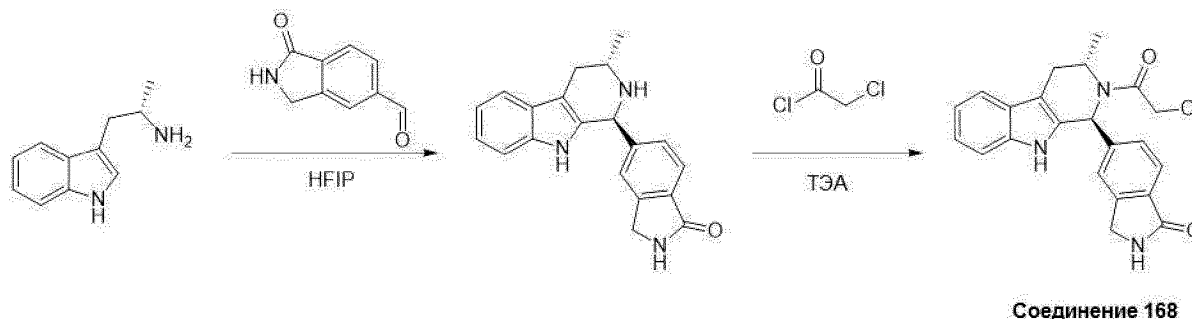
1H), 4,69-4,76 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 7,02 (дд, $J = 1,6$ Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,97 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 11,04 (с, 1H).

Методика DX: синтез Соединения 151



- 5 4-((1S,3S)-6-Хлор-3-метил-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид: к смеси 4-((1S,3S)-6-хлор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамида (0,04 г, 0,092 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (3 мл) при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,221 ммоль, 2,4 экв.), пропиоловую кислоту (0,005 мл, 0,092 ммоль, 1 экв.)
- 10 с последующим добавлением иодида 2-хлор-1-метилпиридиния (0,028 г, 0,11 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (40 % этилацетата в гексане). После завершения реакции смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
- 15 получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ с использованием 40 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить 4-((1S,3S)-6-хлор-3-метил-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 486,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, при 70 °C): δ 0,36 (шир. с, 2H), 0,46 (м, 2H), 1,22 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,10 (с, 1H), 2,97 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 3,31
- 20 (шир. с, 1H), 4,51 (шир. с, 1H), 5,19 (шир. с, 1H), 6,18 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 4H), 7,81 (с, 1H), 10,94 (с, 1H).

Методика DY: синтез Соединения 168

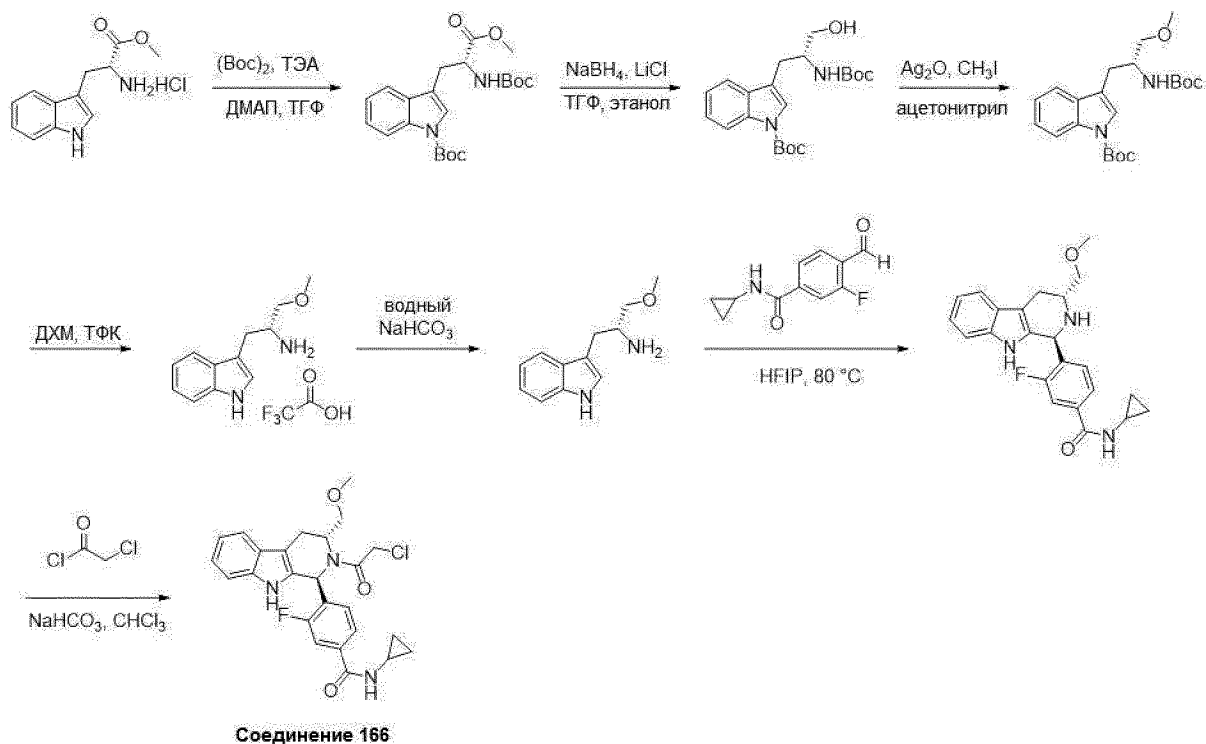


- 25 5-((1S,3S)-3-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)изоиндолин-1-он: в герметично закрывающуюся пробирку помещали (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,3 г, 1,721 ммоль, 1 экв.), 1-оксоизоиндолин-5-карбальдегид (0,27 г, 1,721 ммоль, 1,0 экв.) и гексафтор-2-пропанол (HFIP) (1,0 мл), и пробирку герметично закрывали. Смесь нагревали до 80 °C и

перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % метанола в дихлорметане), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 15 % метанола в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить 5-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)изоиндолин-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 318,2 [M+H]⁺.

Получение соединения **168**. 5-((1S,3S)-2-(2-Хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)изоиндолин-1-он: к раствору 5-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)изоиндолин-1-она (0,04 г, 0,126 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (0,053 г, 0,378 ммоль, 3,0 экв.) в хлороформе при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,02 мл, 0,252 ммоль, 2,0 экв.). Смеси постепенно давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % метанола в дихлорметане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали водой (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 6 % метанола в дихлорметане в качестве элюента. Выделенный продукт повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [аналитические условия: колонка: Inertsil ODS 3V (150 мм X 4,6 мм X 5 мкм), подвижная фаза (А): 0,1 % аммиака в воде, подвижная фаза (В): ацетонитрил, скорость потока: 1,0 мл/мин. Состав В: 0/20,3/20,7/80,17/80,18/20,20/20], чтобы получить 5-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)изоиндолин-1-он. ЖХ-МС (m/z): 394,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 1,13 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,90 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,32 (м, 1H), 4,22-4,32 (м, 2H), 4,42 (шир. с, 1H), 4,79 (шир. с, 2H), 6,01 (шир. с, 1H), 6,91-7,02 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (шир. с, 3H), 8,43 (с, 1H), 10,94 (с, 1H).

Методика DZ: синтез Соединения 166



трет-Бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-оксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат: к раствору гидрохлорида метил-D-триптофаната (5,0 г, 19,63 ммоль, 1 экв.) в

5
10

тетрагидрофуране при комнатной температуре добавляли триэтиламин (2,75 мл, 19,63 ммоль, 1 экв.) и 4-диметиламинопиридин (3,59 г, 29,44 ммоль, 1,5 экв.). Смеси давали остыть до 0 °С и медленно при 0 °С добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (11,27 мл, 49,075 ммоль, 2,5 экв.).

Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч.

За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). После завершения

15

реакции смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-оксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 1,60 (с, 9H), 2,93-2,99 (м, 1H), 3,06-3,08 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 4,25 (шир. с, 1H), 7,23-7,35 (м, 3H), 7,49-7,54 (м, 2H), 8,00-8,02 (м, 1H).

трет-Бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-1H-индол-1-

20

карбоксилат: к раствору трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-оксипропил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,2 г, 0,477 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре добавляли хлорид лития (0,05 г, 1,19 ммоль, 2,5 экв.). Смеси давали остыть до 0 °С, и добавляли боргидрид натрия (0,045 г, 1,19 ммоль, 2,5 экв.).

Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 10

мин, затем добавляли этанол (5 мл) и перемешивали в течение 14 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 25 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 391,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,42 (с, 9H), 1,66 (с, 10H), 2,93-2,95 (м, 2H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,69-3,71 (м, 1H), 3,98 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,60-7,61 (м, 1H), 8,12 (с, 1H).

трет-Бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,14 г, 0,358 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле при комнатной температуре добавляли оксид серебра (X) (0,415 г, 1,79 ммоль, 5 экв.), а затем добавляли метилиодид (0,115 мл, 1,79 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить целевой продукт трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 405,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,43 (с, 9H), 1,65 (с, 9H), 2,90-2,95 (м, 2H), 3,28-3,33 (м, 5H), 4,00 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 7,21-7,23 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,63-7,65 (м, 1H), 8,10 (с, 1H).

(R)-1-(1H-Индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин-2,2,2-трифторуксусная кислота: к раствору трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,065 г, 0,16 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане при перемешивании при 0 °С добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить (R)-1-(1H-индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин-2,2,2-трифторуксусную кислоту, которую использовали на следующей стадии в исходном виде без очистки. ЖХ-МС (m/z) = 205,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 2,92-2,95 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,31-3,35 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 6,98-7,01 (м, 1H), 7,07-7,10 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (шир. с, 3H), 10,99 (с, 1H).

(R)-1-(1H-Индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин: смесь (R)-1-(1H-индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин-2,2,2-трифторуксусной кислоты при перемешивании распределяли между раствором гидрокарбоната натрия и дихлорметаном и перемешивали в течение 10 мин.

Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл),

5 объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 8 % метанола в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить (R)-1-(1H-индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин. ЖХ-МС (m/z) = 205,2 [M+H]⁺;
10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,87 (шир. с, 2H), 2,48-2,60 (м, 2H), 2,73-2,77 (дд, J = 4,8 Гц, 14,4 Гц, 1H), 3,11-3,14 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 6,94 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 10,80 (с, 1H).

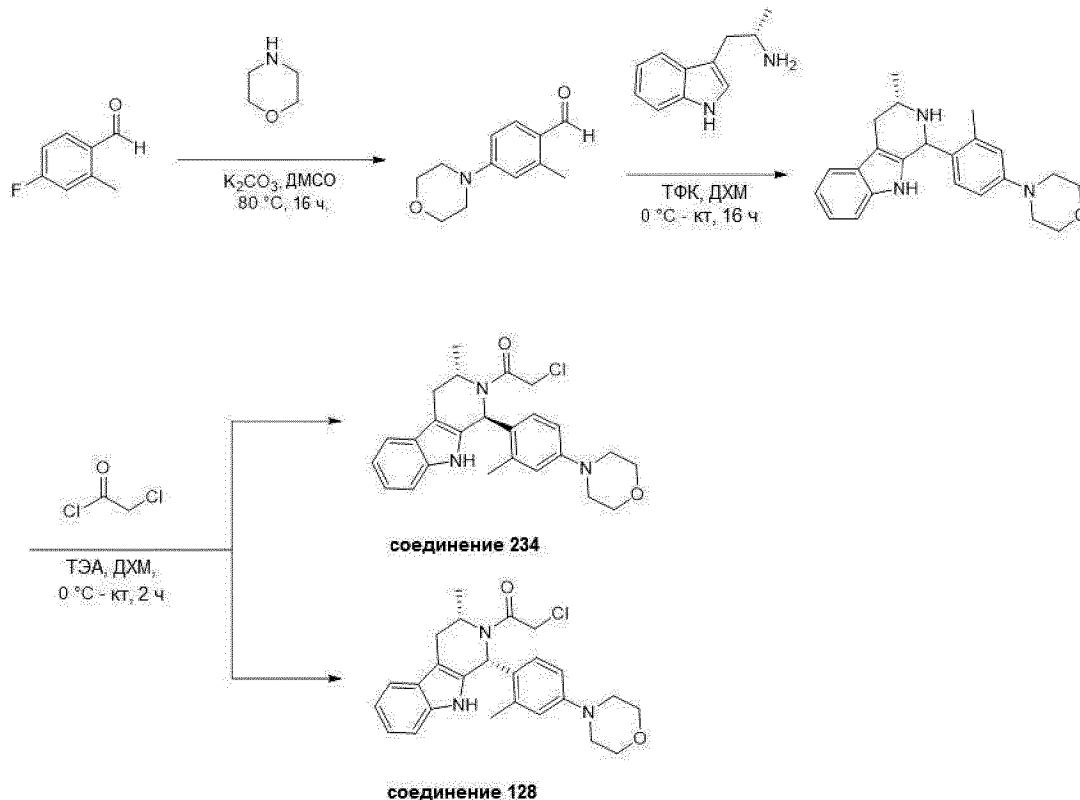
N-Циклопропил-3-фтор-4-((1S,3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензамид: в герметично закрывающуюся пробирку помещали (R)-1-(1H-индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин (0,22 г, 1,077 ммоль, 1 экв.), N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензамид (0,26 г, 1,077 ммоль, 1,0 экв.) и гексафтор-2-пропанол (HFIP) (1,0 мл), и пробирку герметично закрывали. Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5 % метанола в дихлорметане), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением
15 неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 3 % метанола в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензамид. ЖХ-МС (m/z) = 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,64 (с, 4H), 2,26 (шир. с, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,85-2,88 (м, 1H), 3,29 (шир. с, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,42-3,54 (м, 2H), 4,87 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 7,12-7,21 (м, 3H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,54 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H).
20
25

Получение соединения 166. 4-((1S,3R)-2-(2-Хлорацетил)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензамид: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензамида (0,075 г, 0,174 ммоль, 1,0 экв.) и гидрокарбоната натрия (0,044 г, 0,523 ммоль, 3,0 экв.) в хлороформе при перемешивании при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,02 мл, 0,261 ммоль, 1,5 экв.). Смеси постепенно давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали водой (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20 % этилацетата в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить 4-((1S,3R)-2-(2-хлорацетил)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
30
35

пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-*N*-циклопропил-3-фторбензамид. ЖХ-МС (*m/z*): 506,1 [*M*+*H*]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 0,34 (шир. с, 2H), 0,45 (с, 2H), 2,02 (с, 1H), 3,00-3,03 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,22-3,32 (м, 3H), 4,36 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,73 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 6,94-7,04 (м, 2H), 7,23 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,43-7,52 (м, 4H), 7,96 (с, 1H), 10,80 (с, 1H).

5

Методика ЕА: синтез Соединения 234 и Соединения 128



2-Метил-4-морфолинобензальдегид (3): к раствору 4-фтор-2-метилбензальдегида (0,5 г, 3,61 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (10 мл) медленно при 0 °С добавляли K₂CO₃ (1,5 г, 10,85 ммоль, 3,0 экв.) и морфолин (0,94 г, 10,85 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем неочищенный продукт разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (2 × 50 мл).

Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении до неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 20 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 2-метил-4-морфолинобензальдегид. ЖХ-МС (*m/z*) = 206,0 [*M*+*H*]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,62 (с, 3H), 3,32-3,34 (м, 4H), 3,83-3,85 (м, 4H), 6,64 (с, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 10,03 (с, 1H).

4-(3-Метил-4-((3*S*)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)морфолин (5): к раствору (S)-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,230 г, 1,31 ммоль, 1,0 экв.) в ДХЭ (10,0 мл) добавляли 2-метил-4-морфолинобензальдегид (0,298 г, 1,45 ммоль, 1,1 экв.) и ТФК (0,30 г, 2,63 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл) и водой (2 x 15 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 70-80 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало продукт 4-(3-метил-4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин. ЖХ-МС (m/z) = 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

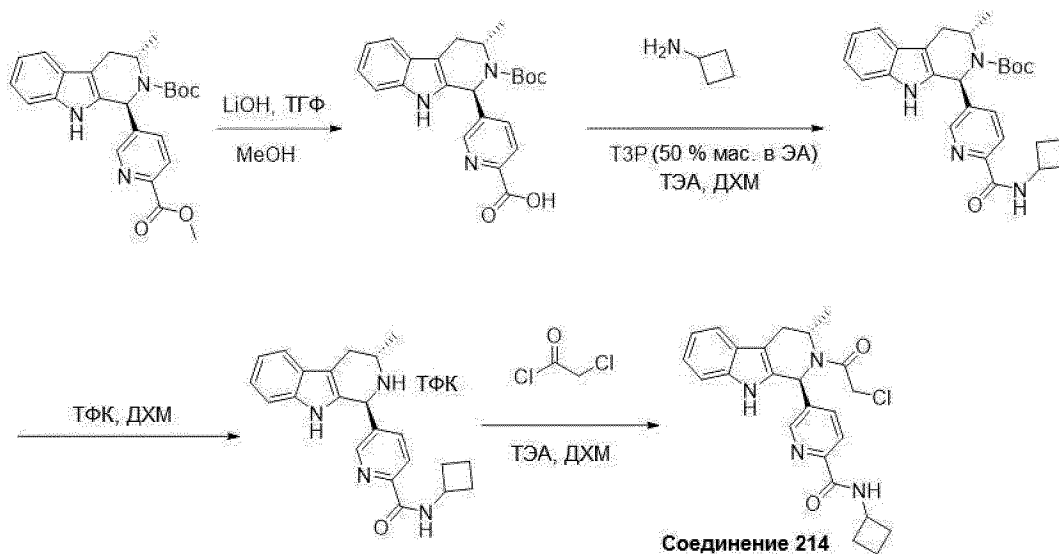
Получение соединений **234** и **128**.

2-Хлор-1-((1S,3S)-3-метил-1-(2-метил-4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он (**234**) и 2-хлор-1-((1R,3S)-3-метил-1-(2-метил-4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он (**128**): к раствору 4-(3-метил-4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолина (0,100 г, 0,276 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (0,03 мл, 0,55 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,046 г, 0,41 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (20 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, после чего препаративной ТСХ, используя 30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало цис- и транс-изомеры 2-хлор-1-((3S)-3-метил-1-(2-метил-4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-она.

Соединение **234**: ЖХ-МС (ЭР) (m/z): 438,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 1,08-1,09 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,64-2,75 (м, 1H), 3,05 (м, 5H), 3,68 (с, 4H), 4,56-4,59 (м, 3H), 4,64 (шир. с, 1H), 6,03-6,03 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 7,96-7,03 (м, 2H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,41-7,43 (м, 1H), 10,59 (с, 1H).

Соединение **128**: ЖХ-МС (ЭР) (m/z): 438,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 1,13-1,15 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,84-2,88 (м, 1H), 3,09 (м, 5H), 3,65 (с, 4H), 4,64 (шир. с, 1H), 5,55-5,58 (м, 2H), 4,73 (с, 3H), 5,96 (с, 1H), 6,54 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,83-6,85 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,20-7,22 (м, 1H), 7,40-7,42 (м, 1H), 10,59 (с, 1H).

Методика ЕС: синтез Соединения 214



5-((1S,3S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиколиновая кислота: к раствору соединения трет-бутил-(1S,3S)-1-(6-

5 (метоксикарбонил)пиридин-3-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-карбоксилата (0,090 г, 0,21 ммоль, 1 экв.) в смеси ТГФ:МеОН:Н₂О (9 мл:1 мл) добавляли гидроксид лития (0,044 г, 1,06 ммоль, 5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ (5 % МеОН в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт подкисляли 5%-ным

10 раствором лимонной кислоты (рН = 9). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), и органический слой отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт 5-((1S,3S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиколиновую кислоту. ЖХ-МС (m/z): 408,0 [M+H]⁺

15 трет-Бутил-(1S,3S)-1-(6-(циклобутилкарбамоил)пиридин-3-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-карбоксилат: к раствору соединения 5-((1S,3S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)пиколиновой кислоты (0,065 г, 0,159 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,47 ммоль, 3 экв.) и циклобутанамин (0,01 г, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали в течение 15 мин. К

20 указанной выше реакционной смеси при той же температуре добавляли ТЗР (50 % мас. в EtOAc) (0,19 мл, 0,31 ммоль, 2 экв.) и перемешивали в течение 16 ч. ТСХ (70 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт трет-бутил-(1S,3S)-1-(6-(циклобутилкарбамоил)пиридин-3-ил)-

25 3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z): 461,0 [M+H]⁺

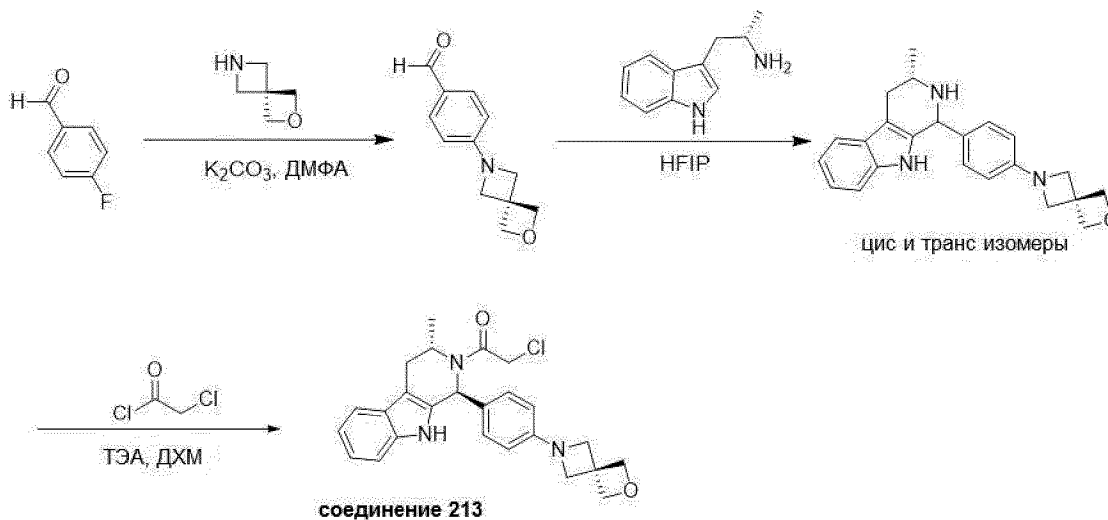
N-Циклобутил-5-((1R,3S)-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-214-индено[2,1-c]пиридин-1-ил)пиколинамид: к раствору соединения трет-бутил-(1S,3S)-1-(6-(циклобутилкарбамоил)пиридин-3-ил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-

карбоксилата (0,40 г, 0,08 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (0,01 г, 0,09 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 ч. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта N-циклобутил-5-((1R,3S)-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-2l4-индено[2,1-с]пиридин-1-ил)пиколинамида. ЖХ-МС (m/z): 361,0 [M+H]⁺

Получение соединения **214**.

5-((1S,3S)-2-(2-Хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилпиколинамид: к раствору N-циклобутил-5-((1R,3S)-3-метил-2-(2,2,2-трифторацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-2l4-индено[2,1-с]пиридин-1-ил)пиколинамида (0,05 г, 0,11 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8,0 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (0,01 мл, 0,22 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,019 г, 0,17 ммоль, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 50 % с в качестве элюента, что давало 5-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилпиколинамид. ЖХ-МС (m/z): 437,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,16 (д, J = 6 Гц, 3H), 1,61 (с, 2H), 1,96-2,11 (м, 5H), 2,65-2,93 (м, 2H), 4,36-4,38 (м, 2H), 4,75 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 7,02-7,95 (м, 2H), 7,46 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,75 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 10,95 (с, 1H).

Методика ED: синтез Соединения 213



4-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензальдегид: к раствору 4-фторбензальдегида (0,5 г, 4,02 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) медленно при 0 °С добавляли K₂CO₃ (1,1 г, 8,05 ммоль, 2,0 экв.) и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (0,47 г, 4,83 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном

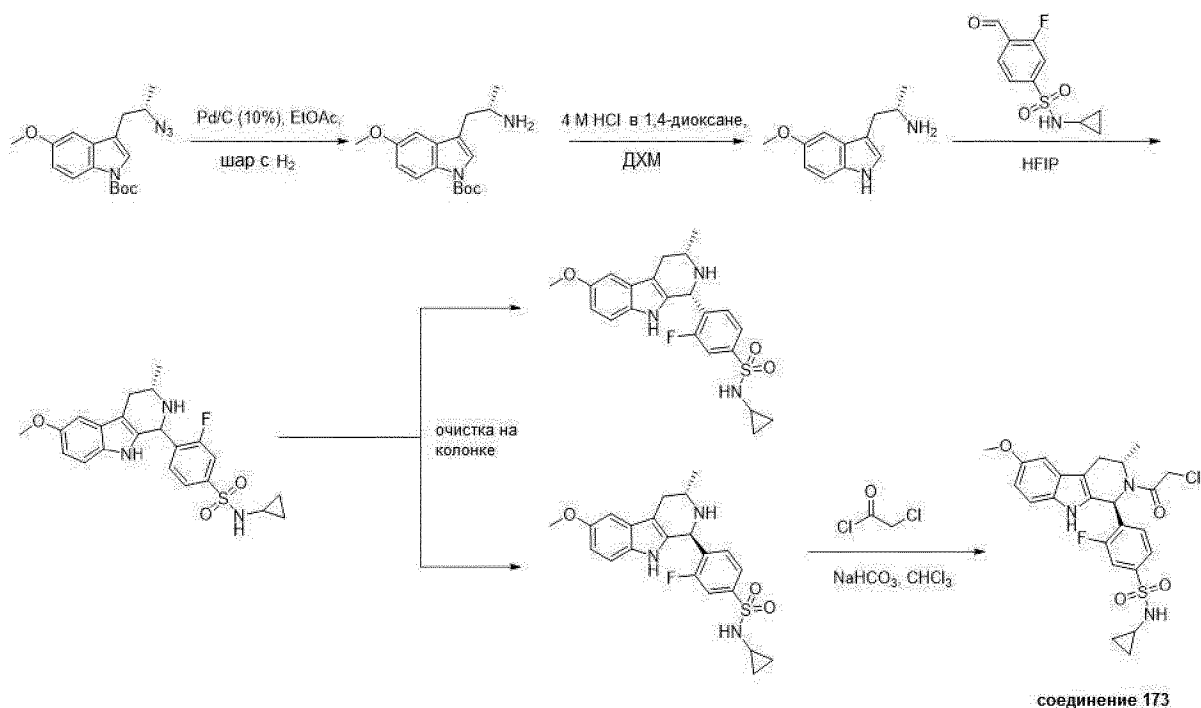
давлении, а затем неочищенный продукт разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении до неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 20 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензальдегид. ЖХ-МС (m/z) = 204,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 4,13 (с, 4H), 4,70 (с, 4H), 6,47 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8 Гц, 2H), 9,64 (с, 1H).

6-(4-((3S)-3-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан: к раствору 4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)бензальдегида (0,116 г, 0,63 ммоль, 1,2 экв.) в HFIP (5 мл) добавляли (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,1 г, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в течение 16 часов при 80 °С. ЖХ-МС и ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показали, что реакция завершилась. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 10-15 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало 6-(4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан. ЖХ-МС (ЭР) (m/z): 360,0 [M+H]⁺,

Получение соединения **213**.

1-((1S,3S)-1-(4-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-хлорэтан-1-он: к раствору 6-(4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (0,100 г, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (0,037 мл, 0,55 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,047 г, 0,41 ммоль, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, что давало 1-((1S,3S)-1-(4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-хлорэтан-1-он. ЖХ-МС (ЭР) (m/z): 436,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) 1,08-1,10 (м, 3H), 2,83-2,86 (м, 2H), 3,95-4,07 (м, 7H), 4,63-4,72 (м, 5H), 6,31 (с, 2H), 5,87 (с, 1H), 6,92-6,98 (м, 2H), 7,14-7,23 (м, 3H), 7,38-7,40 (м, 2H), 10,86 (с, 1H).

Методика ЕЕ: синтез Соединения 173



соединение 173

N-Циклопропил-3-фтор-4-((3*S*)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-
b]индол-1-ил)бензолсульфонамид: к раствору *N*-циклопропил-3-фтор-4-

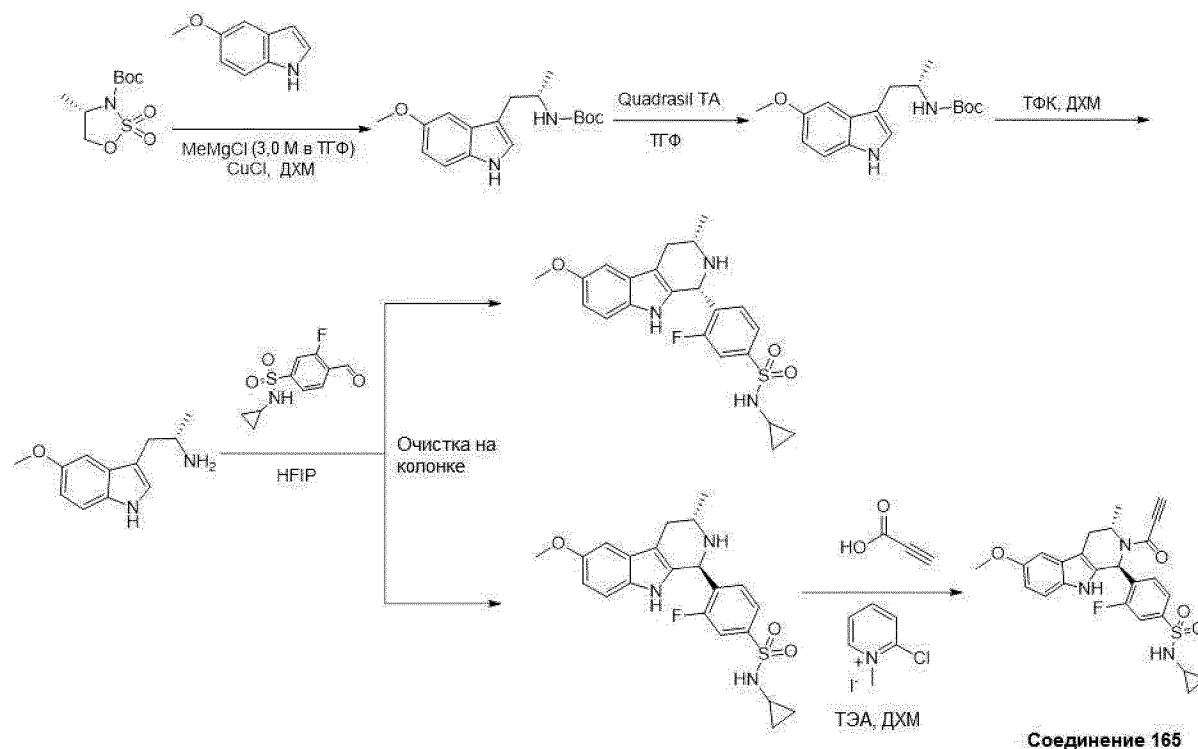
- 5 формилбензолсульфонамида (0,142 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в HFIP (5 мл) добавляли (*S*)-1-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,120 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в течение 16 ч при 80 °С. ЖХ-МС и ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показали, что реакция завершилась. Органический растворители удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 0-5 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало *N*-циклопропил-3-фтор-4-((3*S*)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-
b]индол-1-ил)бензолсульфонамидгептан. ЖХ-МС (ЭР) (*m/z*): 430,0 [M+H]⁺.

Получение соединения 173.

- 4-((3*S*)-2-(2-Хлорацетил)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-
b]индол-1-ил)-*N*-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид: к раствору *N*-циклопропил-3-фтор-4-((3*S*)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-
b]индол-1-ил)бензолсульфонамида (0,030 г, 0,139 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (0,023 мл, 0,27 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 минут, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,018 г, 0,16 ммоль, 1,2 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 50 % с в качестве элюента, и соединение дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: Kinetex C18 (100 мм x 4,6 мм x 2,6 м), подвижная фаза (A): 0,1 % ТФК в воде, подвижная фаза (B):

ACN, скорость потока: 0,75 мл/мин, что давало 4-((3S)-2-(2-хлорацетил)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 506,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,6-0,65 (м, 4H), 1,32-1,33 (м, 3H), 2,20 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,35 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,11 (шир. с, 1H), 4,31 (шир. с, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,83-6,85 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,37-7,37 (м, 1H), 7,51-7,63 (м, 2H), 7,83 (с, 1H).

Методика EF: синтез Соединения 165



трет-Бутил-(S)-(1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат: смесь 5-метокси-1H-индола (0,3 г, 2,03 ммоль, 1 экв.) и хлорида меди (I) (0,26 г, 2,65 ммоль, 1,3 экв.) в круглодонной колбе вакуумировали, затем к ней добавляли ДХМ (10 мл), и реакцию смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли MeMgCl (0,8 мл, 2,65 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 0 °С в течение 1 ч. Затем при -20 °С по каплям добавляли (S)-3,4-диметил-1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксид (0,338 г, 1,42 ммоль, 0,7 экв.) в ДХМ (3 мл), и реакцию смесь перемешивали при -20 °С в течение 5 ч. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала образование нового пятна. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который растворяли в EtOAc (100 мл) и гасили 10%-ой лимонной кислотой при 0 °С, и реакцию смесь фильтровали через слой целита. Слой промывали ДХМ (50 мл), а фильтрат промывали водой (2 × 10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией, используя 20 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало трет-бутил-(S)-(1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат. ЖХ-МС (m/z) = 249,2 [M+H]⁺ - после отщепления трет-бутильной группы. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,00 (д, J = 6,0 Гц, 3H),

1,33 (с, 9H), 2,60-2,64 (м, 1H), 2,77-2,79 (м, 1H), 3,47-3,69 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,66-6,71 (м, 2H), 7,03 (с, 2H), 7,19 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 10,59 (с, 1H).

5 трет-Бутил-(S)-(1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат: к раствору трет-бутил-(S)-(1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (0,22 г, 0,72 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли Quadrasil TA (2,0 г, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через воронку из пористого стекла, и к фильтрату снова добавляли Quadrasil TA (2,0 г, 2,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через воронку из пористого стекла, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало трет-бутил-10 (S)-(1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат. ЖХ-МС (m/z) = 249,0 $[M+H]^+$

(S)-1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин: к раствору трет-бутил-(S)-(1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (0,2 г, 0,65 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,06 мл) при 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. 15 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Его разбавляли ледяной водой (5 мл) и подщелачивали 5%-ным раствором NaOH (рН доводили до 9) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить (S)-1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин. ЖХ-МС (m/z) = 205,2 $[M+H]^+$

20 N-Циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид: к раствору (S)-1-(5-метокси-1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,160 г, 0,78 ммоль, 1 экв.) в HFIP (2,0 мл) добавляли N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид (0,190 г, 0,78 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция 25 завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 30-35 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид (полярное пятно на ТСХ). ЖХ-МС (m/z) = 30 430,1 $[M+H]^+$

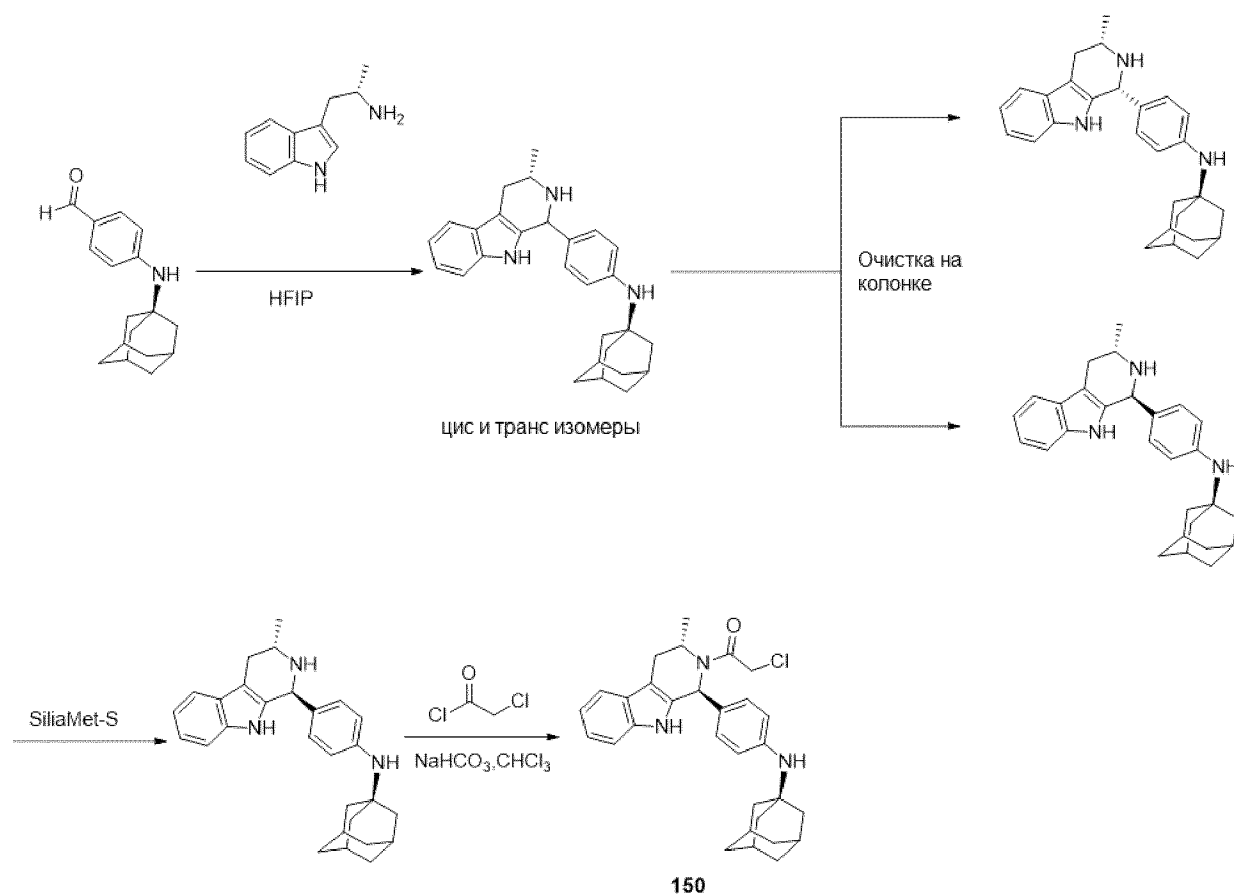
Получение соединения **165**.

N-Циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-метокси-3-метил-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-метокси-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамида (0,06 г, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,052 35 мл, 0,33 ммоль, 2,4 экв.), перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли пропиоловую кислоту (0,009 мл, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,042 г, 0,16 ммоль, 1,2 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. ТСХ (40 %

EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, и соединение

5 дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: Kinetex C18 (100 мм × 4,6 мм × 2,6 мкм), подвижная фаза (А): 0,1 % ТФК в воде, подвижная фаза (В): ACN, скорость потока: 0,75 мл/мин), что давало N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-метокси-3-метил-2-пропилоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 482,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,34-0,44 (м, 3H), 1,21 (с, 4H), 2,01 (шир. с, 2H), 2,90-2,94 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 4,64 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 6,65-6,67 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,11-7,13 (м, 1H), 7,45-7,83 (м, 3H), 7,97 (с, 1H), 10,68 (с, 1H).

Методика EG: синтез Соединения 150



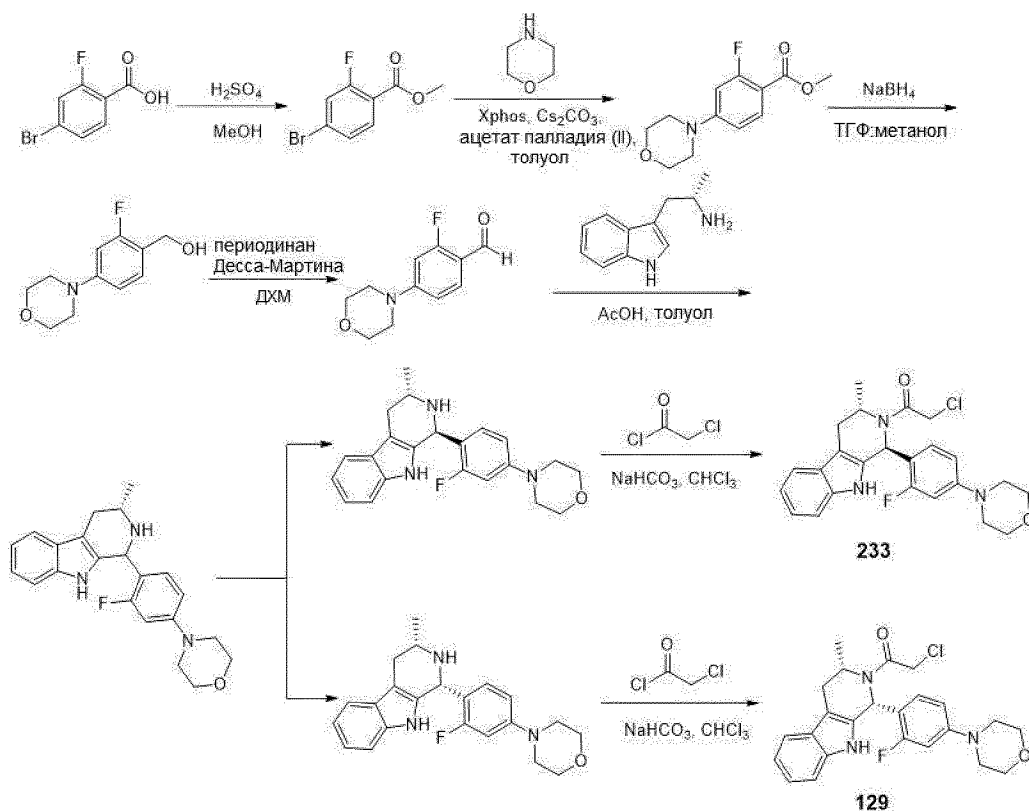
(3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)адамантан-1-амин: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,19 г, 1,09 ммоль, 1 экв.) в HFIP (2,0 мл) добавляли 4-((3s,5s,7s)-адамантан-1-ил)амино)бензальдегид (0,278 г, 1,09 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 30-35 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало цис-изомер и

транс-изомер. Транс-изомер обрабатывали поглотителем SiliaMet-S, что давало (3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)адамантан-1-амин (транс), который использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (m/z) = 412,0 [M+H]⁺

Получение соединения **150**.

- 5 1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-Адамантан-1-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-хлорэтан-1-он: к раствору (3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)адамантан-1-амина (0,06 г, 0,14 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (8,0 мл) добавляли NaHCO₃ (0,024 г, 0,29 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С, перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,02 мл, 0,29 ммоль, 2,0 экв.).
- 10 Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, и соединение дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические
- 15 условия: колонка: Kinetex C18 (100 мм x 4,6 мм x 2,6 мкм), подвижная фаза (А): 0,1 % ТФК в воде, подвижная фаза (В): ACN, скорость потока: 0,75 мл/мин), что давало 1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)амино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-
- 20 хлорэтан-1-он. ЖХ-МС (m/z): 488,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,09-1,11 (м, 3H), 1,58 (с, 6H), 1,79 (с, 6H), 2,07 (с, 3H), 2,83-2,86 (м, 1H), 3,08-3,32 (м, 1H), 4,57 (шир. с, 1H), 4,75-4,86 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 6,64 (с, 2H), 6,91-7,00 (м, 5H), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H), 10,87 (с, 1H).

Методика ЕН: синтез Соединения 129 и Соединения 233



Метил-4-бром-2-фторбензоат: к раствору 4-бром-2-фторбензойной кислоты (4,0 г, 18,26 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) медленно добавляли серную кислоту (0,5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем неочищенный продукт разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл) и водой (2 × 10 мл).

Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, что давало метил-4-бром-2-фторбензоат. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,92 (с, 3H), 7,25-7,36 (м, 2H), 7,81 (т, J = 7,8 Гц, 1H).

Метил-2-фтор-4-морфолинобензоат: к раствору морфолина (1,3 г, 14,92 ммоль, 1 экв.) и метил-4-бром-2-фторбензоата (3,82 г, 16,41 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (25,0 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (7,3 г, 22,38 ммоль, 1,5 экв.), продували аргоном в течение 25 мин, и затем добавляли X-Phos (0,35 г, 0,75 ммоль, 0,05 экв.) и ацетат палладия (0,17 г, 0,75 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (20 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, и этот слой промывали EtOAc (150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным.

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-2-фтор-4-морфолинобензоат. ЖХ-МС (m/z) = 240,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-*d*6) δ м.д. 3,22-3,23 (м, 4H), 3,68 (с, 4H), 3,74 (с, 3H), 6,77 (т, $J = 13,0$ Гц, 2H), 7,69 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H).

(2-Фтор-4-морфолинофенил)метанол: к раствору метил-2-фтор-4-морфолинобензоата (2,08 г, 8,67 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (16 мл) и MeOH (2,0 мл) при 0 °С добавляли боргидрид натрия (2,62 г, 69,33 ммоль, 8,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 16 ч. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали водой (2 \times 25 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало (2-фтор-4-морфолинофенил)метанол. ЖХ-МС (m/z) = 212,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 3,07 (с, 4H), 3,68 (с, 4H), 4,38 (с, 2H), 5,00 (с, 1H), 6,65-6,71 (м, 2H), 7,22 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H).

2-Фтор-4-морфолинобензальдегид: к раствору (2-фтор-4-морфолинофенил)метанола (1,4 г, 6,63 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50,0 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (4,22 г, 9,94 ммоль, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (20 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С и экстрагировали ДХМ (2 \times 100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало 2-фтор-4-морфолинобензальдегид. Используется на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (m/z) = 210,1 [M+H]⁺

4-(3-Фтор-4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,6 г, 3,44 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли 2-фтор-4-морфолинобензальдегид (0,72 г, 3,44 ммоль, 1 экв.) и AcOH (0,2 мл, 3,44 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. ТСХ (10 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и водой (2 \times 15 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало диастереомерный продукт, который затем разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: CHIRALPAK IC (100 мм \times 4,6 мм \times 3 мкм), подвижная фаза: н-гексан: ИПС с 0,1 % ДЭА (50:50), скорость потока: 1,0 мл/мин), что давало 4-(3-фтор-4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин (транс, полярный в соответствии с ТСХ) и 4-(3-фтор-4-((1R,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-b]индол-1-ил)фенил)морфолин (цис, неполярный в соответствии с ТСХ).

Аналитические данные транс-соединения (транс-геометрия подтверждена с помощью COSY и NOESY): ЖХ-МС (m/z) = 366,2[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,21-1,28 (м, 3H), 2,49-2,55 (м, 1H), 2,92 (дд, $J = 4,0$ Гц, 15,2 Гц, 1H), 3,13 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,22-3,27 (м, 1H), 3,82 (т,

$J = 4,8$ Гц, 4Н), 3,99-4,05 (м, 1Н), 5,58 (с, 1Н), 6,48 (дд, $J = 2,0$ Гц, 8,8 Гц, 1Н), 6,64 (дд, $J = 2,0$ Гц, 13,0 Гц, 1Н), 6,75 (т, $J = 8,6$ Гц, 1Н), 7,09-7,18 (м, 2Н), 7,27 (с, 1Н), 7,53 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н).

Аналитические данные цис-соединения (цис-геометрия подтверждена с помощью COSY и
5 NOESY): ЖХ-МС (m/z) = 366,2[M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,35 (д, $J = 6,0$ Гц, 3Н), 2,53-2,59 (м, 1Н), 2,86 (дд, $J = 2,0$ Гц, 17,2 Гц, 1Н), 3,15 (т, $J = 5,0$ Гц, 4Н), 3,27-3,32 (м, 1Н), 3,84 (т, $J = 5,0$ Гц, 4Н), 3,99-4,05 (м, 1Н), 5,53 (с, 1Н), 6,60-6,91 (м, 2Н), 7,09-7,22 (м, 4Н), 7,49-7,51 (м, 2Н).

2-Хлор-1-((1S,3S)-1-(2-фтор-4-морфолинофенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-
10 пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору 4-(3-фтор-4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)морфолина (транс) (0,13 г, 0,35 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (8,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (0,06 г, 0,70 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,04 мл, 0,53 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС и ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором
15 NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 40-50 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 2-хлор-1-((1S,3S)-1-(2-фтор-4-морфолинофенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-
20 пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z): 442,3 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,29 (д, $J = 6,0$ Гц, 3Н), 2,92 (д, $J = 14,8$ Гц, 1Н), 3,08 (д, $J = 2,4$ Гц, 4Н), 3,27 (шир. с, 1Н), 3,79 (т, $J = 4,4$ Гц, 4Н), 3,98-4,13 (м, 1Н), 4,22 (шир. с, 1Н), 4,90 (шир. с, 1Н), 6,24 (с, 1Н), 6,52-6,57 (м, 2Н), 7,02-7,17 (м, 3Н), 7,25-7,29 (м, 1Н), 7,49 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н).

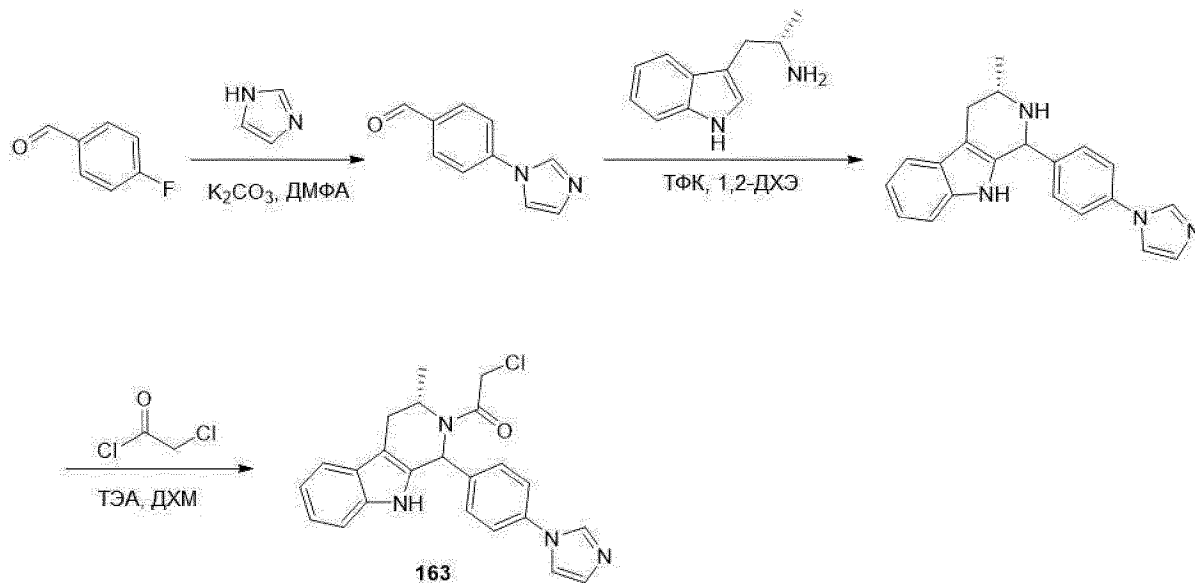
2-Хлор-1-((1R,3S)-1-(2-фтор-4-морфолинофенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-
25 пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору 4-(3-фтор-4-((1R,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)морфолина (цис) (0,17 г, 0,46 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (10,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (0,077 г, 0,92 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,05 мл, 0,69 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХ-МС и ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали
30 насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и водой (2 × 10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 40-50 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 2-хлор-1-((1R,3S)-1-(2-фтор-4-морфолинофенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z): 422,3 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 1,09 (д, $J = 6,4$ Гц, 3Н), 2,72 (д, $J = 15,2$ Гц, 1Н), 3,04-3,09 (м, 5Н), 3,68 (т, $J = 4,4$ Гц, 4Н), 4,56 (шир. с, 3Н), 6,65-6,74 (м, 3Н), 6,90-6,99 (м, 2Н), 7,05 (т, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 10,78 (с, 1Н).

По аналогичной схеме синтеза были синтезированы **129** и **233**.

Соединение **129**: ЖХ-МС (m/z): 442,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,35 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,85 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 3,16 (с, 5H), 3,82 (д, $J = 4,4$ Гц, 4H), 4,14 (шир. с, 1H), 4,20-4,23 (м, 1H), 4,80 (шир. с, 1H), 6,57-6,65 (м, 3H), 7,10-7,19 (м, 3H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,50 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H).

5 Соединение **233**: ЖХ-МС (m/z): 442,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,29 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,92 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J = 2,8$ Гц, 4H), 3,25 (шир. с, 1H), 3,79 (т, $J = 4,6$ Гц, 4H), 3,98 (шир. с, 1H), 4,21 (шир. с, 1H), 4,91 (шир. с, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,52-6,57 (м, 2H), 7,02-7,16 (м, 3H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,50 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H).

Методика Е1: синтез Соединения 163



4-(1H-Имидазол-1-ил)бензальдегид: к раствору 4-фторбензальдегида (1,0 г, 8,05 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10,0 мл) добавляли K_2CO_3 (1,66 г, 12,07 ммоль, 1,5 экв.), а затем добавляли 1H-имидазол (0,66 г, 9,66 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 5 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь
15 охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 50-60 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-(1H-имидазол-1-ил)бензальдегид. ЖХ-МС (m/z) = 173,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д.
20 7,14 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 9,6$ Гц, 3H), 8,02 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,43 (с, 1H), 10,00 (с, 1H).

(3S)-1-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,15 г, 0,86 ммоль, 1 экв.) в 1,2-ДХЭ (10,0 мл) добавляли 4-(1H-имидазол-1-ил)бензальдегид (0,16 г, 0,95 ммоль, 1,1 экв.), а затем при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (0,13 мл, 1,72 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80
25 °С в течение 6 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 ,

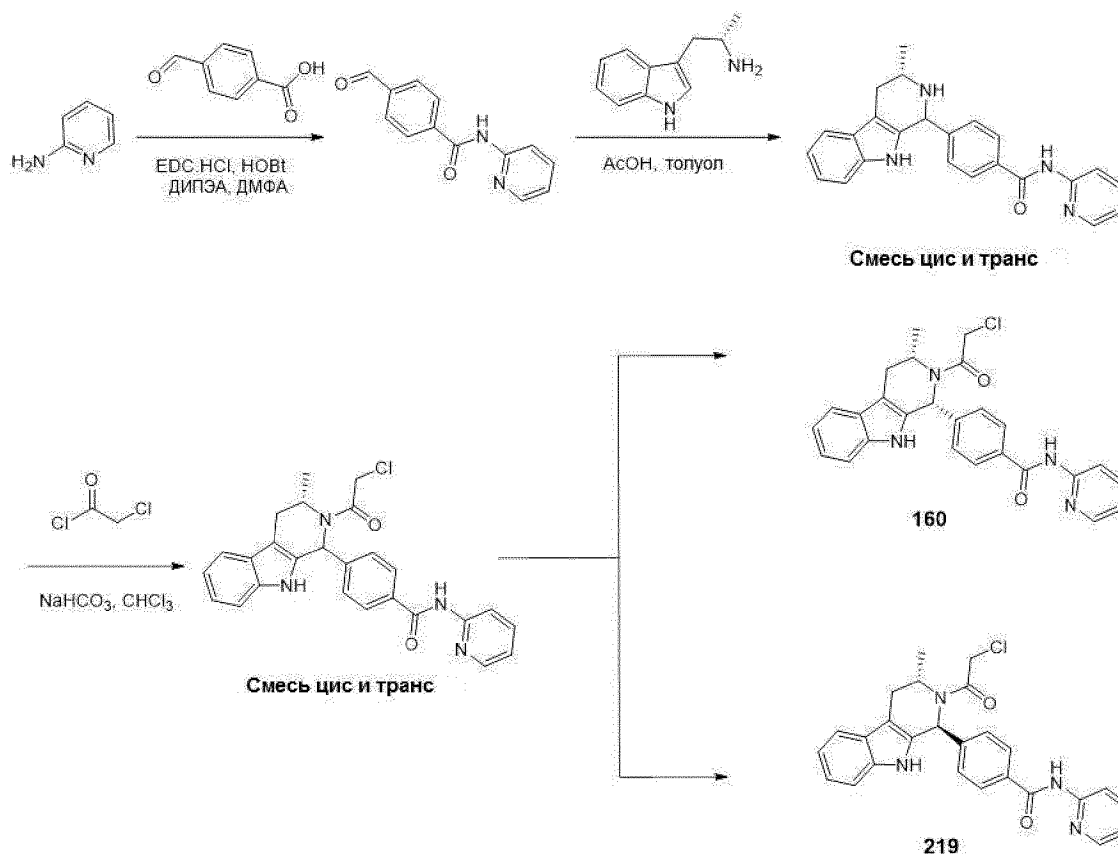
концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 5-10 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало (3S)-1-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол. ЖХ-МС (m/z) = 329,2[M+H]⁺

5 Получение соединения **163**.

1-(3S)-1-(4-(1H-Имидазол-1-ил)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-хлорэтан-1-он: к раствору (3S)-1-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (0,26 г, 0,79 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (0,33 мл, 2,37 ммоль, 3,0 экв.), перемешивали в течение 15 минут, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,075 мл, 0,95 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 10 комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (10 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный 15 продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 5-7 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало продукт. Соединение дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: Inertsil ODS 3V (250 мм x 4,6 мм x 5 мкм), подвижная фаза (А): 0,1 % аммиака в воде, подвижная фаза (В): ACN, скорость потока: 1,0 мл/мин, изократическое элюирование: (А:В): (50:50)), что 20 давало 1-((3S)-1-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-хлорэтан-1-он. (Цис- и транс-изомеры не разделились). ЖХ-МС (m/z) = 405,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,20-1,25 (м, 3H), 2,88 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,21 (шир. с, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,65 (шир. с, 1H), 6,94 (шир. с, 2H), 7,20-7,25 (м, 3H), 7,32-7,36 (м, 3H), 7,54-7,61 (м, 3H), 7,79 (шир. с, 1H), 8,03 (шир. с, 1H).

Методика ЕЈ: синтез Соединения 160 и Соединения 219



4-Формил-N-(пиридин-2-ил)бензамид: к раствору 4-формилбензойной кислоты (0,96 г, 6,37 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10,0 мл) добавляли ДИПЭА (1,85 мл, 10,62 ммоль, 2,0 экв.),

5 перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли EDC·HCl (1,53 г, 7,96 ммоль, 1,5 экв.) и HOBT (0,86 г, 6,37 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли пиридин-2-амин (0,5 г, 5,31 ммоль, 1,0 экв.), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере N₂. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли льдом и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органический

10 слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 10 мл) и водой (2 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 25-30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-формил-N-(пиридин-2-ил)бензамид. ЖХ-МС (m/z) = 227,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,17

15 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 7,84 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 8,16-8,17 (м, 3H), 8,39 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 10,09 (с, 1H), 11,01 (с, 1H).

4-((3S)-3-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,25 г, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли 4-формил-N-(пиридин-2-ил)бензамид (0,32 г, 1,43 ммоль, 1,0 экв.), а затем при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,08 мл, 1,43 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. ТСХ (70 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и

20

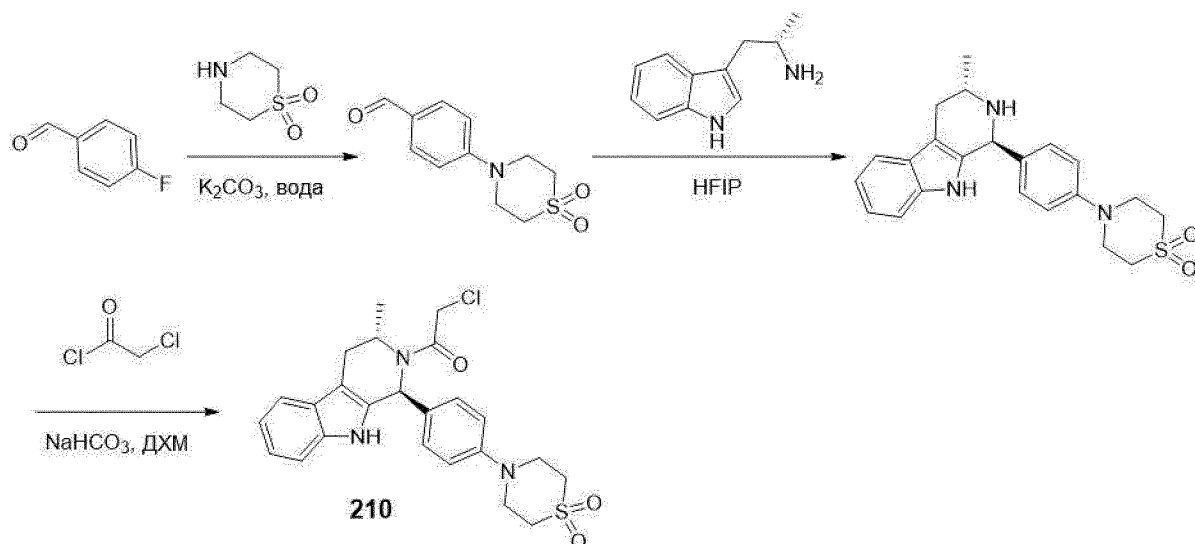
концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 10 мл) и водой (2 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 60-70 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид. ЖХ-МС (m/z) = 383,2 [M+H]⁺

4-((3S)-2-(2-Хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид: к раствору 4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида (0,33 г, 0,86 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (10,0 мл) при 0 °C добавляли NaHCO₃ (0,144 г, 1,72 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °C добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,1 мл, 1,29 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили льдом и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и водой (10 мл), разделяли слои, органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 25-30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, чтобы получить 4-((1R,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид (пик 1, обозначенный как цис, неполярный на ТСХ по сравнению с другим соответствующим изомером).

Соединение **160** (цис): ЖХ-МС (m/z) = 459,1[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,86 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,23 (дд, J = 5,6 Гц, 15,6 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,62 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,10 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,40 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54-7,60 (м, 3H), 7,78-7,86 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,30 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,87 (шир. с, 1H).

Соединение **219** (транс): пик 2 (полярное пятно на ТСХ) дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: Inertsil ODS 3V (250 мм x 4,6 мм x 5 мкм), подвижная фаза (А): 100 % воды, подвижная фаза (В): ACN, скорость потока: 1,0 мл/мин, состав В: 0/10, 12/70, 25/90, 27/10, 30/10), что давало 4-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид (пик 2, обозначенный как транс, полярное пятно на ТСХ по сравнению с другим соответствующим изомером). ЖХ-МС (m/z) = 459,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,34 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,97 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,39 (шир. с, 1H), 4,09 (шир. с, 1H), 4,24 (шир. с, 1H), 4,82 (шир. с, 1H), 5,95 (с, 1H), 7,04-7,07 (м, 1H), 7,09-7,16 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,71-7,76 (м, 3H), 7,96 (с, 1H), 8,28 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H).

Методика ЕК: синтез Соединения 210



4-(1,1-Диоксидотиоморфолино)бензальдегид: к раствору 4-фторбензальдегида (0,4 г, 3,22 ммоль, 1,0 экв.) и тиоморфолин-1,1-диоксида (0,65 г, 4,83 ммоль, 1,5 экв.) в воде (20,0 мл) добавляли K_2CO_3 (0,67 г, 4,83 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 25-30 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-(1,1-диоксидотиоморфолино)бензальдегид. ЖХ-МС (m/z) = 240,1 [$M+H$]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 3,12 (с, 4H), 3,95 (с, 4H), 7,14 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 9,74 (с, 1H).

4-(4-((1S,3S)-3-Метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)тиоморфолин-1,1-диоксид: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,07 г, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в HFIP (3,0 мл) добавляли 4-(1,1-диоксидотиоморфолино)бензальдегид (0,096 г, 0,40 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 2-3 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало 4-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)тиоморфолин-1,1-диоксид. ЖХ-МС (m/z) = 396,0 [$M+H$]⁺

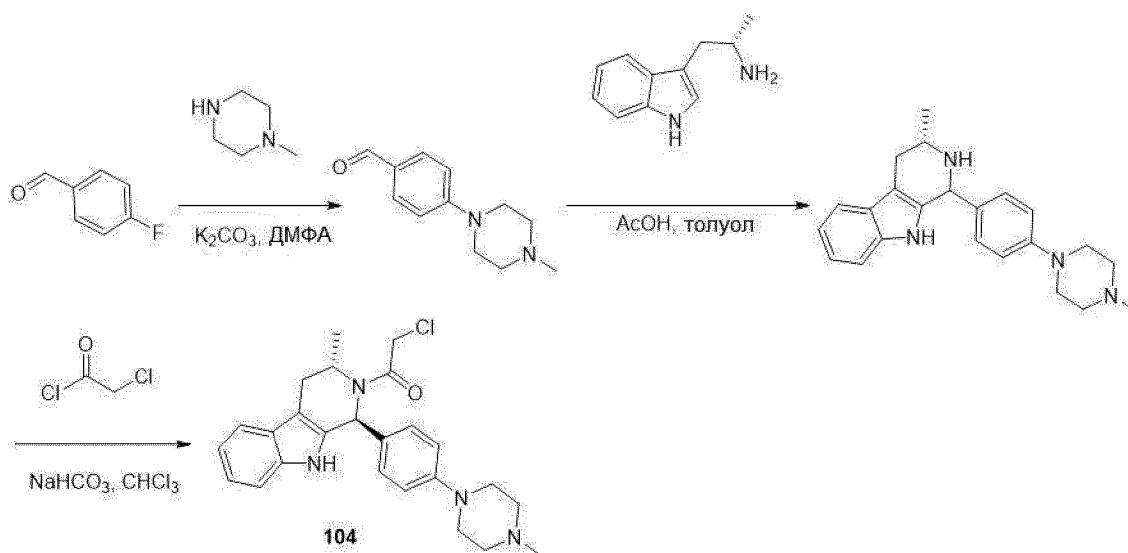
Получение соединения 210.

2-Хлор-1-((1S,3S)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору 4-(4-((1S,3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)тиоморфолин-1,1-диоксида (0,05 г, 0,13 ммоль, 1 экв.) в хлороформе (8,0 мл) при 0 °С добавляли гидрокарбонат натрия (0,021 г, 0,26 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,02 мл, 0,13

ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (80 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

- 5 Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 2-3 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, чтобы получить продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 2 % MeOH в ДХМ в качестве элюента (элюировали трижды), что давало 2-хлоро-1-((1S,3S)-1-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)фенил)-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 472,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,86 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,04-3,14 (м, 5H), 3,66 (с, 4H), 4,30 (шир. с, 1H), 4,62 (шир. с, 1H), 4,77 (шир. с, 1H), 5,91 (шир. с, 1H), 6,88-6,95 (м, 3H), 7,00 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,23-7,25 (м, 3H), 7,40 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 10,92 (с, 1H).

Методика EL: альтернативный синтез Соединения 104



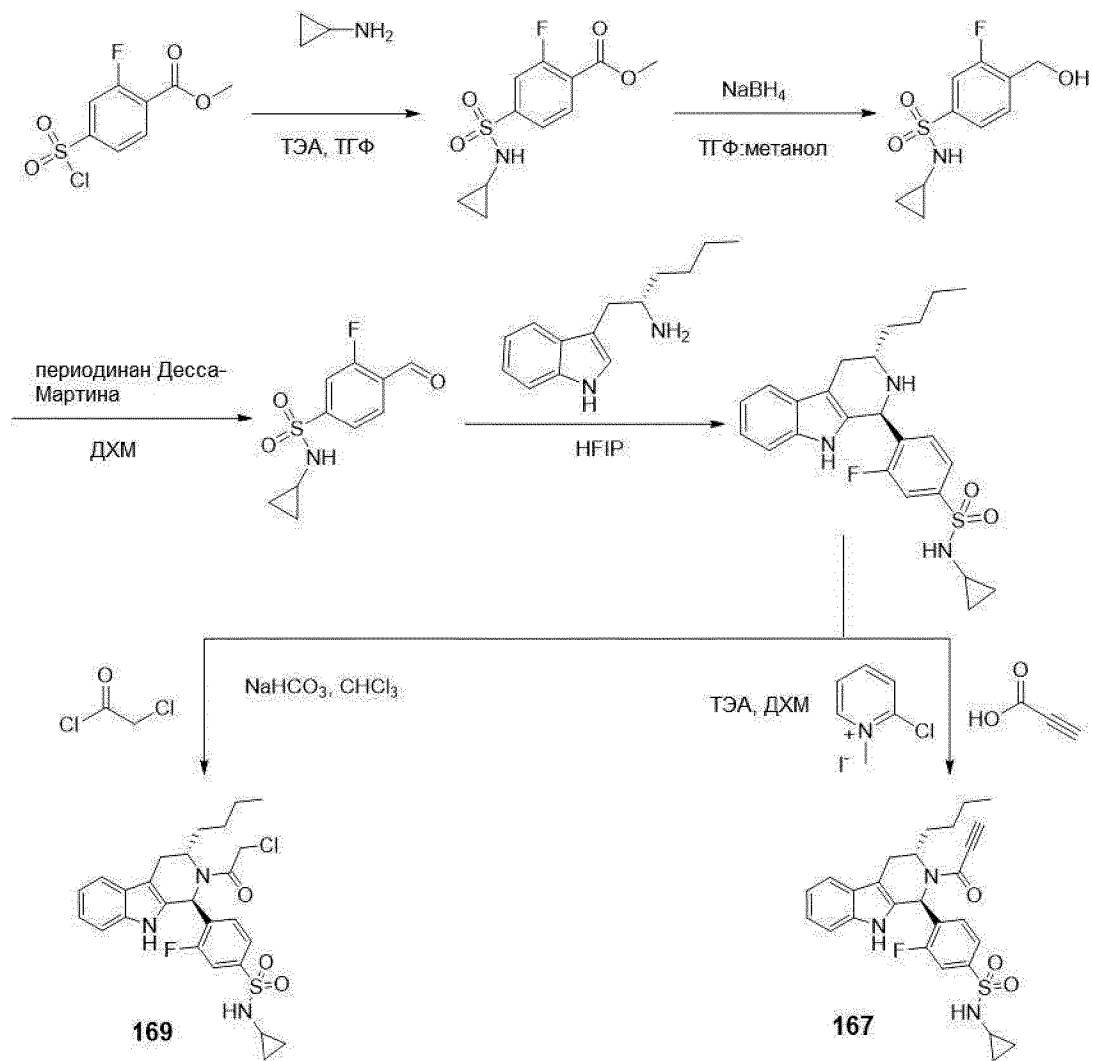
- 15 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензальдегид: к раствору 4-фторбензальдегида (0,5 г, 4,03 ммоль, 1,0 экв.) и 1-метилпиперазина (0,6 г, 6,04 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (20,0 мл) добавляли K₂CO₃ (0,83 г, 6,04 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили льдом и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.
- 20 Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 3-4 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензальдегид. ЖХ-МС (m/z) = 205,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,19 (с, 3H), 2,40 (т, J = 5,2 Гц, 4H), 3,35 (т, J = 5,0 Гц, 4H), 7,02 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 9,69 (с, 1H).
- 25 (3S)-3-Метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,2 г, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензальдегида (0,23 г, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) при 0 °С добавляли уксусную кислоту (0,066 мл, 1,15 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в

течение 16 ч. ТСХ (10 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 5-8 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало (3S)-3-метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол. ЖХ-МС (m/z) = 361,3 [M+H]⁺

Получение соединения 104.

2-Хлор-1-((1S,3S)-3-метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он: к раствору (3S)-3-метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индола (0,25 г, 0,69 ммоль, 1 экв.) в хлороформе (10,0 мл) при 0 °С добавляли гидрокарбонат натрия (0,12 г, 1,38 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,08 мл, 1,04 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ (5 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 3-7 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: KINETEX C18 (100 мм x 4,6 мм x 2,6 мкм), подвижная фаза (А): 0,1 % ТФК в воде, подвижная фаза (В): ACN, скорость потока: 0,75 мл/мин, состав В: 0/20, 5/90, 6/90, 8/20, 10/20), что давало 2-хлор-1-((1S,3S)-3-метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)этан-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 437,36 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1,10 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,15 (с, 2H), 2,37 (с, 4H), 2,84-2,87 (м, 1H), 3,02 (с, 4H), 3,08-3,13 (м, 3H), 4,60-4,77 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), 6,80 (с, 2H), 6,91-7,01 (м, 2H), 7,17-7,26 (м, 3H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 10,88 (с, 1H).

Методика ЕМ: синтез Соединения 169 и Соединения 167



Метил-4-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоат: к раствору метил-4-(хлорсульфонил)-2-фторбензоата (1,0 г, 3,96 ммоль, 1 экв.) и циклопропанамина (0,27 мл, 3,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (25,0 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (1,67 мл, 11,88 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (2 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт.

10 Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией, используя 30-35 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-4-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоат. ЖХ-МС (m/z) = 274,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,36 (с, 2H), 0,48-0,51 (м, 2H), 2,15-2,17 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 7,66-7,73 (м, 2H), 8,10 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H).

15 N-Циклопропил-3-фтор-4-(гидроксиметил)бензолсульфонамид: к раствору метил-4-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоата (1,01 г, 3,69 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10,0 мл) при 0 °С добавляли боргидрид натрия (1,37 г, 36,96 ммоль, 10,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало

неочищенный продукт, который растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 30-40 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало N-циклопропил-3-фтор-4-

5 (гидроксиметил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 244,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 0,35 (с, 2H), 0,46 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,09 (с, 1H), 4,06 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 5,49 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,62-7,71 (м, 2H), 7,97 (с, 1H).

N-Циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-(гидроксиметил)бензолсульфонамида (0,7 г, 2,85 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (25,0 мл) при 0 °С
10 добавляли периодинан Десса-Мартина (1,8 г, 4,28 ммоль, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ при 0 °С и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-
15 хроматографии, используя 30-35 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 242,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 0,37 (с, 2H), 0,50 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,17 (с, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 8,05 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 10,23 (с, 1H).

4-((1S,3S)-3-Бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-
20 фторбензолсульфонамид: к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)гексан-2-амин (0,16 г, 0,74 ммоль, 1 экв.) в HFIP (2,0 мл) добавляли N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид (0,22 г, 0,89 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный
25 продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-((1S,3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 442,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 0,35 (с, 2H), 0,47 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 0,78 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,13-1,17 (м, 2H), 1,25-1,26 (м, 2H), 1,40-1,41 (м, 2H), 2,08 (шир. с, 1H), 2,30 (т, J = 11,8 Гц, 2H), 2,64-2,82 (м, 2H), 5,47 (с, 1H), 6,89-7,04 (м, 3H), 7,22 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,58 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 10,64 (с, 1H).

Получение соединения **169**.

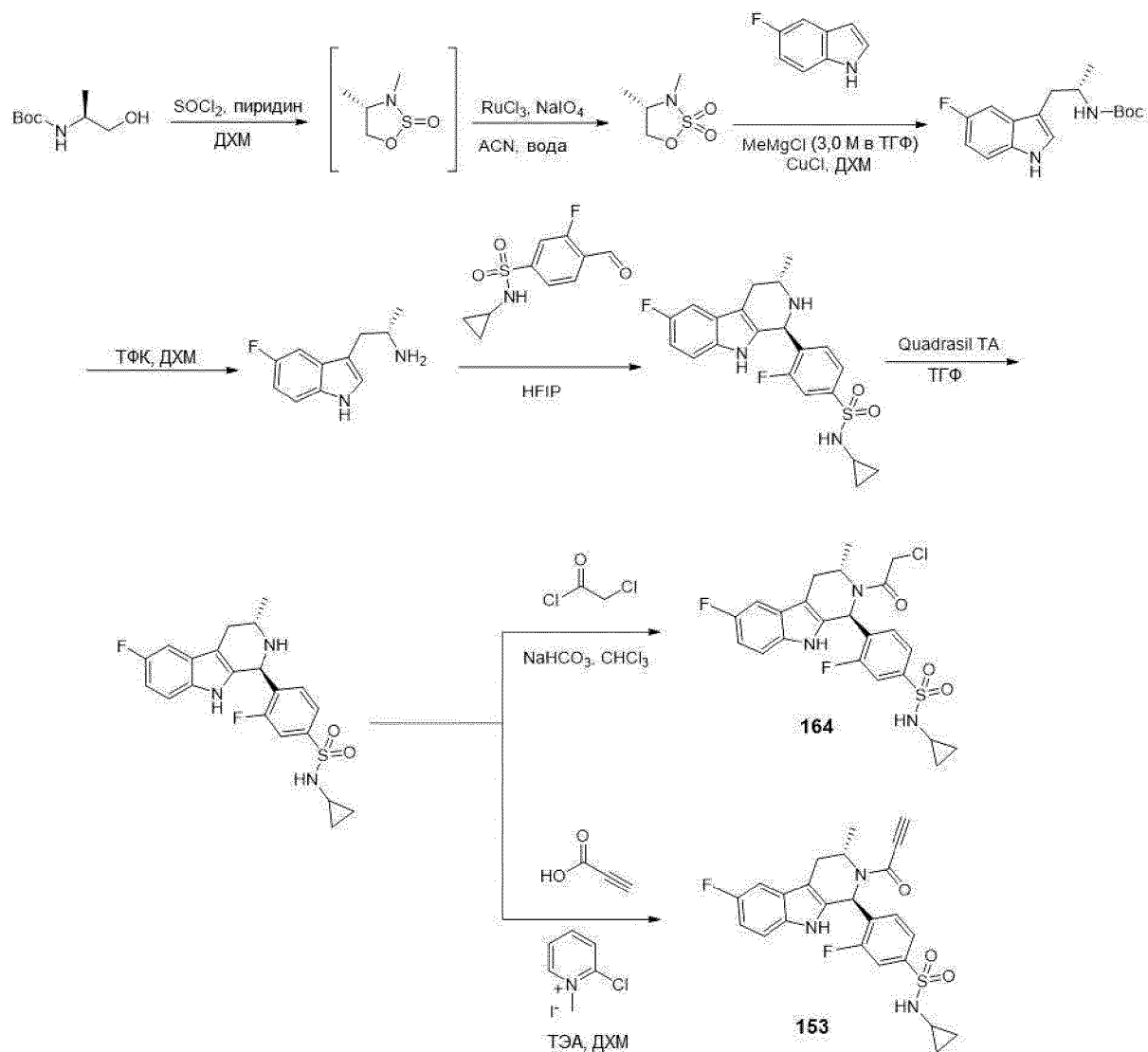
4-((1S,3S)-3-Бутил-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-
35 циклопропил-3-фторбензолсульфонамид: к раствору 4-((1S,3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид (0,06 г, 0,14 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (10,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (0,023 г, 0,28 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,02 мл, 0,20 ммоль, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1,5 ч. ТСХ (40 % EtOAc в

гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-((1S,3S)-3-бутил-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-
5 b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 518,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 0,34-0,44 (м, 4H), 0,76 (с, 3H), 1,21 (с, 4H), 1,44 (с, 2H), 2,02 (с, 1H), 3,03 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 4,39-4,49 (м, 2H), 6,68 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 6,94-7,03 (м, 2H), 7,23 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,37-7,52 (м, 4H), 7,97 (с, 1H), 10,80 (с, 1H).

Получение соединения 167.

10 4-((1S,3S)-3-Бутил-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид: к раствору 4-((1S,3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамида (0,06 г, 0,14 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8,0 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,05 мл, 0,34 ммоль, 2,4 экв.), перемешивали в течение 5 минут, а затем добавляли пропиоловую кислоту (0,01 мл, 0,14
15 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,043 г, 0,17 ммоль, 1,2 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало
20 неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (аналитические условия: колонка: Inertsil ODS 3V (150 мм x 4,6 мм x 5 мкм), подвижная фаза (A): 0,1 % аммиака в воде, подвижная фаза (B): ACN, скорость потока: 1,0 мл/мин, состав B: 0/20, 3/20, 7/80, 17/80, 18/20, 20/20), что давало 4-((1S,3S)-3-бутил-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 494,4
25 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ 0,35-0,46 (м, 4H), 0,80 (с, 3H), 1,23 (шир. с, 4H), 1,51 (шир. с, 2H), 2,09 (с, 1H), 3,03-3,10 (м, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 6,97-7,03 (м, 2H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,6 Гц, 4H), 7,83 (с, 1H), 10,71 (с, 1H).

Методика EN: синтез Соединения 164 и Соединения 153



(S)-3,4-Диметил-1,2,3-оксатиазолидин 2,2-диоксид: к раствору тионилхлорида (2,07 мл, 28,53 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (20,0 мл) при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли трет-бутил-(S)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат (2,0 г, 11,41 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5,0 мл) и пиридине (4,8 мл, 59,33 ммоль, 5,2 экв.). Смесь перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ДХМ:EtOAc (1:1), и осадок отфильтровывали. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, что давало (4S)-3,4-диметил-1,2,3-оксатиазолидин-2-оксид. (4S)-3,4-Диметил-1,2,3-оксатиазолидин-2-оксид (4,0 г, 18,08 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ACN (10 мл) и при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли хлорид рутения (0,02 г, 0,09 ммоль, 0,005 экв.) и метапериодат натрия (4,25 г, 19,88 ммоль, 1,1 экв.), а затем воду (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и этот слой промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат промывали раствором NaHCO_3 (2×10 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном

давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 30-40 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало (S)-3,4-диметил-1,2,3-оксатиазолидин-2,2-диоксид. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,49-1,57 (м, 12H), 4,17-4,20 (м, 1H), 4,40-4,42 (м, 1H), 4,64-4,68 (м, 1H).

5 трет-Бутил-(S)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат: смесь 5-фтор-1H-индола (0,25 г, 1,85 ммоль, 1 экв.) и хлорида меди (I) (0,24 г, 2,40 ммоль, 1,3 экв.) в круглодонной колбе вакуумировали, затем добавляли ДХМ (10 мл), и реакционную смесь охлаждали до 0 °С, и по каплям добавляли MeMgCl (0,8 мл, 2,40 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 0 °С в течение 1 ч. Затем по каплям при -20 °С добавляли (S)-3,4-диметил-1,2,3-оксатиазолидин-2,2-
10 диоксид (0,31 г, 1,29 ммоль, 0,7 экв.) в ДХМ (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при -20 °С в течение 5 ч. ТСХ (20 % EtOAc в гексане) показала образование нового пятна. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который растворяли в EtOAc (100 мл) и гасили 10%-ой лимонной кислотой при 0 °С, и реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой промывали ДХМ (50 мл), а фильтрат
15 промывали водой (2 × 10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало трет-бутил-(S)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат. ЖХ-МС (m/z) = 237,1 [M+H]⁺ - после отщепления трет-бутильной группы. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 0,98 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 2,58-2,76 (м, 2H), 3,63-3,66 (м, 1H), 6,72 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,26-7,27 (м, 2H), 10,87 (с, 1H).

(S)-1-(5-Фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин: к раствору трет-бутил-(S)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (0,2 г, 0,68 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при 0 °С добавляли трифторукусную кислоту (0,5 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре
25 в течение 3 ч. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Его разбавляли ледяной водой (5 мл) и подщелачивали 5%-ным раствором NaOH (рН доводили до 9) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, что давало (S)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин. ЖХ-МС (m/z) =
30 193,1 [M+H]⁺

N-Циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид: к раствору (S)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,14 г, 0,72 ммоль, 1 экв.) в HFIP (2,0 мл) добавляли N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид (0,21 г, 0,87 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 30-35 % EtOAc в гексане в качестве

элюента, что давало N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 418,1 [M+H]⁺

Методика обработки N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамида поглотителем: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамида (0,06 г, 0,14 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли Quadrasil TA (2,0 г, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через воронку из пористого стекла, и к фильтрату снова добавляли Quadrasil TA (2,0 г, 2,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

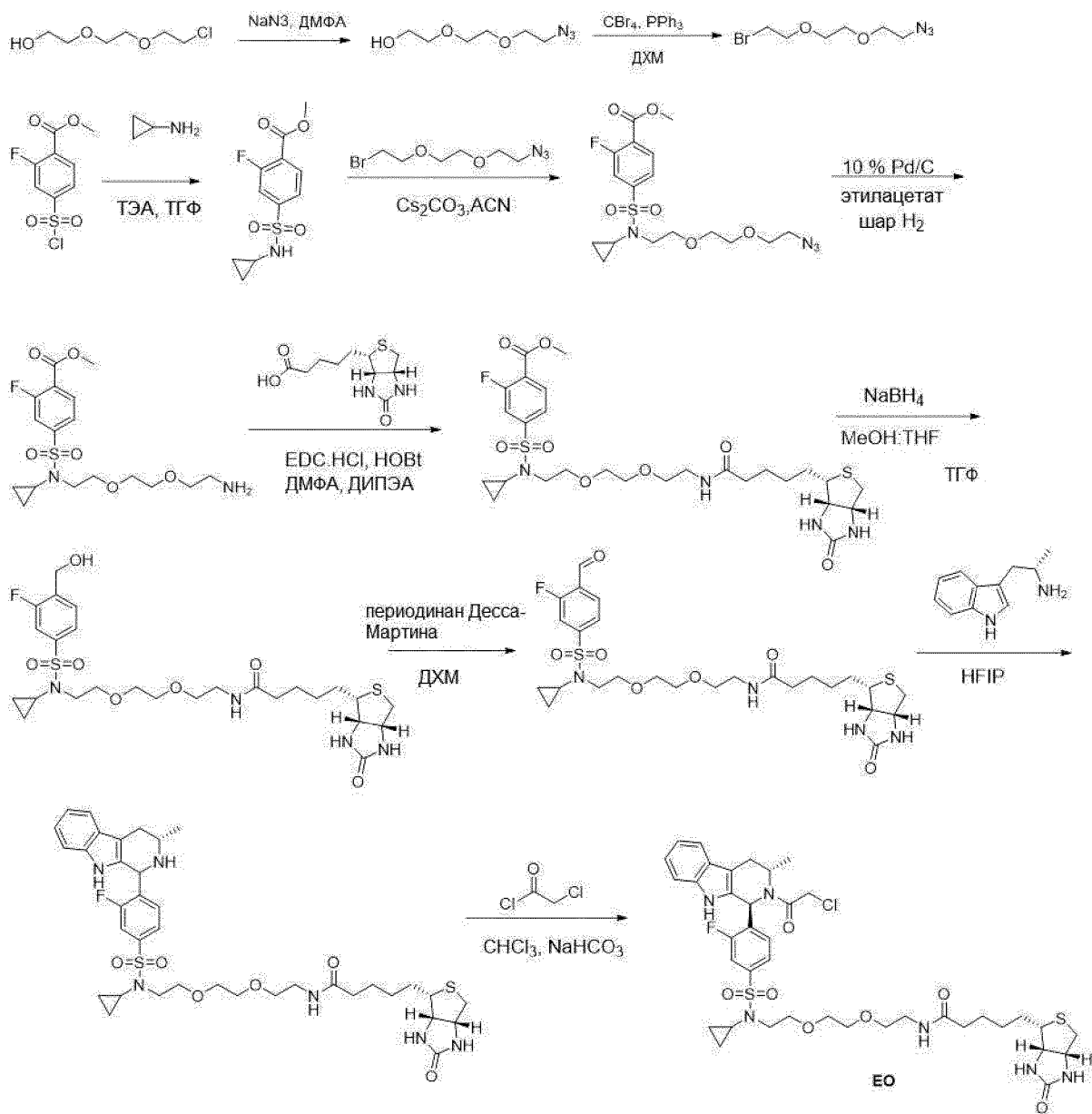
10 Реакционную смесь фильтровали через воронку из пористого стекла, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 418,1 [M+H]⁺

Получение соединения **164**. 4-((1S,3S)-2-(2-Хлорацетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамида (0,05 г, 0,12 ммоль, 1 экв.) в СНCl₃ (8,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (0,02 г, 0,24 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,014 мл, 0,18 ммоль, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 494,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,35-0,46 (м, 4H), 1,18 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,89 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 4,44-4,46 (м, 1H), 4,70-4,76 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 6,87 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,40-7,45 (м, 2H), 7,52 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 10,94 (с, 1H).

Получение соединения **153**. N-Циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамида (0,08 г, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,064 мл, 0,46 ммоль, 2,4 экв.), перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли пропиоловую кислоту (0,012 мл, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,06 г, 0,23 ммоль, 1,2 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией, используя 20-25 % EtOAc в гексане в качестве

элюента, что давало N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3S)-6-фтор-3-метил-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 469,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,35 (с, 2H), 0,45-0,46 (м, 2H), 1,20 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,02 (шир. с, 1H), 2,94 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,45 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 5,17 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 6,88 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,22-7,27 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,51 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,56-7,60 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 10,98 (с, 1H).

Методика ЕО: синтез соединения ЕО



2-(2-(2-Азидоэтокси)этокси)этан-1-ол: к раствору 2-(2-(2-хлорэтокси)этокси)этан-1-ола (5,0 г, 29,72 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) при 0 °С добавляли азид натрия (2,9 г, 44,58 ммоль, 1,5 экв.). Затем реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали ледяной водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ол. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 3,40 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,61 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 3,68-3,69 (м, 6H), 3,74 (т, J = 4,4 Гц, 2H).

1-Азидо-2-(2-(2-бромэтокси)этокси)этан: к раствору 2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этан-1-ола (2,2 г, 12,55 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) при 0 °С добавляли трифенилфосфин (3,95 г, 15,06 ммоль, 1,2 экв.) и четырехбромистый углерод (4,99 г, 15,06 ммоль, 1,2 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2 X 15 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 15-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 1-азидо-2-(2-(2-бромэтокси)этокси)этан. ЖХ-МС (m/z) = требуемая масса не ионизирована. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,38-3,39 (м, 2H), 3,46-3,49 (м, 2H), 3,68 (с, 6H), 3,81-3,84 (м, 2H).

Метил-4-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоат: к раствору метил-4-(хлорсульфонил)-2-фторбензоата (0,750 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) и циклопропанамина (0,169 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20,0 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (1,25 мл, 8,90 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали водой (2 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 15-25 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-4-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоат. ЖХ-МС (m/z) = 272,1 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: м.д. 0,64-0,68 (м, 4H), 3,27-3,32 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 4,91 (с, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 8,07-8,11 (м, 1H).

Метил-4-(N-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)-N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоат: к раствору метил-4-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоата (0,440 г, 1,61 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (20 мл) при 0 °С добавляли Cs₂CO₃ (0,628 г, 1,93 ммоль, 1,2 экв.), а затем 1-азидо-2-(2-(2-бромэтокси)этокси)этан (0,460 г, 1,93 ммоль, 1,2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 15-20 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-4-(N-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)-N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоат. ЖХ-МС (m/z) = 431,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 0,73-0,74 (м, 2H), 0,91 (с, 2H), 2,17 (с, 1H), 3,37-3,44 (м, 4H), 3,58 (с, 4H), 3,64-3,66 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 7,64-7,71 (м, 2H), 8,05-8,09 (м, 1H).

Метил-4-(N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоат: к раствору метил-4-(N-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этил)-N-циклопропилсульфамоил)-2-фторбензоата (0,520 г, 1,19 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (25 мл)

добавляли 10 % Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ из шара при к.т. в течение 5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита тщательно промывали этилацетатом. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный метил-4-(N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-N-циклопропилсульфамойл)-2-фторбензоат. ЖХ-МС (m/z) = 401,5 [M+H]⁺

Метил-4-(N-циклопропил-N-(2-(2-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамидо)этокси)этокси)этил)сульфамойл)-2-фторбензоат: к раствору 5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентановой кислоты (0,298 г, 1,22 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (20,0 мл) добавляли ДИПЭА (0,575 мл, 3,33 ммоль, 3,0 экв.) и метил-4-(N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-N-циклопропилсульфамойл)-2-фторбензоат (0,450 г, 1,11 ммоль, 1 экв.) и перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли EDCNCl (0,318 г, 1,66 ммоль, 1,5 экв.) и HOBT (0,225 г, 1,66 ммоль, 1,5 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (10 % метанола в ДХМ) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли льдом и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 × 10 мл) и водой (2 × 15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 6-7 % метанола в ДХМ в качестве элюента, что давало метил-4-(N-циклопропил-N-(2-(2-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамидо)этокси)этокси)этил)сульфамойл)-2-фторбензоат. ЖХ-МС (m/z) = 631,3 [M+H]⁺

N-(2-(2-(2-(N-Циклопропил-3-фтор-4-(гидрокси)метил)фенил)сульфонамидо)этокси)этокси)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид: к раствору метил-4-(N-циклопропил-N-(2-(2-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамидо)этокси)этокси)этил)сульфамойл)-2-фторбензоата (0,500 г, 0,792 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (12 мл) и MeOH (12,0 мл) при 0 °C добавляли боргидрид натрия (0,299 г, 7,92 ммоль, 10,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт, который растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 × 10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 8-9 % метанола в ДХМ в качестве элюента, что давало N-(2-(2-(2-(N-циклопропил-3-фтор-4-(гидрокси)метил)фенил)сульфонамидо)этокси)этокси)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид. ЖХ-МС (m/z) = 603,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0,35 (с, 2H), 0,46 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,09 (с, 1H), 4,06 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 5,49 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,62-7,71 (м, 2H), 7,97 (с, 1H).

N-(2-(2-(2-((N-Циклопропил-3-фтор-4-формилфенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид: к раствору N-(2-(2-(2-((N-циклопропил-3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид (0,180 г, 0,298 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8,0 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (0,126 г, 0,298 ммоль, 1,0 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ при 0 °С и экстрагировали ДХМ (100 мл).

Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 6-7 % метанола в ДХМ в качестве элюента, что давало N-(2-(2-(2-((N-циклопропил-3-фтор-4-формилфенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид. ЖХ-МС (m/z) = 601,3 [M+H]⁺

N-(2-(2-(2-((N-Циклопропил-3-фтор-4-((S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид: в герметично закрывающейся пробирке к раствору (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (0,026 г, 0,149 ммоль, 1 экв.) в HFIP (2,0 мл) добавляли N-(2-(2-(2-((N-циклопропил-3-фтор-4-формилфенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид (0,090 г, 0,149 ммоль, 1,0 экв.).

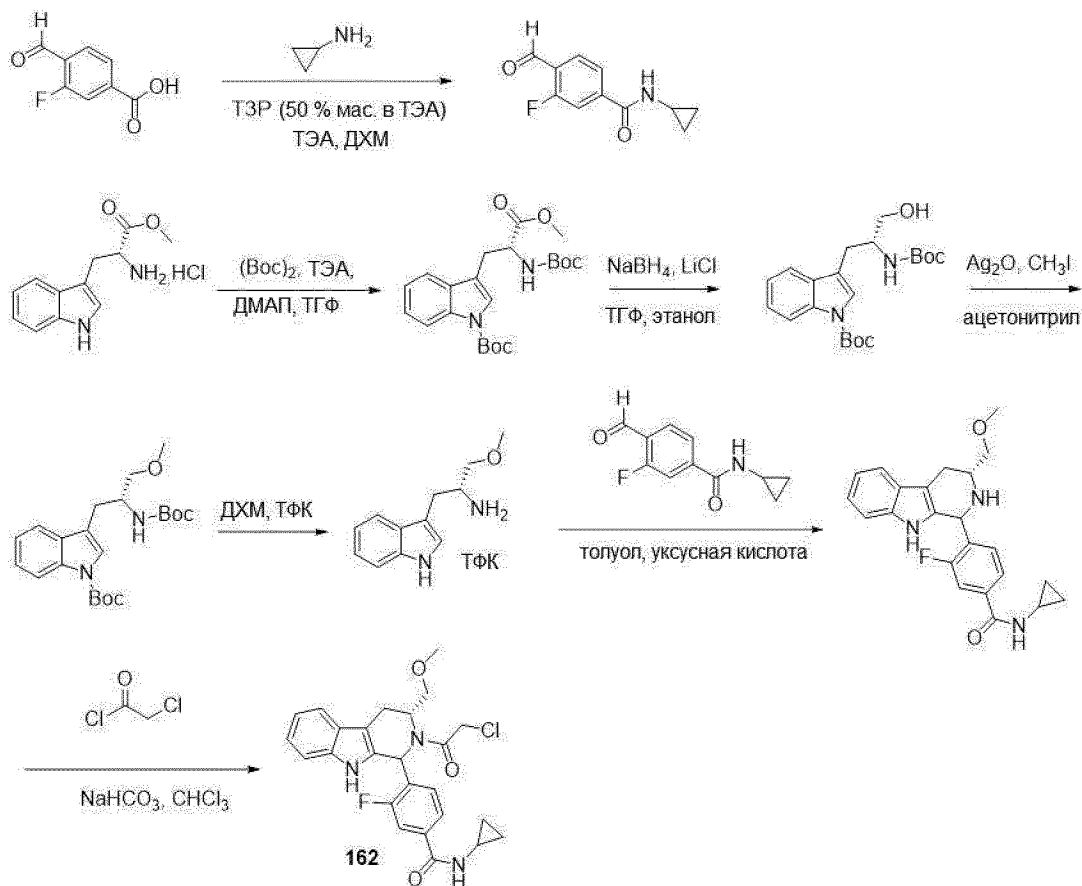
Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. ТСХ (30 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 6-7 % метанол в ДХМ в качестве элюента, что давало N-(2-(2-(2-((N-циклопропил-3-фтор-4-((S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид. ЖХ-МС (m/z) = 757,3 [M+H]⁺

Получение соединения **ЕО**. N-(2-(2-(2-((4-((S)-2-(2-Хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторфенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид: к раствору N-(2-(2-(2-((N-циклопропил-3-фтор-4-((S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)этоксид)этоксид)этил)-5-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)пентанамид (0,040 г, 0,052 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (5,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (0,009 г, 0,28 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 15 мин, а затем при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,006 мл, 0,07 ммоль, 1,5 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт, который подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: intersil ODS 3V (150 мм × 4,6 мм × 5 мкм); подвижная фаза А: 0,1 % аммиака в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил). ЖХ-МС (m/z): 832,7 [M+H]⁺

Аналогичную схему синтеза использовали для синтеза Соединения **170**: ЖХ-МС (m/z): 490,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 0,64-0,69 (м, 4H), 1,14-1,15 (м, 3H), 1,77 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,88-2,92 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,70-4,76 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 6,94-6,97 (м, 1H), 7,00-7,04 (м, 1H), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,45-7,47 (м, 3H), 7,53-7,56 (м, 1H), 10,84 (с, 1H).

5

Методика EQ: синтез Соединения **162**



N-Циклопропил-3-фтор-4-формилбензамид: к раствору 3-фтор-4-формилбензойной кислоты (0,750 г, 4,46 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (1,84 мл, 13,15 ммоль, 3 экв.) и по каплям при 0 °С добавляли ТЗР (50 % мас. в этилацетате) (4,2
10 мл, 6,68 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли циклопропанамин (0,254 г, 4,46 ммоль, 1 экв.), затем
реакционную смесь оставляли перемешиваться при к. т. в течение 14 ч. После потребления
исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (6 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 10
15 мл), и объединенный органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната
натрия (12 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт.
Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 15-20
% этилацетата в гексане в качестве элюента, что давало продукт N-циклопропил-3-фтор-4-
формилбензамид. ЖХ-МС (m/z) = 208,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 0,65 (с, 2H),
20 0,90-0,92 (м, 2H), 2,91-2,92 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 7,54-7,62 (м, 2H), 7,90-7,93 (м, 1H), 10,38 (с, 1H).

трет-Бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-оксопропил)-1H-индол-1-карбоксилат: к раствору метил-D-триптофаната гидрохлорида (5,0 г, 19,63 ммоль, 1 экв.) в ТГФ при 0 °С добавляли ТЭА (2,75 мл, 19,63 ммоль, 1 экв.), Вос₂О (1 экв.) и ДМАП (3,59 г, 29,44 ммоль, 1,5 экв.). Затем реакционной смеси давали возможность перемешиваться при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), водой (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 15-20 % этилацетата в гексане в качестве элюента, что давало продукт трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-оксопропил)-1H-индол-1-карбоксилат. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,36 (с, 9H), 1,60 (с, 9H), 2,93-2,99 (м, 1H), 3,06-3,08 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 4,25 (шир. с, 1H), 7,23-7,35 (м, 3H), 7,49-7,54 (м, 2H), 8,00-8,02 (м, 1H).

трет-Бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метокси-3-оксопропил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,200 г, 0,477 ммоль 1 экв.) в ТГФ (5 мл) при 0 °С добавляли LiCl (0,050 г, 1,19 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением боргидрида натрия (0,045 г, 2,5 экв., 1,19 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли этанол (5 мл) и перемешивали в течение 14 ч. Затем реакционную смесь гасили водным хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), водой (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-25 % этилацетата в гексане в качестве элюента, что давало продукт трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 391,3 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,42 (с, 9H), 1,66 (с, 10H), 2,93-2,95 (м, 2H), 3,61-3,64 (м, 1H), 3,69-3,71 (м, 1H), 3,98 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,60-7,61 (м, 1H), 8,12 (с, 1H).

трет-Бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,140 г, 0,358 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле при к.т. добавляли Ag₂O (0,415 г, 1,79 ммоль, 5 экв.), затем метилиодид (0,115 мл, 1,79 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 15-20 % этилацетат в гексане в качестве элюента, что давало продукт трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-1H-индол-1-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 405,3 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 1,43 (с, 9H), 1,65 (с, 9H), 2,90-2,95 (м, 2H), 3,28-

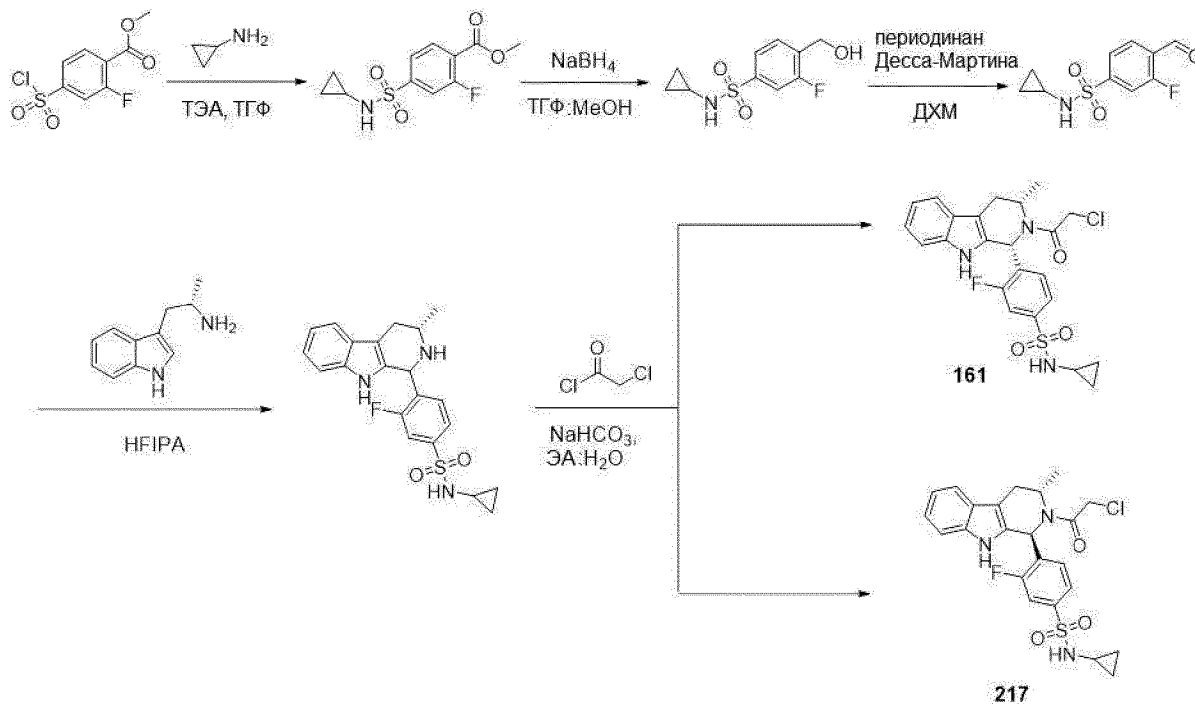
3,33 (м, 5H), 4,00 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 7,21-7,23 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,63-7,65 (м, 1H), 8,10 (с, 1H).

(R)-1-(1H-индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин-2,2,2-трифторацетальдегид: к раствору трет-бутил-(R)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-1H-индол-1-карбоксилата (0,065 г, 0,160 ммоль, 1 экв.) в ДХМ при 0 °С добавляли ТФК (1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт сушат и переносят на следующую стадию. ЖХ-МС (m/z) = 205,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 2,92-2,95 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,31-3,35 (м, 1H), 3,42-3,52 (м, 2H), 6,98-7,01 (м, 1H), 7,07-7,10 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (шир. с, 3H), 10,99 (с, 1H).

N-Циклопропил-3-фтор-4-((3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензамид: к раствору (R)-1-(1H-индол-3-ил)-3-метоксипропан-2-амин-2,2,2-трифторацетальдегида (45 мг, 0,143 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензамид (0,029 г, 0,143 ммоль, 1 экв.). Затем добавляли AcOH (0,008 мл, 0,143 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 8 ч, что давало желтый раствор. Реакционную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 3-4 % метанол в ДХМ в качестве элюента, что давало продукт N-циклопропил-3-фтор-4-((3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензамид. ЖХ-МС (m/z) = 394,2 [M+H]⁺.

Получение соединения **162**. 4-((3R)-2-(2-Хлорацетил)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензамид: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-((3R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензамида (смесь цис- и транс) (0,035 г, 0,08 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (5 мл) добавляли NaHCO₃ (0,014 г, 1,18 ммоль, 2 экв.). После перемешивания в течение 5 минут при 0 °С добавляли по каплям 2-хлорацетилхлорид (0,010 мл, 0,133 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч, что давало светло-желтую суспензию. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), и экстрагировали ДХМ (2 × 15 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 40-50 % этилацетата в гексане в качестве элюента, что давало продукт 4-((3R)-2-(2-хлорацетил)-3-(метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензамид (смесь диастереомеров 1:4). ЖХ-МС (m/z) = 470,3 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 0,54 (с, 2H), 0,65-0,68 (м, 2H), 2,81-2,82 (м, 1H), 2,88-2,92 (м, 1H), 3,01 (с, 4H), 3,17-3,24 (м, 2H), 4,04-4,46 (м, 1H), 4,59 (шир. с, 1H), 4,71-4,75 (м, 1H), 6,09 (с, 0,2H), 6,73 (с, 0,8H), 6,92-7,10 (м, 3H), 7,12-7,27 (м, 1H), 7,42-7,49 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 7,63-7,65 (м, 1H), 8,38-8,49 (м, 1H), 10,67-10,74 (с, 1H).

Методика ER: синтез Соединения 161 и Соединения 217



Метил-4-(N-циклопропилсульфамойл)-2-фторбензоат: к раствору циклопропанаминa (0,169 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (1,25 мл, 8,94 ммоль, 3 экв.), а затем метил-4-(хлорсульфонил)-2-фторбензоат (0,750 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После расходования исходного вещества (50 % ЭА в гексане) растворитель выпаривали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: гексан/EtOAc = 50:50), что давало метил-4-(N-циклопропилсульфамойл)-2-фторбензоат. ЖХ-МС (m/z) = 272,1 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,63 (с, 4H), 2,30 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 4,96 (с, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 8,07-8,11 (м, 1H).

N-Циклопропил-3-фтор-4-(гидроксиметил)бензолсульфонамид: к раствору метил-4-(N-циклопропилсульфамойл)-2-фторбензоата (710 мг, 2,58 ммоль, 1 экв.) в смеси ТГФ (15 мл) и метанола (15 мл) при 0 °С добавляли NaBH₄ (0,982 г, 25,8 ммоль, 10 экв.). Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: гексан/EtOAc = 50:50), что давало N-циклопропил-3-фтор-4-(гидроксиметил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 246,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 0,36-0,41 (м, 2H), 0,42-0,47 (м, 2H), 2,09-2,11 (м, 1H), 4,60 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 5,47 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,97 (с, 1H).

N-Циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид: к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-(гидроксиметил)бензолсульфонамида (410 мг, 1,67 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (1,06 г, 2,50 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным гидрокарбонатом натрия и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Его очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя этилацетат в гексане в качестве элюента. Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении, что давало N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z): 242,1 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 0,65-0,67 (м, 4H), 2,32 (шир. с, 1H), 4,97 (с, 1H), 7,74-7,81 (м, 2H), 8,02-8,06 (м, 1H), 10,42 (с, 1H).

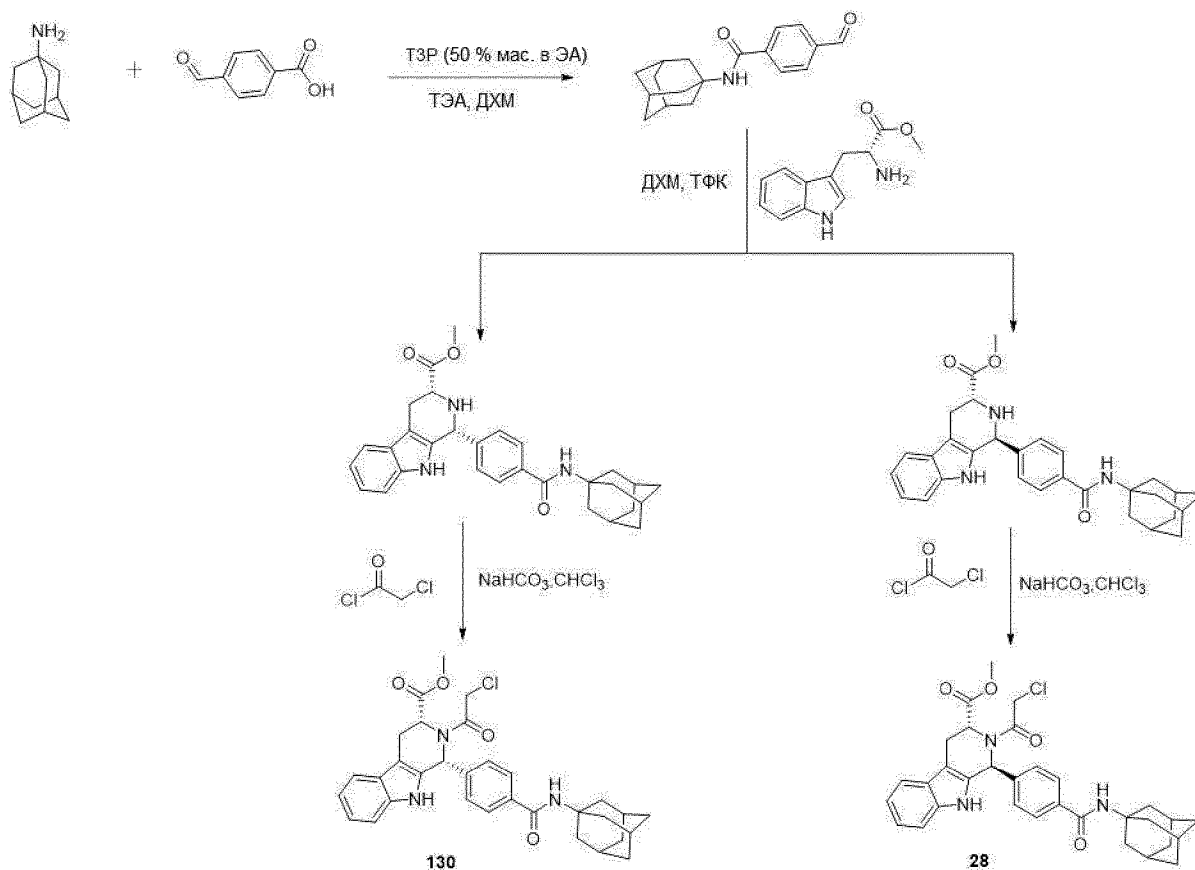
N-Циклопропил-3-фтор-4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид: в герметично закрывающейся пробирке к раствору соединения (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,180 г, 1,03 ммоль, 1 экв.) в HFIP (2 мл) добавляли соединение N-циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид (0,251 г, 1,03 ммоль, 1 экв.). Затем реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Его очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя этилацетат в гексане в качестве элюента. Фракции продукта (смесь цис и транс) собирали и концентрировали при пониженном давлении, что давало смесь цис- и транс-N-циклопропил-3-фтор-4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамида. ЖХ-МС (m/z): 400,2 [M+H]⁺

Получение соединений **161** и **217**. 4-((1R,3S)-2-(2-Хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид (**161**) и 4-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид (**217**): к раствору N-циклопропил-3-фтор-4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамида (смесь цис- и транс-) (320 мг, 0,801 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (5 мл) добавляли NaHCO₃ (0,134 мг, 1,60 ммоль, 2 экв.) в воде (5 мл). После перемешивания в течение 5 минут по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,095 мл, 1,201 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, что давало светло-желтую суспензию. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который очищали колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексане в качестве элюента. Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении, что давало изомер 1 (неполярный на ТСХ по сравнению с другим изомером) 4-((1R,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид и изомер 2 (полярный на ТСХ по сравнению с другим изомером) 4-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклопропил-3-фторбензолсульфонамид.

Изомер-1 (161): ЖХ-МС (m/z): 476,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,36 (с, 2H), 0,47-0,48 (м, 2H), 1,11 (с, 3H), 2,11 (с, 1H), 2,75-2,79 (м, 1H), 3,07-3,11 (м, 1H), 4,60 (шир. с, 3H), 6,83 (с, 1H), 6,99-7,01 (м, 1H), 7,05-7,07 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,46 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,54-7,59 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 10,82 (с, 1H).

5 **Изомер-2 (217):** ЖХ-МС (m/z): 476,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0,34 (с, 2H), 0,44 (с, 2H), 1,14 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 3,17-3,18 (м, 1H), 3,23-3,28 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,68-4,74 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,95-7,01 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,49-7,50 (м, 4H), 7,94 (с, 1H), 10,81 (с, 1H).

Методика ES: синтез Соединения 130 и Соединения 28



10 N-((3s,5s,7s)-Адамантан-1-ил)-4-формилбензамид: к раствору 4-формилбензойной кислоты (1,04 г, 6,34 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (25 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (2,23 мл, 15,86 ммоль, 3 экв.), а затем ТЗР (50 % мас. в этилацетате) (5,04 мл, 7,93 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли (3s,5s,7s)-адамантан-1-амин (0,8 г, 5,28 ммоль, 1,0 экв.). Затем реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 14 ч. После расходования

15 исходного вещества (40 % ЭА в гексане) реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл), и объединенный органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл) и воды (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный

20 продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя этилацетат в гексане в качестве элюента, что давало продукт N-((3s,5s,7s)-адамантан-1-ил)-4-формилбензамид.

Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: гексан/EtOAc = 60:40), что давало N-(3s,5s,7s)-адамантан-1-ил)-4-формилбензамид. ЖХ-МС (m/z) = 284,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,64 (с, 6H), 2,05 (с, 9H), 7,82 (с, 1H), 7,93 (с, 4H), 10,05 (с, 1H).

5 Метил-(1R,3R)-1-(4-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат и метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору N-((3s,5s,7s)-адамантан-1-ил)-4-формилбензамида (900 мг, 3,176 ммоль, 1 экв.) и метил-D-триптофаната (0,831 мг, 3,811 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли ТФК (0,243 мл, 3,17 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 ч, что давало темно-красный раствор. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Его очищали с использованием следующей методики хиральной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA (100 мм × 4,6 мм × 3 мкм); подвижная фаза: н-гексан/ИПС с 0,1 % ДЭА; скорость потока: 1,0 мл/мин). Фракции продукта собирают и концентрируют при пониженном давлении, что давало метил-(1R,3R)-1-(4-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат (Xn ТСХ, неполярный по сравнению с другим изомером) и метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат (Xn ТСХ, полярный по сравнению с другим изомером).

20 Изомер-1 (цис-изомер): (неполярное пятно по сравнению с транс-изомером): ЖХ-МС (m/z) = 484,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,71 (с, 6H), 2,11 (с, 9H), 2,94-3,02 (м, 1H), 3,20-3,23 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,94-3,96 (м, 1H), 5,24 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 6,91-7,16 (м, 3H), 7,38 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51-7,52 (м, 1H), 7,63 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H).

25 Изомер-2 (транс-изомер) (полярное пятно по сравнению с цис-изомером): ЖХ-МС (m/z) = 484,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,70 (с, 6H), 2,10 (с, 9H), 3,08-3,12 (м, 1H), 3,23-3,26 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 4,10-4,12 (м, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 7,11-7,28 (м, 5H), 7,53-7,78 (м, 3H), 7,97 (с, 1H).

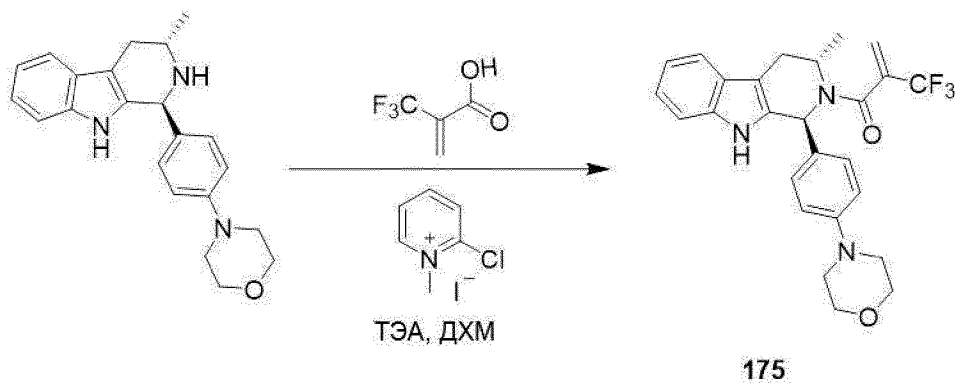
30 Получение соединения **130**. Метил-(1R,3R)-1-(4-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору метил-(1R,3R)-1-(4-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (200 мг, 0,413 ммоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (52 мг, 0,620 ммоль, 1,5 экв.) в CHCl₃ (10 мл) по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,039 мл, 0,496 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч, что давало светло-желтую суспензию. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Его очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии используя этилацетат в гексане в качестве элюента. Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении, что давало метил-(1R,3R)-1-(4-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2-(2-

хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z): 560,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,70 (с, 6H), 2,07-2,16 (м, 9H), 3,04 (с, 3H), 3,19-3,24 (м, 1H), 3,66-3,77 (м, 1H), 4,18-4,22 (м, 1H), 4,33-4,36 (м, 1H), 4,93 (шир. с, 1H), 5,82 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,18-7,25 (м, 4H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,60-7,66 (м, 1H), 8,63 (с, 1H).

5 Получение соединения **28**. Метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору метил-(1S,3R)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (80 мг, 0,165 ммоль, 1 экв.) и NaHCO₃ (27 мг, 0,330 ммоль, 2 экв.) в CHCl₃ (5 мл) по каплям при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,019 мл, 0,248 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч, что давало светло-желтую суспензию. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 25 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который очищали колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексане в качестве элюента. Фракции продукта собирали и концентрировали при пониженном давлении, что давало метил-(3R)-1-(4-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)карбамоил)фенил)-2-(2-хлорацетил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z): 560,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, VT при 80 °С) δ: 1,63 (с, 6H), 2,02 (с, 9H), 3,28-3,31 (м, 1H), 3,46-3,51 (м, 4H), 4,23 (шир. с, 1H), 4,56-4,60 (м, 1H), 5,23 (шир. с, 1H), 6,14 (шир. с, 1H), 6,93-7,03 (м, 2H), 7,22-7,24 (м, 2H), 7,43-7,46 (м, 3H), 7,63 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 10,74 (с, 1H).

20

Методика ЕТ: синтез Соединения 175

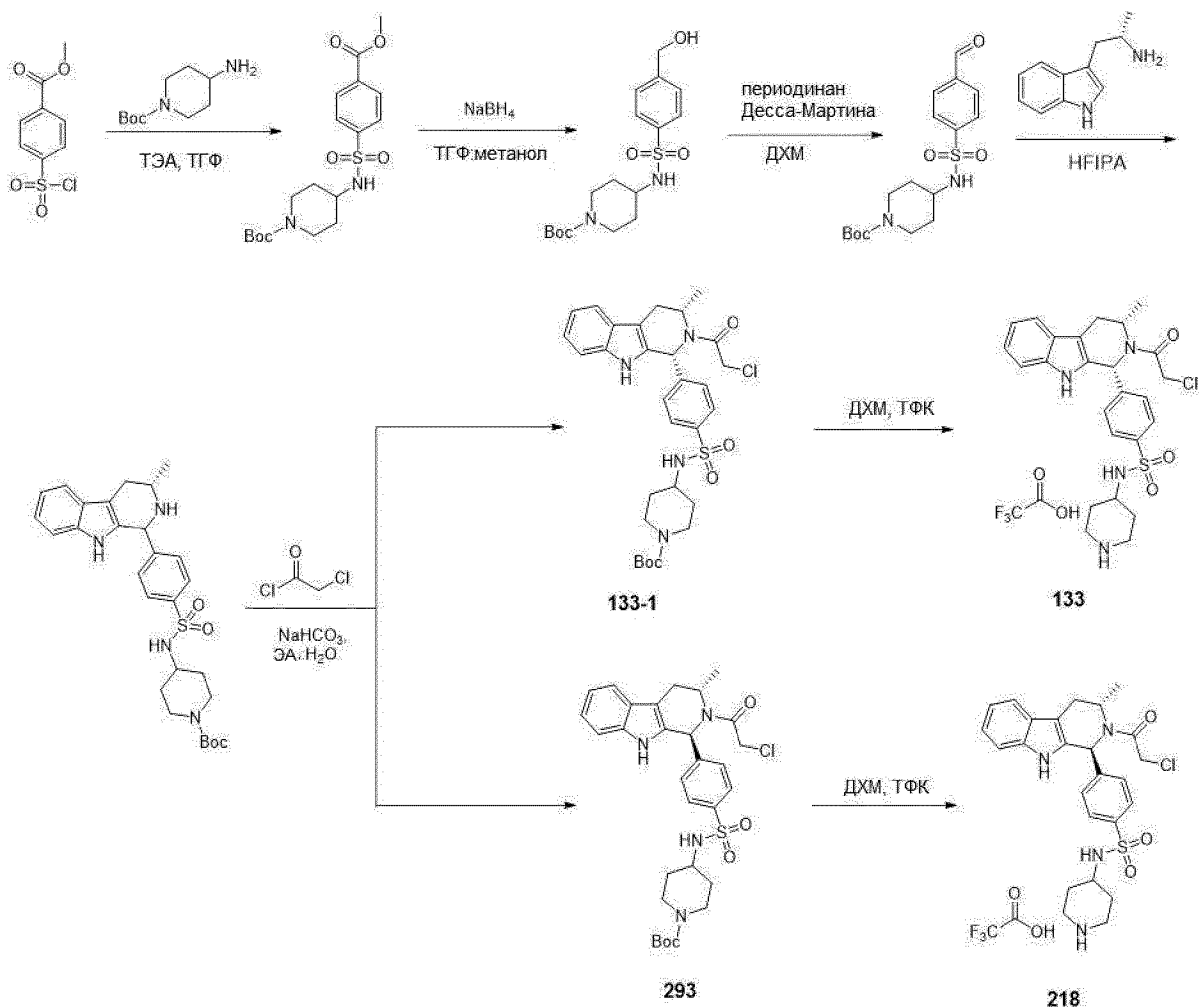


25

30

продукт. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя 26-30 % этилацетата в гексане в качестве элюента, что давало 1-((1S,3S)-3-метил-1-(4-морфолинофенил)-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-(трифторметил)проп-2-ен-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 470,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 1,14-1,15 (м, 3H), 2,82-2,86 (м, 1H), 3,00 (с, 4H), 3,18-3,22 (м, 1H), 3,66 (с, 4H), 4,63 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,41 (м, 1H), 10,75 (с, 1H).

Методика EV: синтез Соединения 133 и Соединения 218



10 трет-Бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат: к раствору метил-4-(хлорсульфонил)бензоата (2,0 г, 8,547 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (3,5 мл, 25,64 ммоль, 3,0 экв.) в тетрагидрофуране при перемешивании при 0 °С добавляли трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 10,25 ммоль, 1,2 экв.). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью

15 ТСХ (50 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакцию смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 30 % этилацетата в гексане в качестве элюента, что

давало трет-бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 299,2 ($[M+H]^+$ - Вос-группа).

5 трет-Бутил-4-((4-(гидроксиметил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,009 ммоль, 1 экв.) в смеси тетрагидрофурана (20 мл) и метанола (20,0 мл) при перемешивании добавляли боргидрид натрия (0,6 г, 16,076 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °С. Полученной смеси постепенно давали нагреться до комнатной температуры, и реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 18 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (80 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении.

10 Полученный остаток растворяли в воде (100 мл) и этилацетате (100 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-

15 хроматографии, используя 70 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-4-((4-(гидроксиметил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (m/z) = 271,1 ($[M+H]^+$ - Вос-группа); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 1,12-1,19 (м, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,48 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 2,72 (шир. с, 2H), 3,11 (шир. с, 1H), 3,66 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 5,36 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,0

20 Гц, 2H).

Н-Циклопропил-3-фтор-4-формилбензолсульфонамид: к раствору трет-бутил-4-((4-формилфенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,35 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (20,0 мл) при перемешивании добавляли периодинан Десса-Мартина (0,85 г, 2,02 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (70 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-

25 хроматографии, используя 70 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-4-((4-формилфенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 313.1 ($[M+H]^+$ - (трет-бутильная группа)); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 1,13-1,20 (м, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,51 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 2,73 (шир. с, 2H), 3,20-3,23 (м, 1H), 3,68 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 7,99-8,00 (м, 3H), 8,07 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 10,07 (с, 1H).

35 трет-Бутил-4-((4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиродо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат: в герметично закрывающуюся пробирку помещали (S)-1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,2 г, 0,543 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-4-((4-формилфенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат (0,11 г, 0,651 ммоль, 1,0 экв.) и гексафтор-

2-пропанол (HFIP) (2,0 мл). Пробирку герметично закрывали, и смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % метанола в дихлорметане), реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 6 % метанола в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-4-((4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 525,3 [M+H]⁺.

5 трет-Бутил-4-((4-((1R,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил-4-((4-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил-4-((4-((3S)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (0,310 г, 0,590 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (4 мл) при 0 °С добавляли гидрокарбонат натрия (0,099 г, 1,18 ммоль, 2 экв.) в воде (4 мл). После перемешивания в течение 5 мин добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,070 мл, 0,886 ммоль, 1,5 экв.). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (60 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до 0 °С и гасили водой (5 мл), и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 40-45 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-4-((4-((1R,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат и 50-55 % трет-бутил-4-((4-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата.

Анализ соединения **133-1**: ЖХ-МС (m/z) = 601,4 [(M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 0,85-0,86 (м, 3H), 1,14-1,17 (м, 2H), 1,33-1,46 (м, 1H), 2,65-2,72 (м, 3H), 3,11 (шир. с, 2H), 3,63 (шир. с, 2H), 4,61-4,69 (м, 3H), 6,91 (шир. с, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 7,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46-7,50 (м, 3H), 11,12 (с, 1H).

30 Анализ соединения **293**: ЖХ-МС (m/z) = 601,4 [(M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д.: 1,12-1,13 (м, 5H), 1,32 (с, 9H), 1,44 (шир. с, 2H), 2,65-2,69 (м, 2H), 2,88-2,91 (м, 1H), 3,09 (шир. с, 1H), 3,20 (шир. с, 1H), 3,62-3,64 (м, 2H), 4,41 (с, 1H), 4,77 (шир. с, 2H), 5,97 (шир. с, 1H), 6,93-7,03 (м, 2H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,65 (м, 5H), 10,93 (с, 1H).

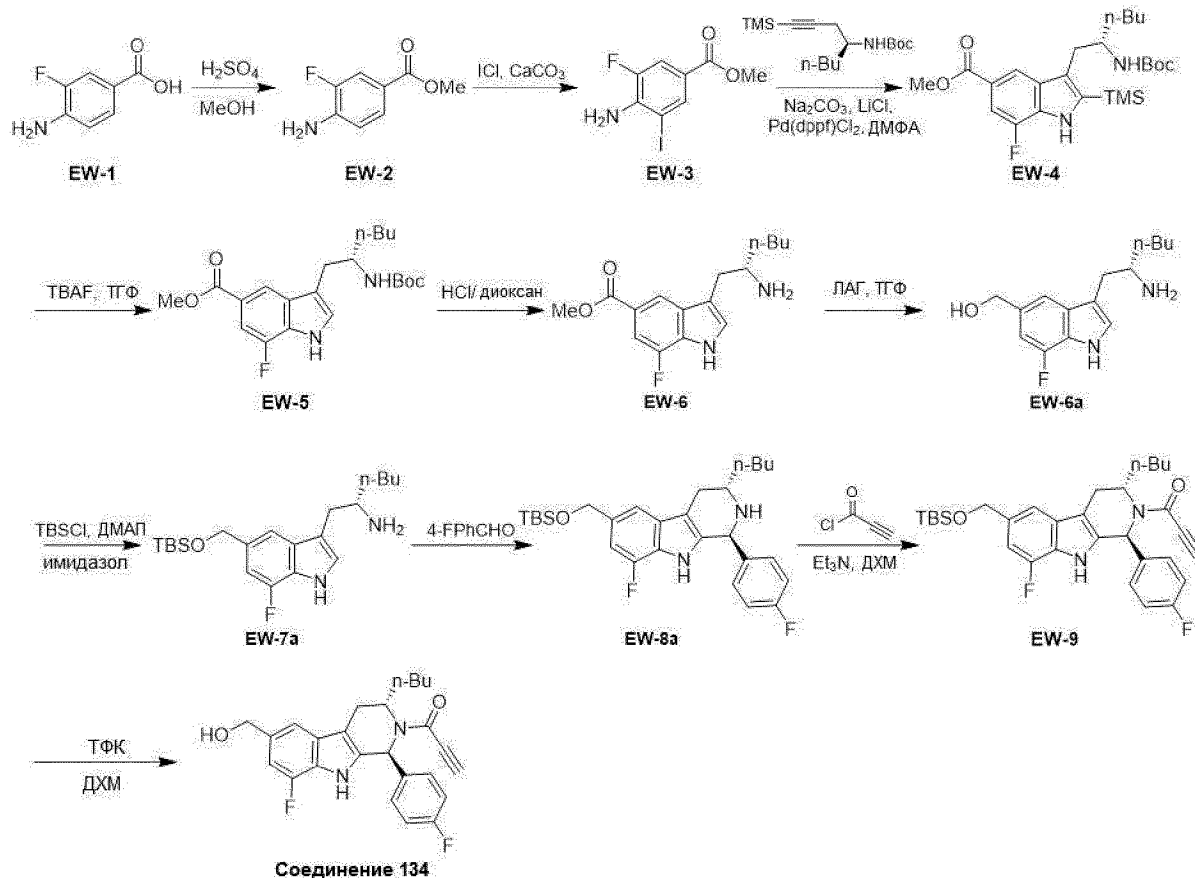
35 Получение соединения **133**. 4-((1R,3S)-2-(2-Хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-(пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид-2,2,2-трифторуксусная кислота: к раствору трет-бутил-4-((4-((1R,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,133 ммоль, 1 экв.) в ДХМ при 0 °С добавляли ТФК (1 мл). Затем реакцию смесь перемешивали при 0 °С в

течение 1,5 ч и при комнатной температуре 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в смеси ацетонитрила (1 мл) и воды (1 мл) и лиофилизировали в течение 14 ч. ЖХ-МС (m/z) = 501,1 [(M+H)⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*6) δ м.д. 0,87 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,45-1,47 (м, 2H), 1,65 (шир. с, 2H), 2,65-2,72 (м, 1H), 2,84-2,86 (м, 2H), 3,11 (с, 2H), 3,28 (шир. с, 1H), 3,93 (шир. с, 1H), 4,64-4,69 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,01-7,03 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 3H), 7,75-7,78 (м, 2H), 7,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,15 (шир. с, 1H), 8,40 (шир. с, 1H), 11,10 (с, 1H).

Получение соединения **218**. 4-((1S,3S)-2-(2-Хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)-N-(пиперидин-4-ил)бензолсульфонамид: к раствору трет-бутил-4-((4-((1S,3S)-2-(2-хлорацетил)-3-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,133 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли ТФК (1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч и при комнатной температуре 1 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью следующей методики препаративной ВЭЖХ (колонка: X-Brige С18 (100 мм × 4,6 мм × 3,5 мкм); подвижная фаза (А): 0,1 % ТЭА в воде; подвижная фаза (В): ацетонитрил). ЖХ-МС (m/z) = 501,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*6) VT при 60 °С: δ м.д. 0,14 (с, 3H), 1,50 (с, 2H), 1,70 (с, 2H), 2,87-2,97 (м, 7H), 4,29 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 6,95-7,00 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,68-7,81 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 10,85 (шир. с, 1H).

20

Методика EW: синтез Соединения 134



К раствору EW-1 (44 г, 283,64 ммоль, 1 экв.) в MeOH (600 мл) добавляли H₂SO₄ (55,20 г, 551,56 ммоль, 30 мл, чистота 98 %, 1,94 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч, что давало коричневый раствор. Удаляли большую часть растворителя. Реакционный раствор добавляли к водному раствору NaHCO₃ (300 мл) и доводили pH до 8. Суспензию растворяли в EtOAc (200 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл x 2). Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали растворением примесей в МТБЭ/ПЭ (45 мл/120 мл) и фильтровали, что давало EW-2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,64-7,69 (м, 2H), 6,72-6,79 (м, 1H), 4,08-4,19 (м, 2H), 3,87 (с, 3H).

К раствору EW-2 (14,74 г, 86,96 ммоль, 1 экв.) в EtOH (150 мл) и H₂O (100 мл) добавляли CaCO₃ (15,67 г, 156,53 ммоль, 1,8 экв.) и ICl (21,18 г, 130,44 ммоль, 6,66 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 36 ч, что давало коричневую суспензию. ТСХ показала, что требуемое пятно найдено. Реакционную смесь разбавляли насыщенным NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc в ПЭ от 0 до 30 %), что давало EW-3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,15 (с, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 4,59 (шир. с, 2H), 3,88 (с, 3H).

К раствору трет-бутил-(S)-(1-(триметилсилил)окт-1-ин-4-ил)карбамата (1,9 г, 6,39 ммоль, 1,1 экв.) и EW-3 (1,71 г, 5,81 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,23 г, 11,61 ммоль, 2 экв.), LiCl (246,13 мг, 5,81 ммоль, 118,90 мкл, 1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (424,81 мг, 580,58 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 12 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли EtOAc/насыщенным водным раствором хлорида натрия (80/20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл x 3) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали на колонке для флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc в ПЭ от 0 до 9 %), что давало EW-4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,22 (шир. с, 2H), 7,57 (шир. д, J = 11,80 Гц, 1H), 4,36 (шир. д, J = 7,78 Гц, 1H), 3,84-3,96 (м, 4H), 2,86-3,04 (м, 2H), 1,25 (с, 15H), 0,86 (т, J = 6,90 Гц, 3H), 0,44 (с, 9H).

К раствору EW-4 (2,3 г, 4,95 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли TBAF (1 M, 20 мл, 4,04 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 ч, что давало коричневый раствор. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3:1) показала новое пятно. Реакционную смесь разбавляли H₂O (70 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали на колонке для флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc в ПЭ от 0 до 25 %), что давало EW-5. ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ м.д. 8,43 (шир. с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 11,76$ Гц, 1H), 7,15 (шир. с, 1H), 4,36 (шир. д, $J = 8,25$ Гц, 1H), 3,94 (с, 4H), 2,83-3,03 (м, 2H), 1,23-1,45 (м, 15H), 0,86-0,92 (м, 3H).

EW-5 (1,21 г, 3,08 ммоль, 1 экв.) растворяли в HCl/диоксане (4 M, 30 мл, 38,92 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 10 °C в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ТСХ

5 (ПЭ/EtOAc = 3:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт растворяли в H_2O (3 мл) и доводили до pH 8 насыщенным NaHCO_3 , концентрировали, что давало остаток. Остаток промывали смесью ДХМ/EtOH (150 мл/15 мл) и фильтровали, что давало **EW-6**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,87 (шир. с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,59 (дд, $J = 11,80, 1,00$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,07-3,16 (м, 1H), 2,97 10 (дд, $J = 14,31, 4,27$ Гц, 1H), 2,64 (дд, $J = 14,31, 8,78$ Гц, 1H), 1,33-1,49 (м, 6H), 0,93 (т, $J = 7,03$ Гц, 3H).

К раствору **EW-6** (500 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли LiAlH_4 (389,48 мг, 10,26 ммоль, 6 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, что давало желтый

15 раствор. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (0,39 мл), NaOH (15 %, 0,39 мл) и H_2O (1,17 мл). Смесь разбавляли ТГФ (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, что давало **EW-6a**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,47$ (шир. с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,99-6,96 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,21-3,08 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,63- 20 2,57 (м, 1H), 1,56-1,54 (м, 6H), 0,96-0,90 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).

К раствору **EW-6a** (400 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли TBSCl (273,69 мг, 1,82 ммоль, 222,51 мкл, 1,2 экв.), ДМАП (18,49 мг, 151,32 мкмоль, 0,1 экв.), имидазол (309,05 мг, 4,54 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °C в течение 2 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: EtOAc/MeOH = 5/1) показали, что реакция завершилась.

25 Реакционную смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали на колонке для флэш-хроматографии (элюирование: EtOAc/MeOH = от 100 % EtOAc до 20 %), что давало **EW-7a**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,54$ (шир. с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,77-6,74 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,25-3,22 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 2H), 1,69-1,14 (м, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,81-0,77 (м, 3H), 0,00 (с, 6H).

30 К раствору **EW-7a** (190 мг, 501,85 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли 4-фторбензальдегид (62,29 мг, 501,85 мкмоль, 52,78 мкл, 1 экв.) и молекулярные сита, 4Å (4 г). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 ч, что давало желтую суспензию. Смесь фильтровали. В фильтрат добавляли ТФК (57,22 мг, 501,85 мкмоль, 37,16 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 30 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ

35 (элюирование: ПЭ/EtOAc = 5/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью Et_3N . Смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/EtOAc = 1/1), что давало **EW-8a** и [(3S)-3-бутил-8-фтор-1-(4-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидро-

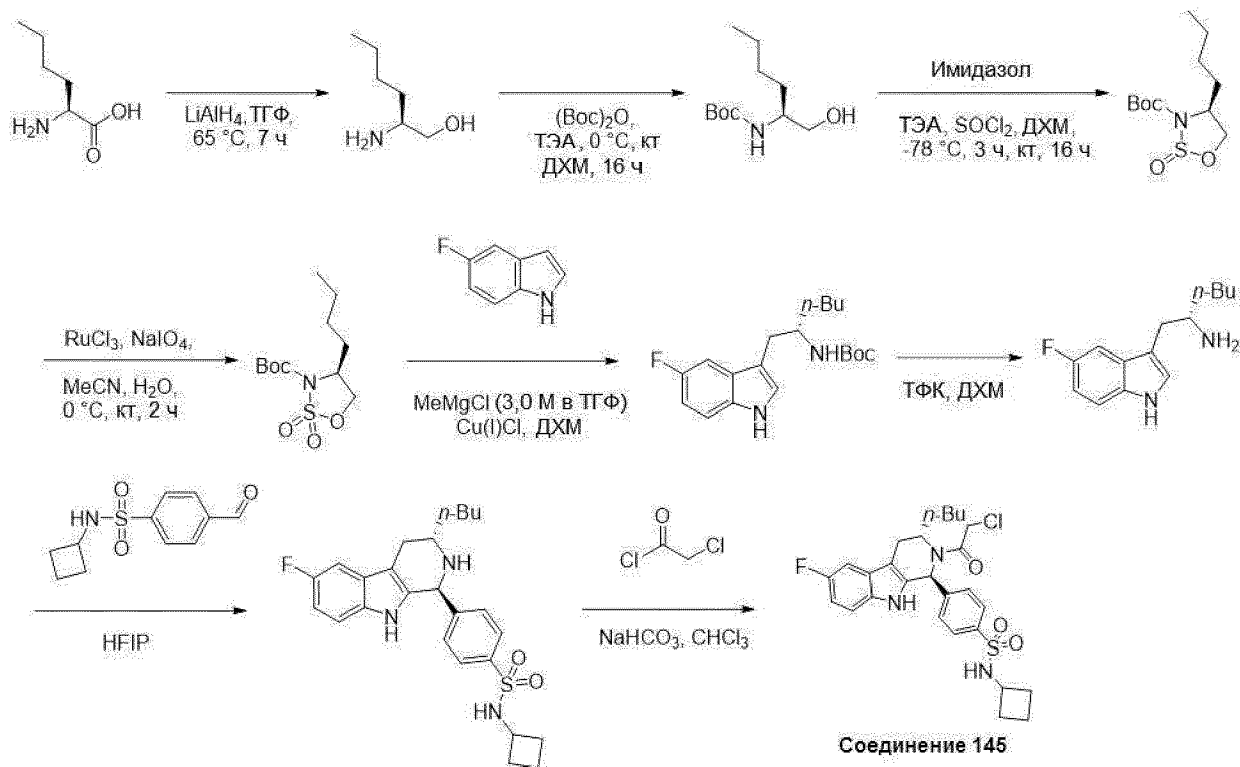
1H-пиридо[3,4-b]индол-6-ил]метанол. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,66 (шир. с, 1H), 7,14-7,05 (м, 3H), 6,91-6,88 (м, 2H), 6,79-6,76 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 2,95-2,81 (м, 2H), 2,40-2,38 (м, 1H), 1,42-1,14 (м, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,77-0,73 (м, 3H), 0,00 (с, 6H).

К раствору EW-8a (60 мг, 123,79 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли Et₃N (62,63 мг, 618,95 мкмоль, 86,15 мкл, 5 экв.) и проп-2-иноилхлорид (32,86 мг, 371,37 мкмоль, 3 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при 10 °С в течение 12 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 3/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл*3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 3/1), что давало EW-9.

Получение Соединения 134.

К раствору EW-9 (16 мг, 29,81 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (154,00 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл, 45,31 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 1 ч, что давало желтый раствор. ЖХ-МС и ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 1/1) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, что давало остаток. Остаток растворяли в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (элюирование: ПЭ/ЕtОAc = 1/1), что давало Соединение 134. ЖХ-МС (m/z): 423,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,67 (шир. с, 1H), 7,45-7,20 (м, 3H), 6,93-6,84 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,0 (шир. с, 2H), 4,70-4,68 (м, 2H), 3,83-2,97 (м, 4H), 1,32-1,18 (м, 6H), 0,81-0,79 (м, 3H).

Методика ЕХ: синтез Соединения 145



(S)-2-Аминогексан-1-ол: к раствору (S)-2-аминогексановой кислоты (5 г, 38,14 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (140,0 мл) при -0 °С добавляли 1 М раствор ЛАГ в ТГФ (76,28 мл, 76,28 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем смесь перемешивали при 65 °С в течение 7 ч в атмосфере N₂. ТСХ (10 % MeOH в ДХМ) показала, что реакция завершилась.

5 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), после обработки по методу Фишера реакционную смесь фильтровали через воронку из пористого стекла, используя диэтиловый эфир, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, что давало продукт, без дальнейшей очистки неочищенный продукт переносили на следующую стадию. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,83-
10 0,91 (м, 3H), 1,2-1,42 (м, 6H), 2,82-2,83 (м, 1H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,57-3,61 (м, 1H).

трет-Бутил-(S)-(1-гидроксигексан-2-ил)карбамат: к раствору (S)-2-аминогексан-1-ола (4,2 г, 35,83 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) по каплям при 0 °С добавляли ТЭА (10 мл, 71,67 ммоль, 2 экв.), перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (9,86 мл, 43,00 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч промывали
15 водой (75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (75 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле на Combiflash, используя MeOH в ДХМ в качестве элюента, что давало продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,89 (с, 3H), 1,32-1,43 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 3,50-3,54 (м, 1H), 3,61-3,67 (м, 2H), 4,59 (шир. с, 1H).

трет-Бутил-(4S)-4-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-оксид: к раствору 1*H*-
20 имидазола (5,1 г, 75,57 ммоль, 4 экв.) и триэтиламина (7,9 мл, 56,68 ммоль, 3 экв.) в безводном дихлорметане (30 мл) при -78 °С по каплям добавляли тионилхлорид (1,5 мл, 20,78 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при охлаждении до -78 °С, и по каплям в течение 30 мин добавляли трет-бутил-(S)-(1-гидроксигексан-2-ил)карбамат (4,1 г, 18,89 ммоль, 1 экв.) в безводном дихлорметане (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 3
25 часов. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли воду (100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенное вещество трет-бутил-(4S)-4-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-
30 оксид, без дополнительной очистки неочищенный продукт использовали на следующей стадии.

трет-Бутил-(S)-4-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксид: гидрат хлорида
рутения (III) (0,002 г, 0,013 ммоль, 0,007 экв.) добавляли к раствору трет-бутил-(4S)-4-бутил-1,2,3-
оксатиазолидин-3-карбоксилат-2-оксида (5 г, 19,01 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (50 мл) и воде
(50 мл) при перемешивании при 0 °С с последующим добавлением порциями периодата натрия
35 (4,4 г, 20,91 ммоль, 1,1 экв.). Двухфазную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Добавляли воду (250 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы

получить неочищенный продукт, неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 10 % этилацетата в гексане в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-4-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,90-1,25 (м, 3H), 1,31-1,38 (м, 6H), 1,48 (с, 9H), 1,75-1,95 (м, 2H), 4,27-4,32 (м, 2H), 4,61-4,65 (м, 1H).

5 трет-Бутил-(S)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)гексан-2-ил)карбамат: 5-фтор-1H-индол (2,0 г, 14,809 ммоль, 1 экв.) и хлорид меди (I) (1,9 г, 19,252 ммоль, 1,3 экв.) помещали в круглодонную колбу и продували аргоном, затем добавляли дихлорметан (25 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Затем по каплям в течение 10 минут добавляли MeMgCl (3M в ТГФ) (6,43 мл, 10 19,252 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Через 1 ч по каплям при -20 °С добавляли раствор трет-бутил-(S)-4-бутил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида (2,9 г, 10,366 ммоль, 0,7 экв.) в дихлорметане (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при -20 °С. Через 6 ч реакционную смесь гасили 10%-ным раствором лимонной кислоты при -20 °С, и смеси давали нагреться до комнатной температуры, фильтровали 15 смесь через слой целита, промывали слой целита дихлорметаном. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенный продукт, который очищали колоночной флэш-хроматографией, используя 15 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить трет-бутил-(S)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)гексан-2-ил)карбамат.

Выделенный продукт обрабатывали поглотителем металлов Quadrasil AP (соединение растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли Quadrasil TA (10 г), смесь перемешивали в течение 1 ч, фильтровали. Это повторяли еще раз и концентрировали. ЖХ-МС (m/z) = 333,2 [M-H]⁺.

25 (S)-1-(5-Фтор-1H-индол-3-ил)гексан-2-амин: к раствору трет-бутил-(S)-(1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)гексан-2-ил)карбамата (2,8 г, 8,372 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, после завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в ледяной воде (5 мл) и подщелачивали 5%-ным раствором гидроксида натрия (рН доводили до 12). Соединение экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл).

30 Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт растирали с *n*-пентаном, декантировали *n*-пентан и сушили в вакууме, чтобы получить (S)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)гексан-2-амин. ЖХ-МС (m/z) = 235,0 [M+H]⁺.

35 4-((1S,3S)-3-Бутил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид: в герметично закрывающуюся пробирку помещали (S)-1-(5-фтор-1H-индол-3-ил)гексан-2-амин (0,5 г, 2,133 ммоль, 1 экв.), N-циклобутил-4-формилбензолсульфонамид (0,51 г, 2,133 ммоль, 1,0 экв.) и гексафтор-2-пропанол (HFIP) (8 мл).

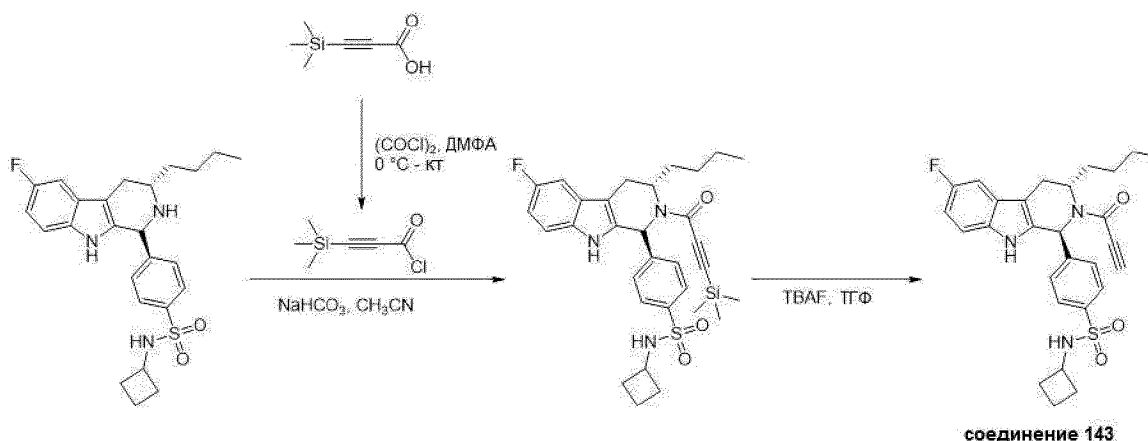
Пробирку герметично закрывали, и смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5 % метанол в дихлорметане), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 2 % метанол в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить 4-((1S,3S)-3-бутил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 456,0 [M+H]⁺.

Получение соединения **145**.

4-((1S,3S)-3-Бутил-2-(2-хлорацетил)-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид: к раствору 4-((1S,3S)-3-бутил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамида (0,15 г, 0,329 ммоль, 1 экв.) и гидрокарбоната натрия (0,08 г, 0,987 ммоль, 3,0 экв.) в хлороформе при перемешивании при 0 °С добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,05 мл, 0,658 ммоль, 2,0 экв.). Смеси постепенно давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали водой (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 40 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить 4-((1S,3S)-3-бутил-2-(2-хлорацетил)-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 529,9 [M-H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,76 (т, J = 6,0 Гц, 3H), 1,26 (м, 4H), 1,38-1,44 (м, 3H), 1,67 (шир. с, 2H), 1,82-1,83 (м, 2H), 3,00-3,16 (м, 2H), 3,46-3,55 (м, 2H), 4,45 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 5,92 (шир. с, 1H), 6,84 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 2H), 7,51-7,53 (м, 2H), 7,62 (шир. с, 2H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 11,00 (с, 1H).

25

Методика ЕУ: синтез Соединения 143



30

3-(Триметилсилил)пропиолоилхлорид: к раствору 3-(триметилсилил)пропиоловой кислоты (0,080 г, 0,562 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (0,002 мл, 0,022 ммоль, 0,04 экв.) при перемешивании при 0 °С добавляли оксалилхлорид (0,053 мл, 0,618 ммоль, 1,1 экв.). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную

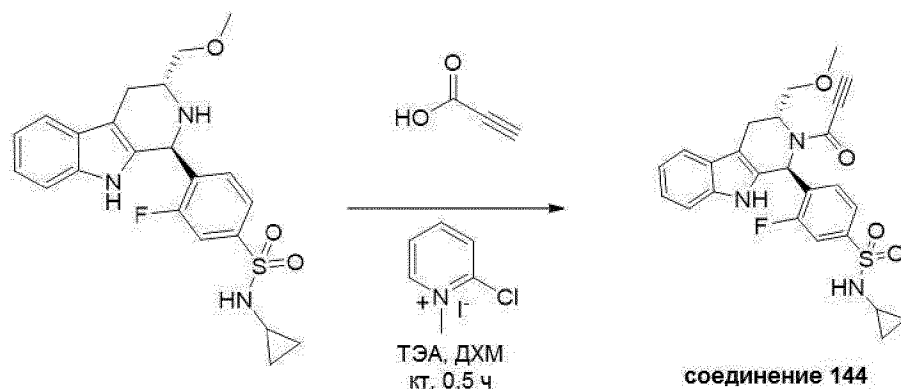
смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 3-(триметилсилил)пропиолоилхлорид. Неочищенный продукт использовали в исходном виде на следующей стадии.

4-((1R,3S)-3-Бутил-6-фтор-2-(3-(триметилсилил)пропиолоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид: к раствору 4-((1R,3S)-3-бутил-6-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамида (0,150 г, 0,329 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл) при 0 °С при перемешивании добавляли гидрокарбонат натрия (0,276 г, 3,29 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания в течение 5 минут добавляли раствор 3-(триметилсилил)пропиолоилхлорида (0,079 г, 0,493 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле. Полученной смеси постепенно давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (50 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали слой целита ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить 4-((1R,3S)-3-бутил-6-фтор-2-(3-(триметилсилил)пропиолоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид. Выделенный неочищенный продукт в исходном виде без дополнительной очистки использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (m/z) = 579,8 ($[M+H]^+$).

Получение соединения **143**.

4-((1S,3S)-3-Бутил-6-фтор-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид: к раствору 4-((1R,3S)-3-бутил-6-фтор-2-(3-(триметилсилил)пропиолоил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамида (0,220 г, 0,379 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (8,0 мл) при перемешивании при 0 °С добавляли фторид тетрабутиламмония (1M в ТГФ) (0,758 мл, 0,758 ммоль, 2 экв.). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (5 % метанола в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный неочищенный продукт разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с использованием 2 % метанола в ДХМ в качестве элюента, чтобы получить 4-((1S,3S)-3-бутил-6-фтор-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)-N-циклобутилбензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 508,3 ($[M+H]^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 0,71-0,84 (м, 3H), 1,03-1,33 (м, 4H), 1,37-1,45 (м, 3H), 1,65-1,97 (м, 4H), 2,82-2,85 (м, 0,5H), 2,920-2,94 (м, 0,5H), 3,03-3,07 (м, 1H), 3,37-3,42 (м, 1H), 3,50-3,52 (м, 0,7 H), 3,99 (с, 0,3H), 4,54-4,63 (м, 1H), 4,92-4,93 (м, 1H), 5,92 (с, 0,5 H), 6,58 (с, 0,5 H), 6,82-6,91 (м, 1H), 7,20-7,49 (м, 2H), 7,50 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,74-7,94 (м, 1H), 10,99 (с, 0,7H), 11,22 (с, 0,3H).

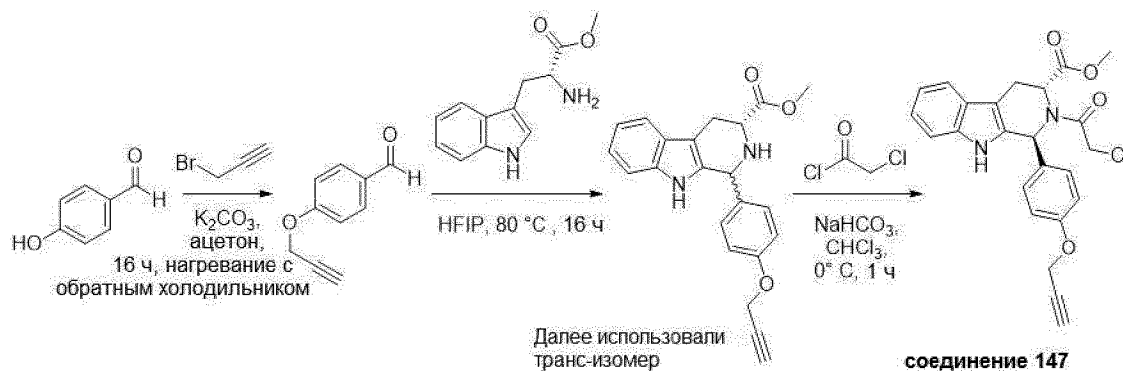
Методика EZ: синтез Соединения 144



N-Циклопропил-3-фтор-4-((1S,3R)-3-(метоксиметил)-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
 пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид: к смеси N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3R)-3-
 5 (метоксиметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид (0,17 г, 0,395
 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,949
 ммоль, 2,4 экв.), пропиоловую кислоту (0,024 мл, 0,395 ммоль, 1 экв.) с последующим
 добавлением иодида 2-хлор-1-метилпиридиния (0,12 г, 0,474 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной
 10 температуре. Смесь перемешивали в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ
 (30 % этилацетата в дихлорметане). После завершения реакции смесь разбавляли дихлорметаном
 (50 мл), промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл),
 сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном
 давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-
 хроматографии, используя 30 % этилацетата в дихлорметане в качестве элюента, чтобы получить
 15 N-циклопропил-3-фтор-4-((1S,3R)-3-(метоксиметил)-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-
 пиридо[3,4-b]индол-1-ил)бензолсульфонамид. ЖХ-МС (m/z) = 482,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц,
 ДМСО- d_6 , при 70 °C) δ 0,37-0,46 (м, 4H), 2,11 (с, 1H), 3,10 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,32 (с, 2H), 4,43
 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 6,98-7,04 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,47 (шир. с, 4H), 7,78 (с, 1H), 10,85
 (с, 1H).

20

Методика FA: синтез Соединения 147



4-(Проп-2-ин-1-илокси)бензальдегид: к раствору 4-гидроксibenзальдегида (2,0 г, 16,37
 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (10 мл) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (3,39 г, 24,56
 ммоль, 1,5 экв.) и 3-бромпроп-1-ин (5,84 г, 49,13 ммоль, 1,0 экв.), и реакционную смесь нагревали

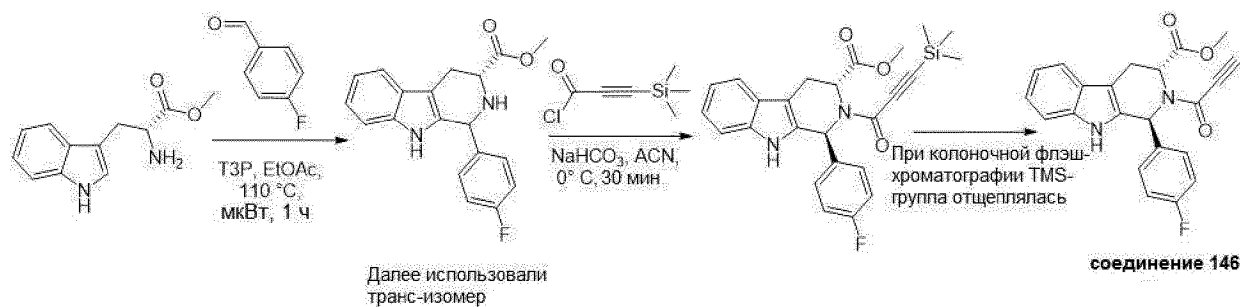
с обратным холодильником при 50 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. По истечении этого времени ТСХ (40 % EtOAc в гексане) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 20 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало 4-(проп-2-ин-1-илокси)бензальдегид. ЖХ-МС (m/z) = 161,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4,78-4,79 (м, 3H), 7,06 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 9,91 (с, 1H).

Метил-(1S,3R)-1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору 4-(проп-2-ин-1-илокси)бензальдегида (0,61 г, 3,85 ммоль, 1,2 экв.) в HFIP (5,0 мл) добавляли метил-D-триптофанат (0,70 г, 1,0 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали в течение 16 часов при 80 °С. ЖХ-МС и ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 40 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-(1S,3R)-1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 410,0 [M+H]⁺.

Получение соединения **147**.

Метил-(1S,3R)-2-(2-хлорацетил)-1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору метил-(1S,3R)-1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (0,15 г, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (10,0 мл) при 0 °С добавляли NaHCO₃ (0,116 г, 1,38 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,056 г, 0,49 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС и ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл). Органические слои разделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 10-20 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-(1S,3R)-2-(2-хлорацетил)-1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 437,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 3,13-3,22 (м, 1H), 3,27-3,37 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 4,19-4,22 (м, 1H), 4,56-4,59 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 5,10 (шир. с, 1H), 6,10 (с, 1H), 6,91-7,04 (м, 4H), 7,23-7,25 (м, 1H), 7,34-7,35 (м, 2H), 7,43-7,45 (м, 1H), 10,77 (с, 1H).

Методика FB: синтез Соединения 146



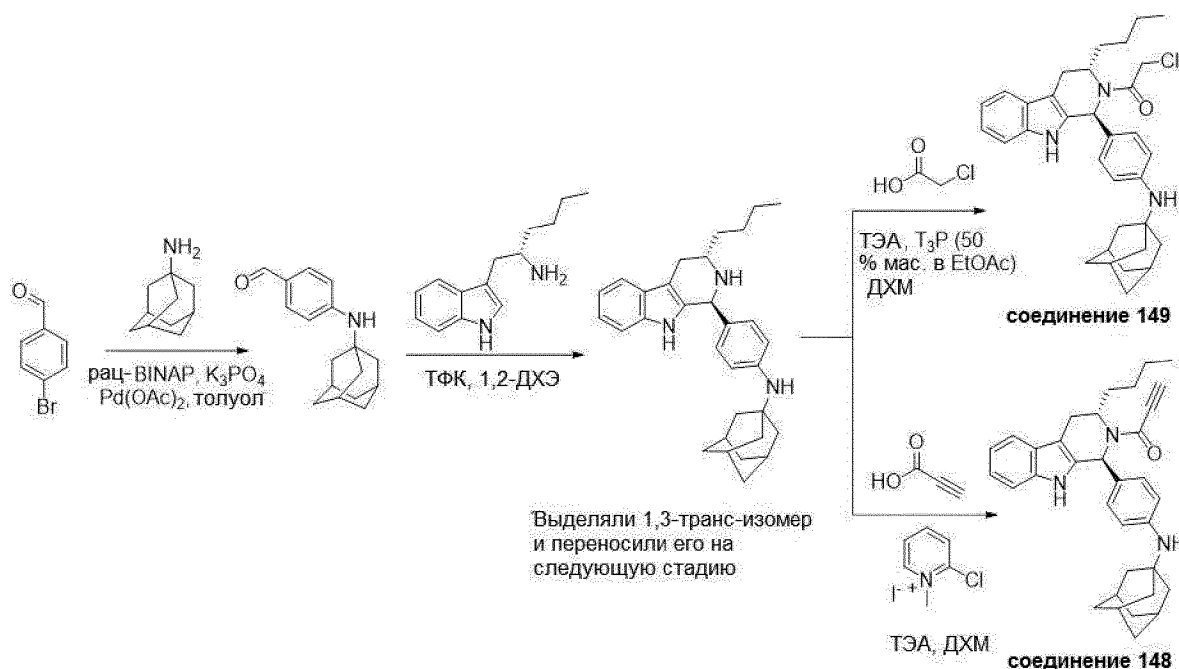
Метил-(1S,3R)-1-(4-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к раствору метил-D-триптофаната (0,6 г, 2,749 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (5 мл) при перемешивании добавляли 4-фторбензальдегид (0,3 мл, 2,749 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С, добавляли ТЗР (4,37 мл, 6,8725 ммоль, 2,5 экв.) и нагревали до 110 °С в течение 1 ч в условиях микроволновой обработки. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (40 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (2 × 10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 30 % этилацетата в гексане в качестве элюента, чтобы получить метил-(1S,3R)-1-(4-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 324,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,13-3,18 (м, 1H), 3,26-3,34 (м, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,89-3,98 (м, 1H), 5,44 (с, 1H), 7,02 (т, J = 8 Гц, 2H), 7,15 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24-7,40 (м, 2H), 7,54-7,56 (м, 2H).

Получение соединения 146.

Метил-(1S,3R)-1-(4-фторфенил)-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат: к 3-(триметилсилил)пропиоловой кислоте (0,197 г, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) добавляли ДМФА (0,004 г, 0,05 ммоль, 0,04 экв.) и оксалилхлорид (0,13 мл, 1,52 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали в течение 30 мин. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный 3-(триметилсилил)пропиолоилхлорид, и этот неочищенный продукт разбавляли ACN (1 мл) и при перемешивании добавляли к реакционной смеси, содержащей раствор метил-(1S,3R)-1-(4-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилата (0,3 г, 0,925 ммоль, 1,0 экв.) и NaHCO₃ (0,583 г, 0,925 ммоль, 7,5 экв.) в ACN (5 мл) при 0 °С, и перемешивали в течение 15 мин. ЖХ-МС и ТСХ (50 % EtOAc в гексане) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя 20-22 % EtOAc в гексане в качестве элюента, что давало метил-(1S,3R)-1-(4-фторфенил)-2-пропиолоил-2,3,4,9-тетрагидрохлорид-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат. ЖХ-МС (m/z) = 377,12 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,15-3,24 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H),

3,53 (с, 3H), 4,66-4,72 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,93-7,09 (м, 3H), 7,19-7,39 (м, 2H), 7,40-7,44 (м, 3H), 10,78 (с, 1H).

Методика ФС: синтез Соединения 149 и Соединения 148



5 4-(((3*S*,5*S*,7*S*)-Адамантан-1-ил)амино)бензальдегид: к раствору 4-бромбензальдегида (4,1 г, 22,16 ммоль, 1 экв.) и (3*S*,5*S*,7*S*)-адамантан-1-амина (5 г, 33,24 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле при перемешивании при комнатной температуре добавляли рац-BINAP (0,69 г, 1,10 ммоль, 0,05 экв.), трехосновный фосфат калия (9,39 г, 13,29 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, затем добавляли ацетат палладия (0,15 г, 0,66 ммоль, 0,03 экв.), и реакционную

10 смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (10 % этилацетата в гексане). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и этот слой промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием 8-9 % этилацетата в гексане в качестве

15 элюента, чтобы получить 4-(((3*S*,5*S*,7*S*)-адамантан-1-ил)амино)бензальдегид. ЖХ-МС (m/z) = 256,0 ($[M+H]^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 1,62-1,70 (м, 6H), 1,94 (с, 6H), 2,07 (шир. с, 3H), 6,38 (с, 1H), 6,81 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 9,55 (с, 1H).

(3*R*,5*R*,7*R*)-N-(4-(((1*S*,3*S*)-3-Бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиrido[3,4-*b*]индол-1-ил)фенил)адамантан-1-амин: в герметично закрывающуюся пробирку помещали (S)-1-(1H-индол-3-ил)гексан-2-амин (0,4 г, 1,85 ммоль, 1 экв.), 4-(((3*S*,5*S*,7*S*)-адамантан-1-ил)амино)бензальдегид (0,52 г, 2,03 ммоль, 1,1 экв.) и ДХМ (5,0 мл) и к этой смеси при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (0,28 мл, 3,70 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (70 % этилацетата в гексане).

20 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растворяли в этилацетате (100 мл) и

25

промывали раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и водой (2 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 30-35 % этилацетата в гексане, чтобы
5 получить необходимый продукт. Обработку поглотителем проводили путем растворения продукта в ТГФ (15 мл) и добавления Quadrasil TA (0,003 г, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем фильтровали через воронку из пористого стекла. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить трет-бутил-(3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)адамантан-1-амин.
10 ЖХ-МС (m/z) = 454,0 [M+H]⁺.

Получение соединения **149**.

1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-Адамантан-1-ил)амино)фенил)-3-бутил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-хлорэтан-1-он: к раствору 2-хлоруксусной кислоты (0,021 г, 0,22 ммоль, 1 экв.) в ДХМ при 0 °С добавляли ТЭА (0,12 мл, 0,88 ммоль, 4 экв.), перемешивали в
15 течение 15 мин, а затем добавляли ТЗР (50 % мас. в EtOAc) (0,26 мл, 0,44 ммоль, 2 экв.) и перемешивали еще 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли (3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)адамантан-1-амин (0,1 г, 0,27 ммоль, 1 экв.), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). Реакционную смесь
20 разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали раствором гидрокарбоната натрия (10 мл) и водой (10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 20-25 % этилацетата в гексане с получением 1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)амино)фенил)-3-бутил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)-2-хлорэтан-1-она. ЖХ-МС (m/z) = 430,4 [(M+H)⁺. ¹H
25 ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ м.д. 0,75-0,77 (м, 3H), 1,16-1,22 (м, 4H), 1,38 (шир. с, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,79 (с, 6H), 2,00 (с, 3H), 2,96 (с, 2H), 4,42 (шир. с, 1H), 4,52 (шир. с, 1H), 4,87 (шир. с, 1H), 5,86 (шир. с, 1H), 6,65 (шир. с, 2H), 6,92-7,00 (м, 5H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 10,84 (с, 1H).

30 Получение соединения **148**.

1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-Адамантан-1-ил)амино)фенил)-3-бутил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-b]индол-2-ил)проп-2-ин-1-он: к раствору (3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-бутил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-ил)фенил)адамантан-1-амина (0,07 г, 0,15 ммоль, 1 экв.) в ДХМ при комнатной температуре добавляли ТЭА (0,05 мл, 0,36 ммоль, 2,4 экв.), перемешивали в
35 течение 5 мин, а затем к реакционной смеси добавляли пропиоловую кислоту (0,01 мл, 0,15 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,046 г, 0,18 ммоль, 1,2 экв.), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (30 % этилацетата в гексане). Реакционную смесь разбавляли

ДХМ (100 мл) и промывали водой (10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с использованием 20-25 % этилацетата в гексане, чтобы получить 1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-

5 адамантан-1-ил)амино)фенил)-3-бутил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиrido[3,4-b]индол-2-ил)проп-2-ин-1-он. ЖХ-МС (m/z) = 506,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) VT при 65 °C: δ м.д. 0,76 (с, 3H), 1,00-1,25 (м, 6H), 1,61 (с, 6H), 1,81 (с, 6H), 2,02 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 5,85 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,90-7,10 (м, 4H), 7,27 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 10,67 (с, 1H).

10 Соединения, представленные в Таблице 1, а также соединения, протестированные в биологических анализах, показанные в таблицах ниже, могут быть синтезированы или были синтезированы в соответствии с методиками, описанными выше, с использованием соответствующих реагентов и исходных веществ. Данные для некоторых соединений представлены ниже в Таблице 1а.

15

Таблица 1а

№ соединения	МС $[M+H]^+$
K601	441,1
1	505,0 $[M+Na]^+$
2	483,1
4	426,9 $[M+Na]^+$
5	412,9
6	575,1
7	462,0 $[M+Na]^+$
8	475,9 $[M+Na]^+$
9	504,1 $[M+Na]^+$
10	540,0
11	470,1
12	441,0
13	482,7
14	612,1 $[M+Na]^+$
15	469,0
16	591,1 $[M+Na]^+$
19	525,0
20	533,1 $[M+Na]^+$
21	496,0
22	475,9
23	490,1

№ соединения	МС $[M+H]^+$
24	618,0 $[M+Na]^+$
25	509,0
26	496,0
27	539,1
28	560,1
29	532,1
30	622,1
31	495,0
32	510,0
35	568,0 $[M+Na]^+$
37	517,9
38	467,0
39	523,0
41	482,0 $[M+Na]^+$
42	403,0 $[M+H-Boc]^+$
45	523,1
49	559,0
50	397,0
51	539,3
52	575,1 $[M+Na]^+$
54	623,1

№ соединения	МС [M+H] ⁺
56	533,1 [M+Na] ⁺
58	461,0 [M+Na] ⁺
59	473,9
61	576,1
63a	477,0 [M+Na] ⁺
63	469,1
66	525,1
67	468,1
68	516,0
69	528,0
70	500,0
71	453,0
72	455,3
74	489,0 [M+Na] ⁺
75	481,1
76	525,1
77	397,0
79	414,9
80	462,0 [M+Na] ⁺
81	502,1 [M+Na] ⁺
82	538,1 [M+Na] ⁺
83	474,1 [M+Na] ⁺
84	517,1 [M+Na] ⁺
85	495,4
86	509,1
87	582,9 [M+Na] ⁺
88	542,9 [M+Na] ⁺
89	523,1
90	443,4
91	459,4
93	475,4
95	521,4
96	521,3
97	521,3
98	411,0
100	441,4

№ соединения	МС [M+H] ⁺
101	574,1 [M+Na] ⁺
102	557,6 [M+MeCN+H] ⁺
103	424,2
104	437,5
106	411,0 [M+H] ⁺
108	400,9 [M+Na] ⁺
109	407,5 [M+H] ⁺
110	443,0 [M+Na] ⁺
112	423,1
113	448,9 [M+Na] ⁺
114	442,1
115	449,1 [M+H] ⁺
116	408,2
117	438
118	474,0 [M+Na] ⁺
119	474,0 [M+Na] ⁺
120	457,8
121	476,0 [M+Na] ⁺
122	454,1
123	417,9
124	424,9
125	424,3
127	438,1
128	438,3
129	442,3
130	560,2
132	438,1
133	501,1
134	423,1
143	508
144	482
144	482
145	533
146	377
147	438

№ соединения	МС [M+H] ⁺
148	506
149	531
150	488,2
151	486
152	514,2
153	469,8
154	365,0
155	405,1
156	411,0
157	425
158	413,3
159	413,3
160	459,1
161	476
162	470,3
163	405,1
164	494
165	482,1
166	506,1
167	494,4
168	394,3
169	518,2
170	490,3
171	340,3
172	510,2
173	506
174	451,5
175	470,4
176	403,0
177	387,1
179	377,0
180	389,1
182	323,1
184	445,0
186	395,0
189	708,3

№ соединения	МС [M+H] ⁺
192	399,0
193	344,8
194	339,9
195	392,9
196	348,9
197	369,0
198	350,9
199	350,9
200	351,1
201	351
202	318,9
205	375,0
206	332,9
207	542,2
209	515,4
210	472,2
211	614,4
212	452,3
213	436
214	437,2
215	438,1
216	442,1
217	476
218	501,2
219	459,3
220	424,9
221	356,9
222	465,0
223	582,1 [M+Na] ⁺
224	436,0 [M+Na] ⁺
225	430,1
226	347,0
227	430,0 [M+Na] ⁺
228	416,1
229	416,1
230	470,1

№ соединения	МС [M+H] ⁺
231	399,9
232	454,4
233	442,3
234	438,3
235	482,1
236	411,0
237	461,0 [M+Na] ⁺
238	401,9
239	393,8
240	466
259	411,0

№ соединения	МС [M+H] ⁺
263	517,0
264	525,1
265	398,9
272	431,0
273	476,1
274	419,0
CC	444,9
BX	486,9 [M+Na] ⁺
CA	488,1
BZ	507,1 [M+Na] ⁺

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1. Анализы стабильности с использованием цельной крови

Образцы свежей крови были взяты у донора-мужчины и самца мыши CD-1 с EDTA-K₂ в качестве антикоагулянта. Кровь собирали в день эксперимента и хранили в жидком льду при 4 °С, а затем уравнивали до комнатной температуры перед использованием.

Соединения растворяли в ДМСО, чтобы концентрация составляла 10 мМ. Пропантелина бромид, используемый в качестве положительного контроля, готовили в воде с концентрацией 10 мМ.

Промежуточный раствор тестируемых соединений с концентрацией 1 мМ получали разбавлением 10 мкл исходного раствора (10 мМ) 90 мкл ДМСО. Промежуточный раствор соединения положительного контроля с концентрацией 1 мМ получали разбавлением 10 мкл исходного раствора (10 мМ) 90 мкл воды. Рабочие растворы с концентрациями 100 мкМ готовили разбавлением 10 мкл промежуточных растворов (тестируемых соединений и положительного контроля) 90 мкл 45 % MeOH/H₂O.

К аликвоте 98 мкл холостой пробы крови добавляли 2 мкл рабочего раствора (100 мкМ) для достижения конечной концентрации тестируемых соединений и положительного контроля 2 мкМ. Образцы растворов инкубировали 0, 30 и 60 минут при 37 °С на водяной бане. Образцы были помечены как T0, T30 и T60 для времени инкубации 0, 30, 60 минут, соответственно.

В конце инкубации в лунки с образцами добавляли 100 мкл воды и хорошо перемешивали, затем в каждую емкость для образцов добавляли 800 мкл 100% ацетонитрила, содержащего внутренние стандарты (200 нг/мл толбутамида и 20 нг/мл буспирона). Емкости для образцов перемешивали при 800 об/мин в течение 10 минут и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 минут. Аликвоту надосадочной жидкости из каждого контейнера объемом 100 мкл переносили в планшеты для образцов и смешивали с 200 мкл воды. Все образцы встряхивали на встряхивателе для планшетов при 800 об/мин в течение около 10 минут перед анализом ЖХ-МС.

Для анализа ВЭЖХ использовали колонку Ace 5 Phenyl, 50 x 2,1 мм. Подвижные фазы представляли собой 0,1 % муравьиной кислоты в воде (подвижная фаза А); и 0,1 % муравьиной кислоты в ацетонитриле (подвижная фаза В). Объем введения составлял 10 мкл. Масс-спектрометр был откалиброван и настроен для каждого тестируемого соединения.

5 Количество тестируемого соединения, оставшегося в крови, в % рассчитывали с использованием следующего уравнения:

$$\text{Осталось, \%} = 100 \times (\text{PAR при указанном времени инкубации} / \text{PAR при T0})$$

где PAR представляет собой отношение площади пика аналита к внутреннему стандарту (VS).

10 Стабильность метаболитов **K601 (RSL3)**, **K601 (RSL3)** (соединения **3, 4 и 5**) и дополнительных иллюстративных соединений в цельной крови показана в Таблице 24.

Пример 2: Фармакокинетические (ФК) исследования на голых мышцах Balb/C посредством внутрибрюшинной инъекции

15 Тестируемые соединения растворяли либо в 20%-ом (мас./мас.) водном растворе сульфобутилового эфира β -циклодекстрина (SBECD) с pH 3-7, либо в смеси 5 % ДМСО/(30-50 %) ПЭГ400/(65-45 %) воды. Растворы для введения тестируемых соединений вводили внутрибрюшинно самцам голых мышей Balb/c. Образцы крови собирали в различные моменты времени с EDTA-K₂ на льду в качестве антикоагулянта и центрифугировали для получения образцов плазмы. Образцы плазмы хранили при -20 °C до анализа.

20 К 10 мкл образцов плазмы с тестируемыми соединениями добавляли 2 мкл ДМСО, затем 200 мкл внутреннего стандарта (VTSD) (терфенадина) в MeOH/ацетонитриле с концентрацией 5 нг/мл. Смесь встряхивали в течение 1 минуты и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 минут. Калибровочные стандарты готовили путем добавления известного количества тестируемых соединений в холостые образцы плазмы. Надосадочный раствор разбавляли в 5 раз ацетонитрилом/H₂O (0,1 % муравьиной кислоты, 1:1, об./об.), и этот раствор использовали для

25 анализа ЖХ-МС/МС. Предел количественного определения (LOQ) составлял 1 нг/мл.

Типичные подвижные фазы для ВЭЖХ представляли собой подвижную фазу из 5 mM NH₄OAc (с 0,05 % муравьиной кислоты); и подвижную фазу В из ацетонитрила (с 0,1 % муравьиной кислоты). Колонка для ВЭЖХ представляла собой Kinetex C18 (30 мм x 3,00 мм). Масс-спектрометр был настроен для каждого соединения в режиме регистрации продуктов

30 нескольких реакций (MRM) и в режиме ионизации электрораспылением. Нижний предел количественного определения составлял 1-10 нг.

Таблица типичных градиентов ВЭЖХ представлена ниже.

Таблица 2

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А (%)	В (%)
0,40	0,7	80,0	20,0
1,50	0,7	5,00	95,0
2,20	0,7	5,00	95,0
2,21	0,7	80,0	20,0
3,00	0,7	80,0	20,0

А. ФК-профили К601 (RSL3 или (1S,3R)-RSL3)) и его метаболитов у голых мышей Balb/C, полученные посредством внутрибрюшинной инъекции

5 ФК-профили К601 (RSL3) и его метаболитов показаны ниже. В этом исследовании К601 (RSL3) был приготовлен в смеси 5 % ДМСО/30 % ПЭГ 400/65 % воды в концентрации 1,5 мг/мл. Объем инъекции внутрибрюшинным путем составил 10 мл/кг для дозы 15 мг/кг. К601 (RSL3) и его метаболиты (гидролизованные продукты *in vivo*) анализировали с помощью ЖХ-МС по описанной выше методике. Предел количественного определения (LOQ) составлял 1 нг/мл.

10 Можно наблюдать, что RSL3 быстро гидролизует *in vivo*, и его практически не возможно обнаружить через 30 минут после инъекции. Следовательно, все три продукта гидролиза К601 (RSL3), обозначенные как соединение 4, соединение 5 и соединение 3, соответственно, были обнаружены *in vivo* через 30 минут, 1 час и 2 часа. Параметры ФК обобщены в таблице ниже. Соединение 4, соединение 5 и соединение 3 являются неактивными

15 (см. Таблицу 24).

ФК-профиль К601 (RSL3) показал, что К601 (RSL3) не обладает фармацевтическими свойствами для системного введения.

Таблица 3а. ФК-профиль К601 (RSL3).

ФК-профиль К601 (RSL3), в/б 15 мг/кг, голые мыши Balb/C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 1	Мышь № 2	Мышь № 3	Среднее	Ст. откл.
0,5	1,18	BLOQ	1,17	0,783	н/д
1	BLOQ	BLOQ	BLOQ	н/д	н/д
2	BLOQ	BLOQ	BLOQ	н/д	н/д
4	BLOQ	1,63	BLOQ	0,543	н/д

BLOQ = ниже предела количественного определения (который составлял 1 нг/мл)

Таблица 3в. ФК профиль Соединения 4.

ФК профиль соединения 4, в/б 15 мг/кг, голые мыши Balb/ C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 1	Мышь № 2	Мышь № 3	Среднее	Ст. откл.
0,5	739	476	487	567	149
1	160	85,6	96,6	114	40
2	28,0	15,4	9,53	17,6	9,4
4	BLOQ	1,04	BLOQ	0,35	н/д

BLOQ = ниже предела количественного определения (который составлял 1 нг/мл)

Таблица 3с. ФК профиль Соединения 5.

ФК профиль соединения 5, в/б 15 мг/кг, голые мыши Balb/ C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 1	Мышь № 2	Мышь № 3	Среднее	Ст. откл.
0,5	43,5	22,5	45,5	37,2	12,7
1	45,1	23,0	34,9	34,3	11,1
2	24,1	9,91	12,8	15,6	7,5
4	2,61	BLOQ	1,44	1,35	н/д

BLOQ = ниже предела количественного определения (который составлял 1 нг/мл)

5

Таблица 3д. ФК профиль Соединения 3.

ФК профиль соединения 3, в/б 15 мг/кг, голые мыши Balb/ C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 1	Мышь № 2	Мышь № 3	Среднее	Ст. откл.
0,5	932	640	647	740	167
1	226	121	140	162	56
2	32,9	21,2	12,8	22,3	10,1
4	BLOQ	BLOQ	5,13	1,71	н/д

BLOQ = ниже предела количественного определения (который составлял 1 нг/мл)

Обобщение ФК параметров **K601** и его метаболитов в плазме мыши после внутрибрюшинной (в/б) инъекции в дозе 15 мг/кг представлено ниже.

Таблица 3е

ID соединения	t _{1/2} (ч)	t _{макс} (ч)	C _{макс} (нг/мл)	AUC _{посл.} (ч*нг/мл)	AUC _{бесконечн.} (ч*нг/мл)	AUC экстрапол. (%)	MRT _{бесконечн.} (ч)
K601	н/р	1,67	1,33	1,28	н/р	н/р	н/р
4	0,358	0,500	567	384	389	1,30	0,696
5	0,846	0,833	37,9	65,8	72,7	12,7	1,53
3	0,494	0,500	740	516	523	1,20	0,735

*н/р = не рассчитано.

В. ФК профили Соединения 1 у голых мышей Balb/C, полученные посредством внутрибрюшинной инъекции

- 5 ФК профили соединения 1 показаны ниже. В этом исследовании соединение готовили в 20 % (мас./мас.) водном растворе сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (SBECD) с pH 5 при 1,5 мг/мл. Объем инъекции внутрибрюшинным путем составил 10 мл/кг для дозы 15 мг/кг. Концентрацию тестируемых соединений в плазме определяли с помощью ЖХ-МС по описанной выше методике. Предел количественного определения составлял 1 нг/мл.
- 10 Неожиданно оказалось, что при той же дозе 15 мг/кг для мыши при в/б введении соединение 1 показало более сильное воздействие, а именно большие максимальную концентрацию (C_{макс}) и площадь под кривой (AUC), чем K601 (RSL3) с модификацией в положении 1S. Средняя AUC для соединения 1 составляет 123 нг/мл*час, а средняя C_{макс} составляет 126 нг/мл. Для сравнения, средняя AUC для K601 (RSL) составляет 1,28 нг/мл*час, а
- 15 средняя C_{макс} составляет 1,33 нг/мл.

Таблица 4а. ФК профиль Соединения 1.

ФК профиль соединения 1, в/б 15 мг/кг, голые мыши Balb/ C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 1	Мышь № 2	Мышь № 3	Среднее	Ст. откл.
0,5	146	111	120	126	18
1	56,1	37,1	34,7	42,6	11,7
2	20,0	9,41	15,4	14,9	5,3
4	5,56	5,23	6,44	5,74	0,63

ФК параметры K601 и соединения 1 в плазме мыши после внутрибрюшинной (в/б) инъекции при 15 мг/кг

Таблица 4б

ID соединения	t _{1/2} (ч)	t _{макс} (ч)	C _{макс} (нг/мл)	AUC _{посл.} (ч*нг/мл)	AUC _{бесконечн.} (ч*нг/мл)	AUC экстрапол. (%)	MRT _{бесконечн.} (ч)
K601	н/р	1,67	1,33	1,28	н/р	н/р	н/р
1	1,12	0,500	126	123	132	7,26	1,40

С. ФК профиль соединения ВХ, также известного как (1S,3R)-RSL3-алкин, у голых мышей Balb/C, полученный посредством внутрибрюшинной инъекции

5 ФК профиль соединения ВХ показан ниже. Это соединение описано в Yang et al., 2013, Cell 156, 317–331. Его готовили в смеси 5 % ДМСО/50 % ПЭГ 400/45 % воды, рН доводили до 4 с помощью HCl в виде водного раствора с концентрацией 1,0 мг/мл. Объем инъекции внутрибрюшинным путем составил 15 мл/кг для дозы 15 мг/кг. Концентрацию тестируемых соединений в плазме определяли с помощью ЖХ-МС по описанной выше методике. Предел количественного определения составлял 1 нг/мл. Соединение ВХ в плазме не было обнаружено. Предел количественного определения составлял 1 нг/мл.

Таблица 5

ФК профиль соединения ВХ, в/б 15 мг/кг, голые мыши Balb/C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 10	Мышь № 11	Мышь № 12	Среднее	Ст. откл.
0,5	BLOQ	BLOQ	BLOQ	н/д	н/д
1	BLOQ	BLOQ	BLOQ	н/д	н/д
2	BLOQ	BLOQ	BLOQ	н/д	н/д
4	BLOQ	BLOQ	BLOQ	н/д	н/д

BLOQ = ниже предела количественного определения (который составлял 1 нг/мл)

Д. ФК профиль Соединения 24, Соединения 28 и Соединения 67 у голых мышей Balb/C, полученный посредством внутрибрюшинной инъекции

15 ФК профили соединений 24, 28 и 67 показаны ниже. Соединения 24 и 28 были приготовлены в 20%-ом (мас./мас.) растворе сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (SBECD) с рН 3 и рН 4, соответственно, в виде водного раствора при 1,0 мг/мл. Соединение 67 было приготовлено в водном растворе 5 % ДМСО/50 % ПЭГ 400/45 % воды с рН 4 (доведенным 12 н. HCl) при 1,0 мг/мл. Объем инъекции внутрибрюшинным путем составлял 10 мл/кг для дозы 15 мг/кг. Концентрацию тестируемых соединений в плазме определяли с помощью ЖХ-МС по описанной выше методике. Предел количественного определения составлял 1 нг/мл. При той же дозе 15 мг/кг для мыши при в/б введении соединения 24 и 28 показали более сильное воздействие, а именно более высокие максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под кривой (AUC), чем 25 K601 (RSL3) с модификацией в положении 1S. Соединение 67 показало более сильное

воздействие, а именно более высокие максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под кривой (AUC), чем **K601** (RSL3) с модификациями в 1S-положении и 3R-положении.

Таблица 6. ФК профиль Соединения 24

ФК профиль соединения 24, в/б 15 мг/кг, голые мыши Valb/C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 1	Мышь № 2	Мышь № 3	Среднее	Ст. откл.
0,5	332	557	504	464	118
1	355	305	290	317	34,0
2	50,5	39,8	43,3	44,5	5,46
4	3,41	5,46	4,81	4,56	1,05

5

Таблица 7. ФК профиль Соединения 28

ФК профиль соединения 28, в/б 15 мг/кг, голые мыши Valb/C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 4	Мышь № 5	Мышь № 6	Среднее	Ст. откл.
0,5	743	652	865	753	118
1	307	234	451	331	34,0
2	54,8	42,9	80	59,2	5,46
4	12,5	9,66	11,7	11,3	1,05

Таблица 8. ФК профиль Соединения 67

ФК профиль соединения 67, в/б 15 мг/кг, голые мыши Valb/C					
Время (ч)	Расчетная концентрация (нг/мл)				
	Мышь № 7	Мышь № 8	Мышь № 9	Среднее	Ст. откл.
0,5	90,6	150	94,4	112	33
1	38,7	43,7	72,8	51,7	18,4
2	10,9	21,6	28,0	20,2	8,6
4	16,6	12,9	13,6	14,4	2,0

Пример 3: Фармакокинетические (ФК) исследования, выполненные с помощью внутривенной инфузии

10

Тестируемые соединения растворяли либо в 20%-ом (мас./мас.) водном растворе сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (SBECD), pH 3-7, либо в смеси 5% ДМСО/(30-50 %) ПЭГ400/(65-45 %) воды. Растворы для введения тестируемых соединений вводили самцам крыс Спрег-Дули посредством внутривенной инфузии. Образцы крови собирали в различные моменты времени с EDTA-K₂ на льду в качестве антикоагулянта и центрифугировали для получения образцов плазмы. Образцы плазмы хранили при -20 °С до анализа.

15

К 50 мкл образцов плазмы с тестируемыми соединениями добавляли 5 мкл ДМСО, затем 200 мкл внутреннего стандарта (ITSD) (верапамила) в MeOH/ацетонитриле (1:1, об./об.) с концентрацией 25 нг/мл. Смесь встряхивали в течение 1 минуты и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 минут. Калибровочные стандарты готовили путем добавления известного количества тестируемых соединений в холостые образцы плазмы. Надосадочный раствор разбавляли в 5 раз H₂O (0,1 % муравьиной кислоты, 1:1, об./об.), и этот раствор использовали для анализа ЖХ-МС/МС. Предел количественного определения (LOQ) составлял 1 нг/мл.

Типичные подвижные фазы для ВЭЖХ представляли собой подвижную фазу А из воды с 0,1 % муравьиной кислоты; и подвижную фазу В из ацетонитрила (с 0,1 % муравьиной кислоты).

Колонка для ВЭЖХ представляла собой Kinetex C18 (30 мм × 3,00 мм). Масс-спектрометр был настроен для каждого соединения в режиме регистрации продуктов нескольких реакций (MRM) и в режиме ионизации электрораспылением. Нижний предел количественного определения составлял 1-10 нг. Таблица типичных градиентов ВЭЖХ представлена ниже.

Таблица 9

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	А (%)	В (%)
0,40	0,7	80,0	20,0
1,50	0,7	5,00	95,0
2,20	0,7	5,00	95,0
2,21	0,7	80,0	20,0
3,00	0,7	80,0	20,0

А. ФК профили Соединения 24 и Соединения 28 у крыс Спрег-Доули при внутривенной инфузии

ФК профили соединения 24 и соединения 28 показаны ниже. В этом исследовании оба соединения были приготовлены в 20%-ом (мас./мас.) водном растворе сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (SBECD) с рН 4 при концентрации 1,0 мг/мл. Вводимый объем при внутривенной инфузии был отрегулирован на дозу 2, 4 и 8 мг/кг. Концентрацию тестируемых соединений в плазме определяли с помощью ЖХ-МС по описанной выше методике. Предел количественного определения составлял 1 нг/мл.

Таблица 9а. ФК профили Соединения 24

ФК профили Соединения 24, 1-часовая в/в инфузия, 2, 4 и 8 мг/кг, крысы Спрег-Доули			
В/в инфузия (1 ч)	2 мг/кг	4 мг/кг	8 мг/кг
Время (ч)	Концентрация в плазме (нг/мл)		
	Крыса № 1	Крыса № 2	Крыса № 3
1,0167	51,7	159	259
1,0833	14,1	36,4	97,5
1,25	4,95	13,8	34,0
1,5	2,18	5,07	17,3
2	BLOQ	2,62	6,52
3	BLOQ	BLOQ	2,92
5	BLOQ	BLOQ	BLOQ

BLOQ = ниже предела количественного определения (который составлял 1 нг/мл)

Таблица 9б. ФК профили Соединения 28

ФК профили Соединения 28, 1-часовая в/в инфузия, 2, 4 и 8 мг/кг, крысы Спрег-Доули			
В/в инфузия (1 ч)	2 мг/кг	4 мг/кг	8 мг/кг
Время (ч)	Концентрация в плазме (нг/мл)		
	Крыса № 4	Крыса № 5	Крыса № 6
1,0167	32,7	57,8	233
1,0833	18,0	26,9	85,2
1,25	11,0	26,6	42,7
1,5	6,80	19,8	28,7
2	5,54	15,7	17,6
3	3,86	9,99	12,7
5	1,88	4,00	6,92

5 В. ФК профили Соединений 148, 149, 150, 156 и 169 у голых мышей Balb/C при внутривенной инфузии

ФК профили соединений **148, 149, 150, 156 и 169** показаны ниже. Соединение 156 было приготовлено в 30%-ом Kolliphor EL (Сremophor EL) в воде, а соединения 148, 149, 150 и 169 были приготовлены в 30%-ом Kolliphore EL с 1 % полоксамера 407 в воде. Все соединения вводят в дозе 5 мг/кг. Образцы крови собирали в различные моменты времени и анализировали, используя методику, описанную выше.

Таблица 10а. ФК профиль Соединения 156

Концентрация в плазме (нг/мл) при в/в введении 2 раза в сутки, каждые 12 ч, после 2-й дозы	
Время (ч)	5 мг/кг
0,0833	18500
0,25	4640
0,5	984
1	302
2	105
4	45,9
8	24,4

Таблица 10в. ФК профиль Соединения 156

$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	$AUC_{\text{посл.}}$ (ч*нг/мл)	$AUC_{\text{бесконечн.}}$ (ч*нг/мл)	V_z (л/кг)	V_{ss} (л/кг)	CL (мл/мин/кг)	$MRT_{\text{бесконечн.}}$ (ч)
3,00	38200	5809	5918	3,72	0,480	14,5	0,553

5

Таблица 11а. ФК профиль Соединения 148

$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	CL (мл/мин/кг)	V_d (л/кг)	V_{ss} (л/кг)
5,76	40558	33024	17225	17411	4,79	2,39	0,47
Моменты времени, учитываемые при расчете $t_{1/2}$: 4-24 ч.							

Таблица 11в. ФК профиль Соединения 149

$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	CL (мл/мин/кг)	V_d (л/кг)	V_{ss} (л/кг)
2,12	29386	21978	6536	6549	13,0	2,34	0,53
Моменты времени, учитываемые при расчете $t_{1/2}$: 2-8 ч.							

Таблица 11с. ФК профиль Соединения 150

$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	CL (мл/мин/кг)	V_d (л/кг)	V_{ss} (л/кг)
0,33	3401	2264	735	740	113	3,25	1,64
Моменты времени, учитываемые при расчете $t_{1/2}$: 0,25-2 ч.							

10

Таблица 11d. ФК профиль Соединения 169

$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (нг/мл)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	CL (мл/мин/кг)	V_d (л/кг)	V_{ss} (л/кг)
0,25	5384	2218	760	762	109	2,39	0,98
Моменты времени, учитываемые при расчете $t_{1/2}$: 0,25-2 ч (исключая 1 ч)							

Пример 4. Влияние индуцирующего соединения на рост раковых и нормальных эпителиальных клеток

5 Анализ жизнеспособности клеток выполняли для оценки эффективности соединений в линиях раковых клеток человека KP4 (протоковая аденокарцинома поджелудочной железы), MiaPaCa-2 (карцинома поджелудочной железы), AsPC-1 (аденокарцинома поджелудочной железы, асцит), 143B (остеосаркома) и SJSA-1 (остеосаркома). Некоторые соединения также анализировали с использованием линии эпителиальных клеток молочной железы человека MCF-10A, неопухолевой клеточной линии в качестве контроля для оценки дифференциальной активности. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 500-5000 клеток/лунка и инкубировали при 37 °C в течение ночи. Серию из 9 различных концентраций исходных соединений (500x) создавали 3-кратным последовательным разведением в ДМСО. Эти соединения дополнительно разбавляли культуральной средой, а затем добавляли к клеткам так, чтобы конечная концентрация ДМСО была равна 0,25 % или меньше. После 96 часов инкубации в каждую лунку добавляли 50 мкл реагента CellTiter Glo (Promega) и через 10 минут измеряли люминесценцию с помощью EnVision (PerkinElmer). Соединения анализировали от максимальной концентрации до 30 мкМ. Некоторые соединения были протестированы первоначально от 30 мкМ в качестве максимальной концентрации в двух повторениях (диапазон 4,6 нМ-30 мкМ). Затем верхнюю концентрацию повышали (до 1000 мкМ) или понижали для соединений, эффективность которых выходила за пределы начального диапазона. Люминесценцию клеток, обработанных одним ДМСО, принимали за максимальное значение, и % ингибирования рассчитывали следующим образом: % ингибирования = (максимальное значение для образца)/максимальное значение*100. Данные анализировали с помощью программного обеспечения XL-fit (ID Business Solutions Ltd.). Рассчитывали IC₅₀, относительную IC₅₀ или % максимального ингибирования.

Группу выбранных аналогов дополнительно профилировали в анализах жизнеспособности клеток, описанных выше, в нескольких дополнительных линиях раковых клеток, включая клеточные линии рака легких, меланому, гепатокарциномы, рака поджелудочной железы, лейкоза, лимфомы, рака яичников, рака молочной железы, рака толстой кишки и саркомы. Исходные числа посева клеток корректировали для каждой клеточной линии. Обычно 500-5000 клеток/лунка для адгезивных клеток и 5000-10000/лунка для суспензионных клеток высевали в 96-луночные планшеты.

Результаты анализа клеточных линий рака легких H1299 и H2228 приведены в Таблице 12.

Таблица 12

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ	
	H1299	H2228
K601	0,035	0,075
24	0,003	0,018
28	0,005	0,019
29	0,005	0,032
83	0,041	0,112
92	0,013	0,050
94	0,005	0,019
98	0,006	0,017
101	0,038	0,163
102	0,003	0,009
103	0,021	0,034
106	0,007	0,055
109	0,032	0,057
112	0,038	0,066
113	0,079	0,145
110	0,030	0,051

Результаты анализа в клеточной линии меланомы MDA-MB-435S приведены в Таблице

13.

5

Таблица 13

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
K601	0,037
24	0,004
28	0,004
29	0,006
83	0,047
92	0,017
94	0,009
98	0,007

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
101	0,036
102	0,004
103	0,038
106	0,017
109	0,017
112	0,030
113	0,048
110	0,014

Результаты анализа с использованием гепатоцеллюлярной карциномы Huh7 представлены в Таблице 14.

10

Таблица 14

ИД соединения	IC ₅₀ , мкМ
К601	0,242
24	0,022
28	0,026
29	0,013
83	0,120
92	0,073
94	0,026
98	0,027

ИД соединения	IC ₅₀ , мкМ
101	0,072
102	0,011
103	0,084
106	0,028
109	0,043
112	0,081
113	0,157
110	0,035

Результаты анализа в линиях клеток поджелудочной железы приведены в Таблице 15а для PANC1, в Таблице 15b для MiaPaCa-2 и в Таблице 15с для AsPC-1.

Таблица 15а: PANC1

ИД соединения	IC ₅₀ , мкМ
К601	0,116
24	0,019
28	0,038
29	0,027
83	>1
92	0,078
94	0,047
98	0,043

ИД соединения	IC ₅₀ , мкМ
101	0,169
102	0,030
103	0,161
106	0,055
109	0,069
112	0,081
113	0,214
110	0,072

Таблица 15b: MiaPaCa-2

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
K601	0,015
1	0,005
2	0,060
6	0,055
9	0,012
11	0,091
7	0,119
12	0,069
13	0,131
23	0,036
23a	3,152
265	0,246
15	1,322
16	0,024
19	0,063
20	0,037
21a	1,015
24	0,002
25	0,858
263	5,568
10	1,591

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
21	0,064
8	0,077
22	0,039
14	0,144
26	0,052
28	0,002
35	0,117
27	0,466
27a	3,000
37	0,279
29	0,033
38	3,634
41	0,040
54	0,217
56	0,759
52	0,243
59	0,591
66	0,159
66a	1,157
67	0,805
67a	1,360

Таблица 15c: AsPC-1

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
K601	0,105
75	0,028
CA	0,023
BZ	0,030
74	0,107
77	0,074
CC	0,118
87	0,022

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
88	0,030
82	0,061
81	0,073
76	0,035
85	0,029
86	0,021
90	0,132
24	0,019

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
28	0,019

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
29	0,023

Результаты анализа в клеточных линиях лейкоза приведены в Таблице 16а для MV-4-1 и в Таблице 16b для HL-60 и Kasumi-1.

5

Таблица 16а: MV-4-1

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
K601	0,258
24	0,021
28	0,032
29	0,048
83	0,524
92	0,129
94	0,083
98	0,065

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
101	0,174
102	0,023
103	0,230
106	0,170
109	0,168
112	0,270
113	0,532
110	0,164

Таблица 16b: HL-60 и Kasumi-1

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ	
	HL-60	Kasumi-1
K601	0,104	0,203
24	0,016	0,088
28	0,009	0,034
29	0,031	0,028
114	0,120	0,145

10

Результаты анализа в клеточных линиях лимфомы REC-1 и Raji представлены в Таблице

17.

Таблица 17

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ	
	REC-1	Raji
К601	0,227	0,092
24	0,033	0,009
28	0,039	0,014
29	0,027	0,009
83	0,516	0,151
92	0,070	0,028
94	0,029	0,009
98	0,061	0,020
101	0,191	0,075
102	0,031	0,010
103	0,186	0,074
106	0,156	0,031
109	0,106	0,038
112	0,140	0,046
113	0,222	0,081
110	0,096	0,033

Результаты анализа в клеточной линии рака яичников SK-OV-3 представлены в Таблице

18.

5

Таблица 18

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ	ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
К601	0,142	101	0,114
24	0,017	102	0,013
28	0,021	103	0,113
29	0,012	106	0,087
83	0,230	109	0,063
92	0,047	112	0,102
94	0,018	113	0,146
98	0,030	110	0,053

Результаты анализа в клеточной линии рака молочной железы HCC1954 представлены в Таблице 19.

10

Таблица 19

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
К601	0,180
24	0,039
28	0,040
29	0,038
83	0,333
92	0,096
94	0,068
98	0,063

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
101	0,613
102	0,038
103	0,137
106	0,120
109	0,108
112	0,101
113	0,200
110	0,101

5 Результаты анализа в клеточных линиях рака толстой кишки HT29 и SW480 приведены в Таблице 20.

Таблица 20

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ	
	HT29	SW480
К601	0,832	0,619
24	0,087	0,167
28	0,071	0,379
29	0,049	2,0
83	0,338	10,5
92	0,228	0,533
94	0,110	н/о
98	0,094	н/о
101	0,403	н/о
102	0,048	н/о
103	0,448	н/о
106	0,189	н/о
109	0,174	н/о
112	0,198	н/о
113	0,494	н/о
110	0,112	н/о

н/о: не определяли.

10 Результаты анализа в клеточных линиях саркомы приведены в Таблице 21а для HT-1080 luc2 (фибросаркома, экспрессирующая ген люциферазы), в Таблице 21b для 143В (остеосаркома) и в Таблице 21с для SJSA-1 (остеосаркома).

Таблица 21а: НТ-1080 luc2

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
К601	0,027
24	0,015
28	0,006
29	0,005
83	0,038
92	0,012
94	0,008
98	0,009

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
101	0,039
102	0,004
103	0,028
106	0,011
109	0,019
112	0,024
113	0,069
110	0,017

Таблица 21b: 143В

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
К601	0,032
1	0,009
2	0,153
6	0,087
9	0,032
11	0,135
7	0,273
12	0,081
13	0,109

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
23	0,034
19	0,101
20	0,075
24	0,004
16	0,104
10	4,411
21	0,090
8	0,143
22	0,074

Таблица 21с: SJSA-1

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
К601	0,067
1	0,018
2	0,236
6	0,146
9	0,069
11	0,327
7	0,687
12	0,149
13	0,157
23	0,090
19	0,215
20	0,149
24	0,013

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
16	0,200
10	15,3
21	0,170
8	0,250
22	0,202
26	0,339
28	0,019
35	0,313
27	1,41
37	0,630
29	0,014
114	0,115
118	0,028

5 Результаты анализа в не обладающей опухолеобразующей способностью линии эпителиальных клеток молочной железы MCF-10A представлены в Таблице 22. Паклитаксел использовали в качестве положительного контроля для цитотоксичности.

Таблица 22

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
паклитаксел	0,001
К601	2,95
1	0,85
6	3,76
9	2,27
12	1,42
13	3,05
23	2,39
19	0,43
20	0,82
24	0,41
16	1,95
10	>30
21	1,58
22	3,30
26	3,97
28	0,36
35	4,15
27	9,41
29	0,41
37	5,46
38	19,59
41	0,04
54	0,56
56	1,51
52	0,18

ID соединения	IC ₅₀ , мкМ
59	8,78
75	1,29
CA	0,47
BZ	0,59
74	6,56
77	0,89
CC	1,68
87	0,46
88	0,46
82	3,74
81	2,66
76	1,11
85	0,50
86	0,33
90	1,48
84	0,48
89	0,42
92	1,14
94	0,46
83	3,79
109	1,14
101	1,07
98	0,92
102	0,22
103	1,37

В не обладающей опухолеобразующей способностью линии эпителиальных клеток молочной железы MCF-10A большинство тестируемых соединений, за исключением соединения 41, которое показало IC₅₀ > 0,1 мкМ (0,040 мкМ), показали IC₅₀ > 1 мкМ. Результаты показывают, что соединения не ингибируют эффективно неопухолевые клетки, таким образом обеспечивая терапевтическое окно, селективно воздействуя на опухоли. Дифференциальная чувствительность (определяемая как IC₅₀ MCF-10A/IC₅₀ чувствительной линии опухолевых клеток) часто

превышает 100 раз и более чем 1000 раз. Примеры соединений, демонстрирующих > 100-кратную дифференциальную чувствительность, представлены в Таблице 23.

Таблица 23

ID соединения	ID соединения	ID соединения
K601	23	28
1	24	35
6	16	37
9	21	29
12	22	
13	26	

5

Пример 5: Влияние индуцирующего соединения на рост клеток A549 и КР4

Анализ жизнеспособности клеток выполняли, чтобы оценить активность соединений в линии раковых клеток КР4 (протоковая аденокарцинома поджелудочной железы). Клетки высевали в 96-луночные планшеты в количестве 1000-10000 клеток/лунка и инкубировали при 37 °С в течение ночи. Серию из 9 различных концентраций исходных соединений (500х) создавали 3-кратным последовательным разведением в ДМСО. Эти соединения дополнительно разбавляли культуральной средой, а затем добавляли к клеткам так, чтобы конечная концентрация ДМСО была равна 0,25 % или меньше. После 96 часов инкубации в каждую лунку добавляли 50 мкл реагента CellTiter Glo (Promega) и через 10 минут измеряли люминесценцию с помощью EnVision (PerkinElmer). Все соединения были протестированы первоначально от 30 мкМ в качестве максимальной концентрации в двух повторениях (диапазон 4,6 нМ-30 мкМ). Затем верхнюю концентрацию повышали (до 1000 мкМ) или понижали (от наименьшей 0,1 мкМ) для соединений, эффективность которых выходила за пределы начального диапазона. Люминесценцию клеток, обработанных одним ДМСО, принимали за максимальное значение, и % ингибирования рассчитывали следующим образом: % ингибирования = (максимальное значение для образца)/максимальное значение*100. Данные анализировали с помощью программного обеспечения XL-fit (ID Business Solutions Ltd.). Рассчитывали IC₅₀, относительную IC₅₀ или % максимального ингибирования.

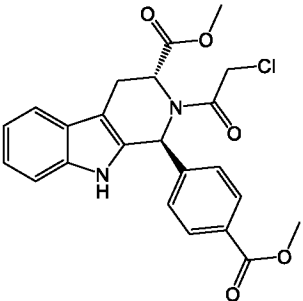
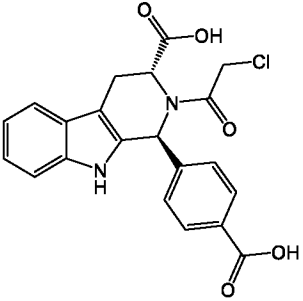
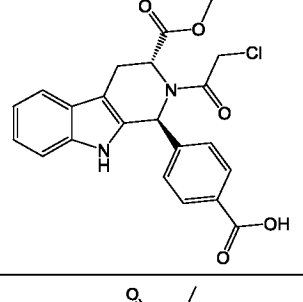
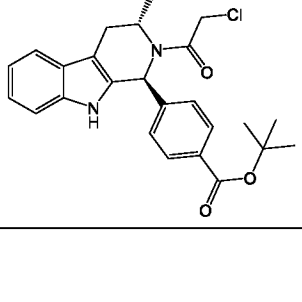
Результаты анализа стабильности в крови и значения IC₅₀ для линии клеток рака поджелудочной железы КР4 приведены ниже в Таблице 24. «А» обозначает IC₅₀ ≤ 0,01 мкМ или отношение IC₅₀ (соединение к K601 или RSL-3) <5; «В» обозначает IC₅₀ > 0,01 мкМ и ≤0,1 мкМ или отношение IC₅₀ (соединение к K601 или RSL-3) > 5 и <50; «С» обозначает IC₅₀ > 0,1 мкМ и ≤ 0,5 мкМ или отношение IC₅₀ (соединение к K601 или RSL-3) > 50 и <250; «D» обозначает IC₅₀ > 0,5 мкМ и ≤ 1 мкМ или отношение IC₅₀ (соединение к K601 или RSL-3) > 250 и <500; «E» означает значение IC₅₀ > 1 мкМ или отношение IC₅₀ (соединение к K601 или RSL-3) > 500. Для соединений

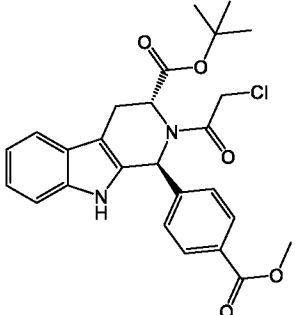
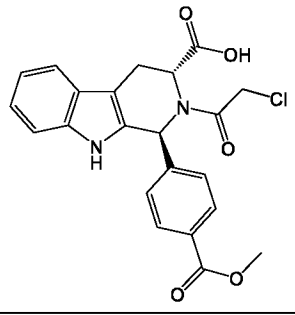
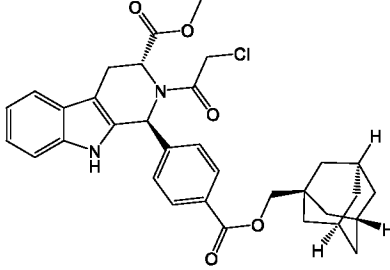
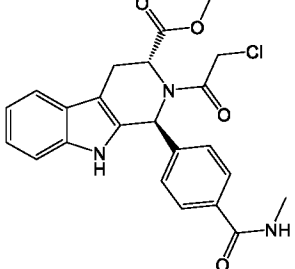
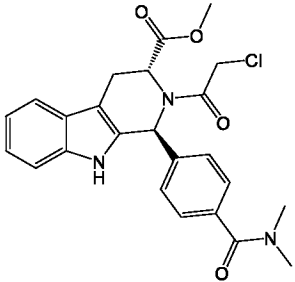
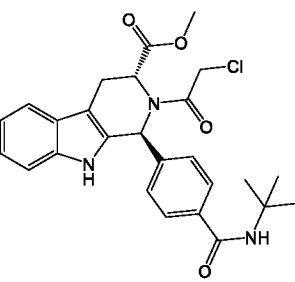
30

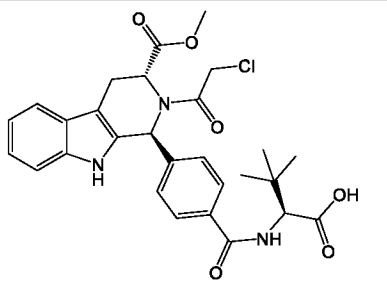
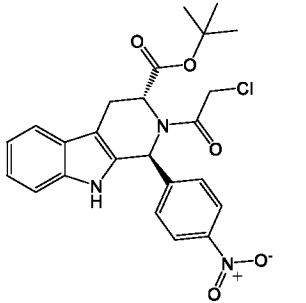
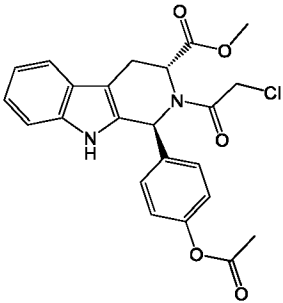
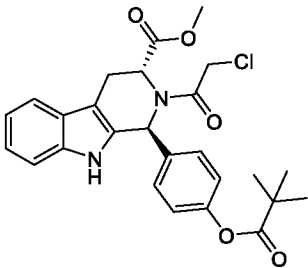
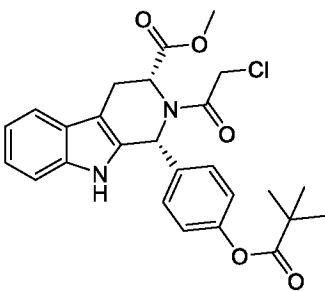
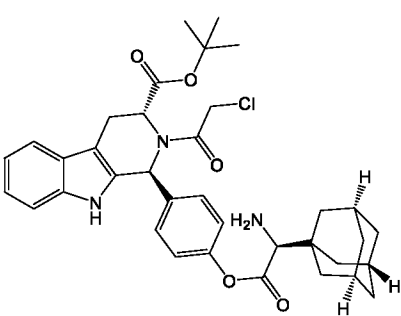
1-122, за исключением соединений, перечисленных ниже, IC_{50} для A549 больше 1 мкМ. Для соединений 41, 52, 54, 61a, 93 и 120 IC_{50} для A549 составляет 0,027-0,04 мкМ, 0,28-0,36 мкМ, 0,79 мкМ, 0,21 мкМ, 0,25 мкМ и 0,81 мкМ, соответственно. Дополнительные данные для некоторых протестированных соединений показаны в Таблице 25.

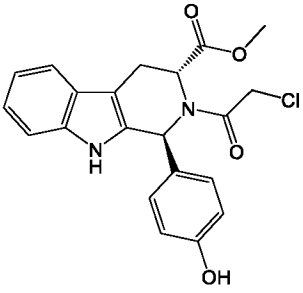
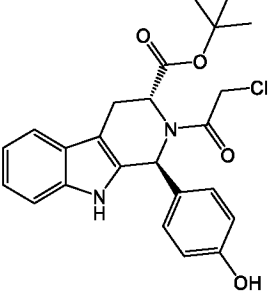
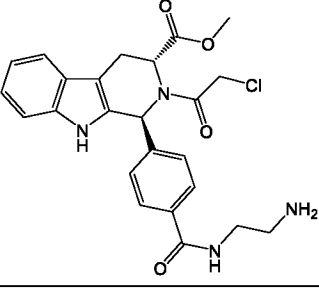
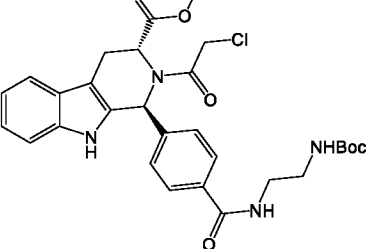
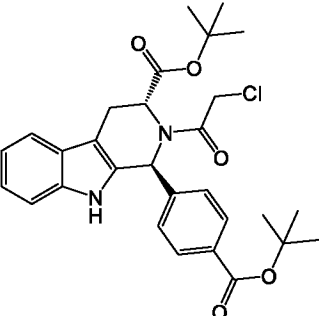
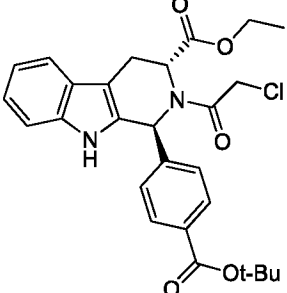
5

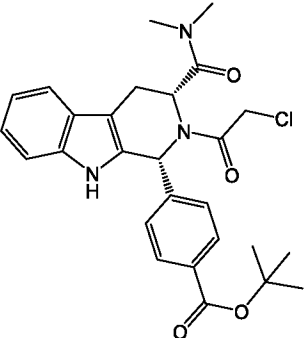
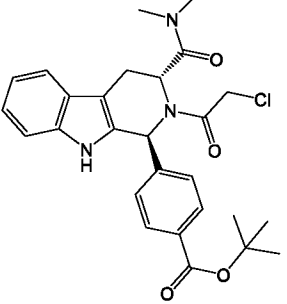
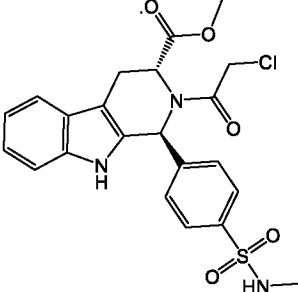
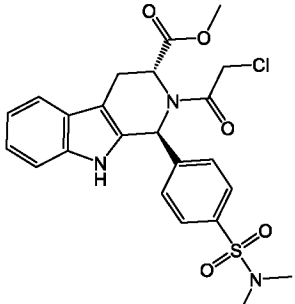
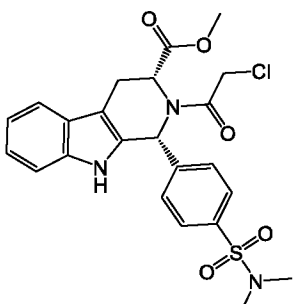
Таблица 24

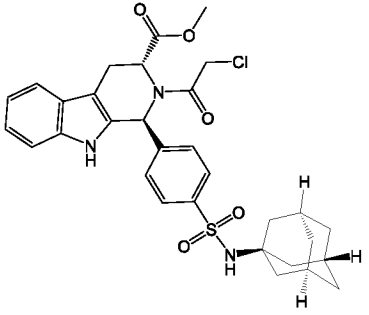
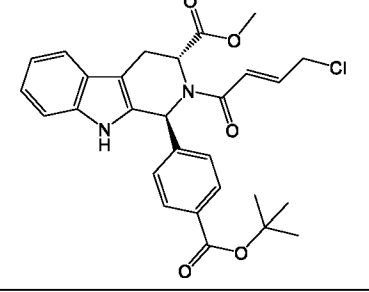
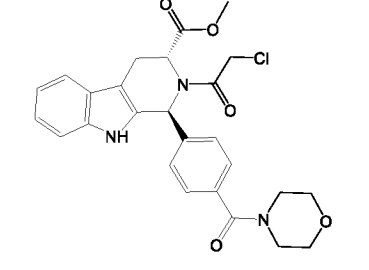
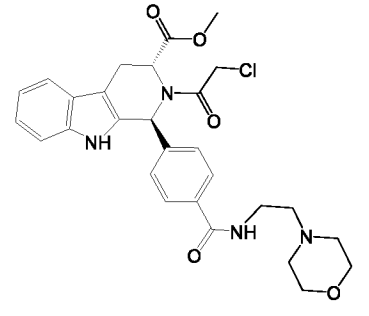
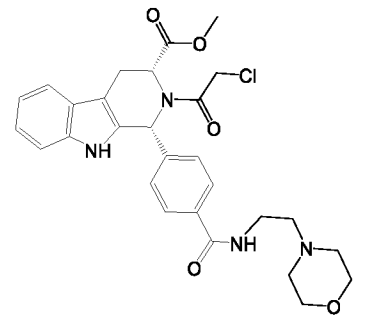
Структура	№ соединения	Стабильность в цельной крови Осталось, % при 37 °С			IC_{50} , мкМ КР4
		Время (мин)	Мышь	Человек	
	K601 (RSL3)	60	0,2	42,5	A
		30	0,2	60,8	
		0	100,0	100,0	
	5	60	67,9	82,0	E
		30	86,3	106,3	
		0	100,0	100,0	
	4	60	63,9	57,9	E
		30	76,6	59,3	
		0	100,0	100,0	
	1	60	46,6	43,0	A
		30	59,6	60,5	
		0	100,0	100,0	

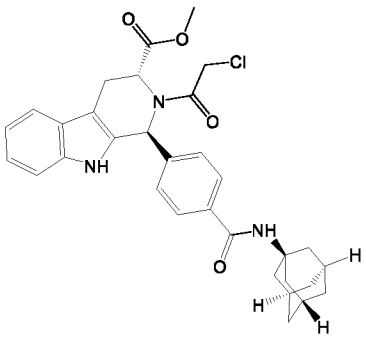
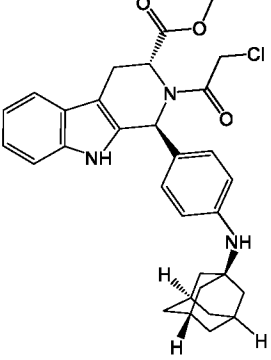
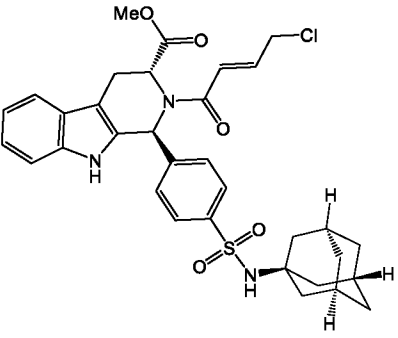
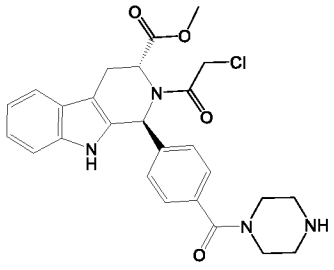
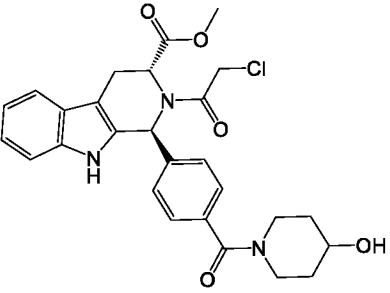
	2	60	0,1	39,4	B
		30	0,1	58,5	
		0	100,0	100,0	
	3	60	23,6	29,4	E
		30	51,3	43,0	
		0	100	100	
	6	60	4,7	33,0	B
		30	12,4	54,8	
		0	100,0	100,0	
	7	60	48,6	44,5	B
		30	68,2	60,1	
		0	100,0	100,0	
	8	60	30,5	26,5	A
		30	53,0	52,0	
		0	100,0	100,0	
	9	60	40,6	47,0	A
		30	61,9	53,8	
		0	100,0	100,0	

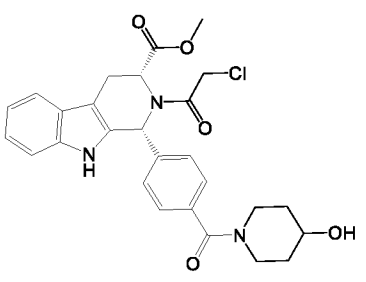
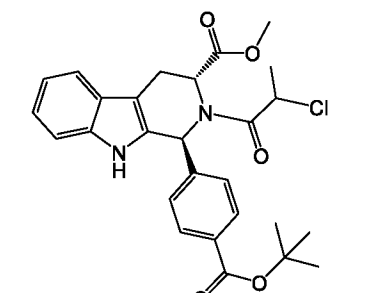
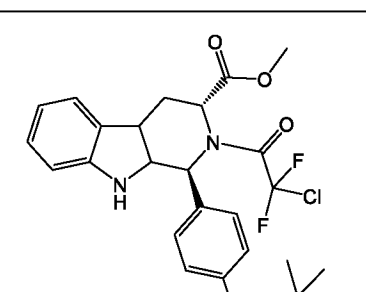
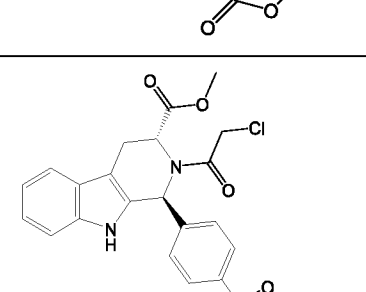
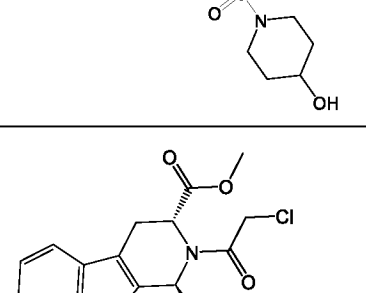
	10	60	65,0	54,3	D
		30	82,2	84,0	
		0	100,0	100,0	
	11	60	38,6	59,9	B
		30	56,9	67,1	
		0	100,0	100,0	
	12	60	0,0	0,1	B
		30	0,0	0,0	
		67,1	100,0	100,0	
	13	60	0,0	29,2	C
		30	0,0	34,9	
		0	100,0	100,0	
	13a	60	0,0	59,9	D
		30	0,0	56,6	
		0	100,0	100,0	
	14	60	0,7	0,0	B
		30	2,8	0,0	
		0	100,0	100,0	

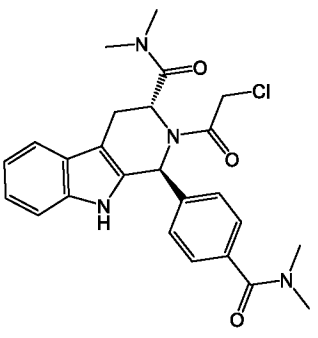
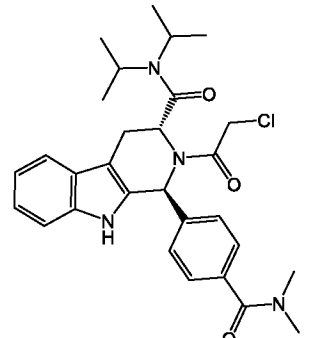
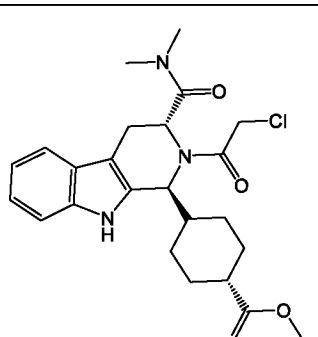
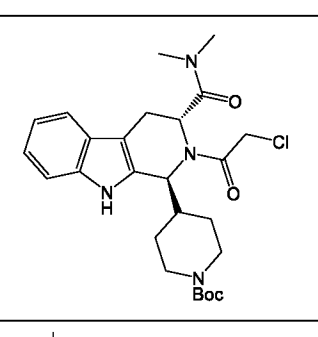
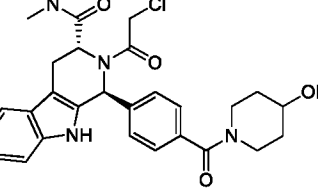
	265	60	61,6	45,2	C
		30	75,5	61,6	
		0	100,0	100,0	
	294	н/д	н/д	н/д	н/д
	15	60	50,2	66,8	C
		30	83,0	72,7	
		0	100,0	100,0	
	16	60	63,3	36,9	A
		30	84,1	54,3	
		0	100,0	100,0	
	19	60	21,2	35,6	A
		30	44,5	44,4	
		0	100,0	100,0	
	20	60	19,1	41,6	A
		30	39,9	50,7	
		0	100,0	100,0	

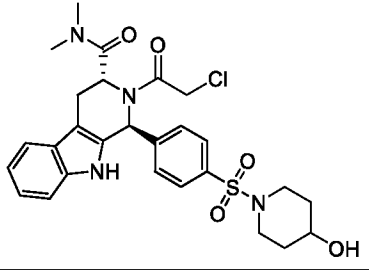
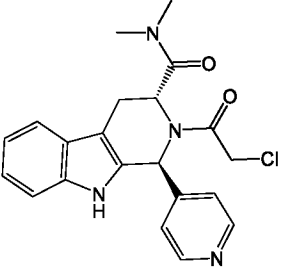
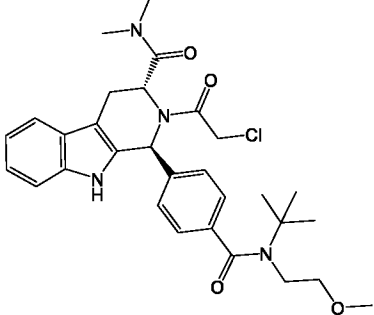
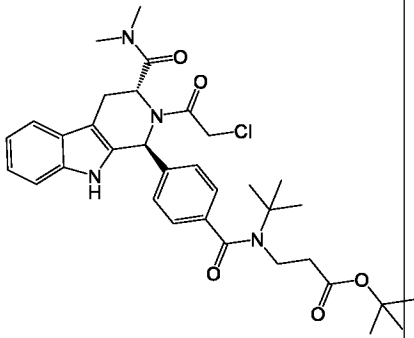
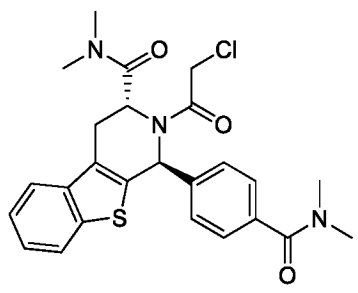
	21a				C
		н/д	н/д	н/д	
	21	60	3,2	24,3	B
		30	14,0	49,7	
		0	100,0	100,0	
	22	60	27,6	24,9	A
		30	47,4	58,8	
		0	100,0	100,0	
	23	60	34,4	30,8	A
		30	55,5	48,9	
		0	100,0	100,0	
	23a	60	78,6	72,7	E
		30	83,8	83,2	
		0	100,0	100,0	

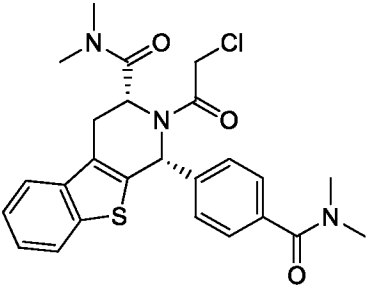
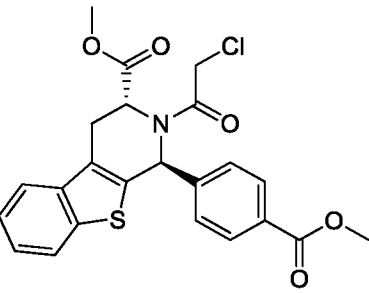
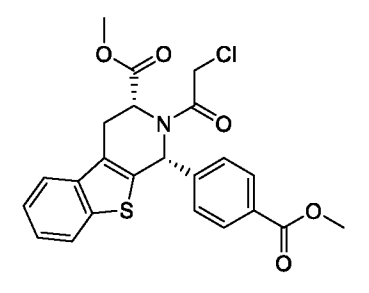
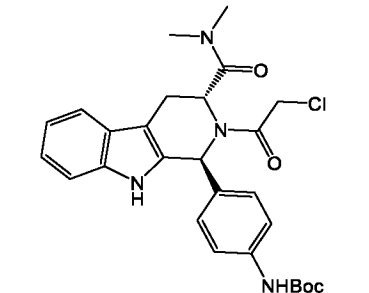
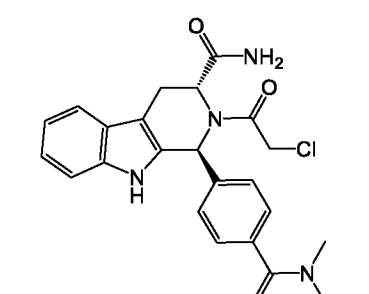
	24	60	37,0	50,2	A
		30	62,0	61,7	
		0	100,0	100,0	
	25	60	24,4	51,9	C
		30	46,2	55,0	
		0	100,0	100,0	
	26	60	55,7	22,9	B
		30	67,7	47,1	
		0	100,0	100,0	
	27	60	73,2	48,3	B
		30	78,2	63,9	
		0	100,0	100,0	
	27a	60	81,1	40,9	C
		30	92,5	54,1	
		0	100,0	100,0	

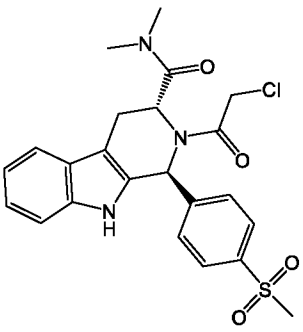
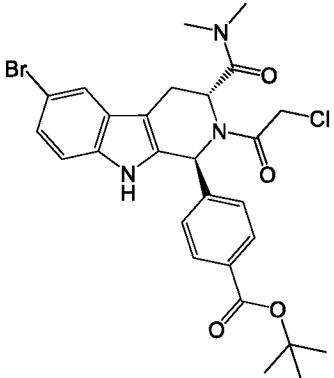
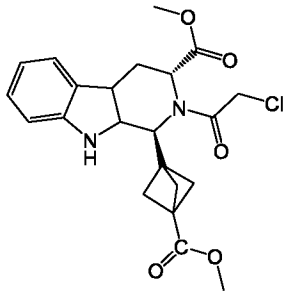
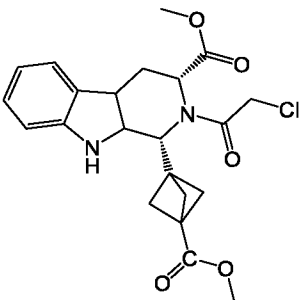
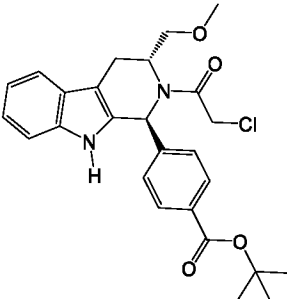
	28	60	68,9	51,6	A
		30	78,3	73,4	
		0	100,0	100,0	
	29	60	51,1	49,2	A
		30	61,9	67,3	
		0	100,0	100,0	
	30	60	75,9	38,1	D
		30	85,3	62,1	
		0	100,0	100,0	
	31	60	75,5	32,6	C
		30	90,0	49,4	
		0	100,0	100,0	
	32	60	0,0	0,1	E
		30	0,0	0,1	
		0	100,0	100,0	

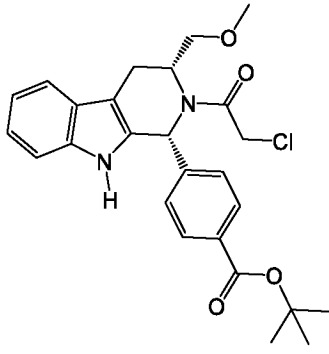
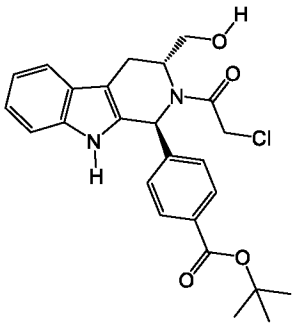
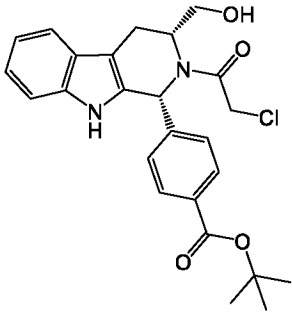
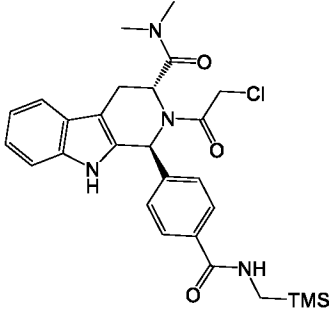
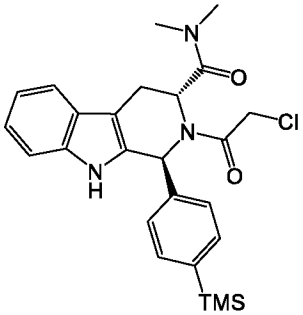
	32a	60	0,0	0,9	E
		30	0,0	1,9	
		0	100,0	100,0	
	33	60	69,3	103,8	E
		30	78,9	104,7	
		0	100,0	100,0	
	34	60	80,6	113,4	E
		30	75,6	104,9	
		0	100,0	100,0	
	35	60	14,8	20,5	B
		30	32,9	39,3	
		0	100,0	100,0	
	37	60	9,8	17,9	B
		30	25,4	37,8	
		0	100,0	100,0	

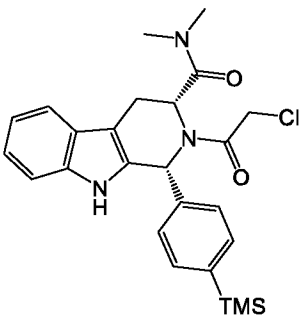
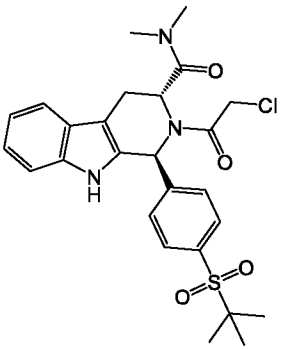
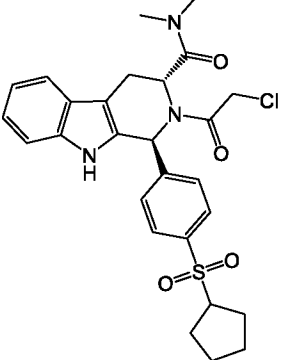
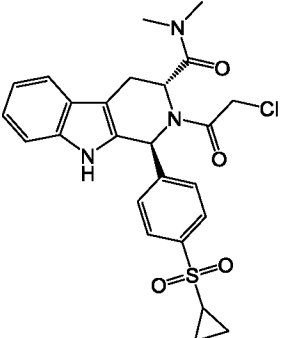
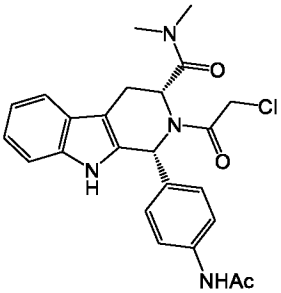
	38	60	62,0	28,5	D
		30	72,9	46,2	
		0	100,0	100,0	
	39	60	60,4	50,4	C
		30	73,2	64,5	
		0	100,0	100,0	
	41	60	0,0	100,0	B
		30	0,0	82,4	
		0	100,0	100,0	
	42	60	62,0	28,5	E
		30	72,9	46,2	
		0	100,0	100,0	
	45	60	81,5	56,4	E
		30	91,2	71,4	
		0	100,0	100,0	

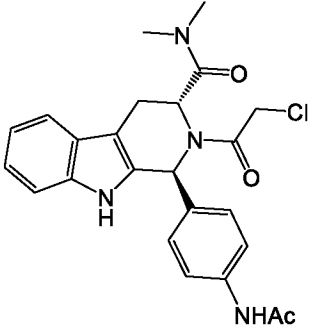
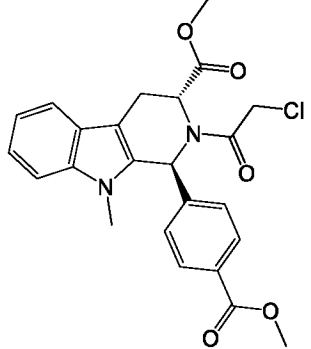
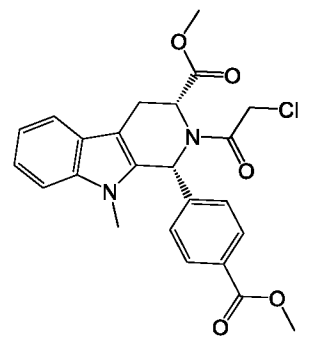
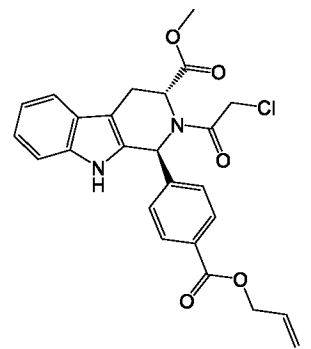
	49	60	52,5	13,7	E
		30	82,5	43,0	
		0	100,0	100,0	
	50	н/д	н/д	н/д	C
	52	60	52,0	59,4	B
		30	79,9	51,8	
		0	100,0	100,0	
	54	60	13,8	40,4	B
		30	42,9	44,9	
		0	100,0	100,0	
	55	60	24,6	20,6	C
		30	51,4	50,6	
		0	100,0	100,0	

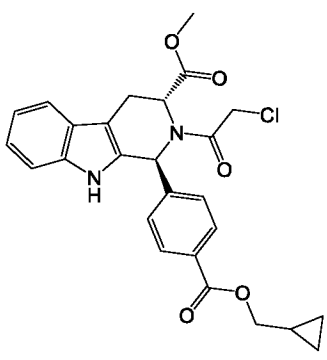
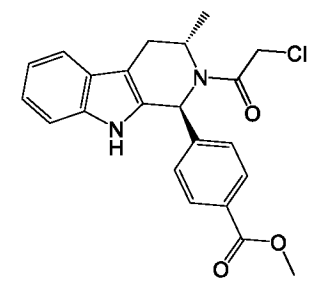
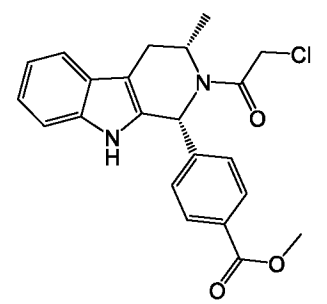
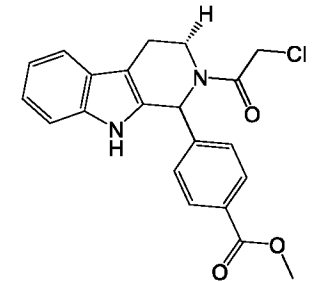
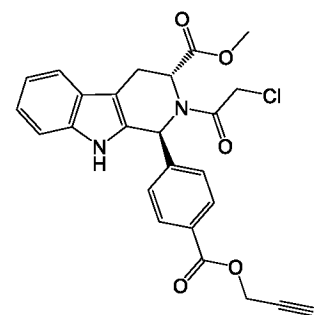
	55a	60	60,4	16,7	D
		30	82,3	42,6	
		0	100,0	100,0	
	55c	60	0,0	27,5	B
		30	0,0	46,0	
		0	100,0	100,0	
	55d	60	0,0	41,2	C
		30	0,0	60,8	
		0	100,0	100,0	
	56	60	38,9	60,7	B
		30	84,1	59,3	
		0	100,0	100,0	
	58	60	67,0	40,5	E
		30	89,9	64,4	
		0	100,0	100,0	

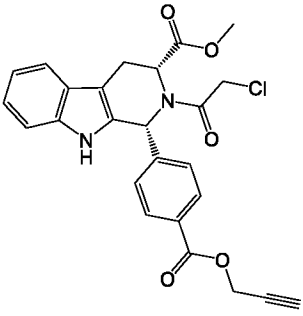
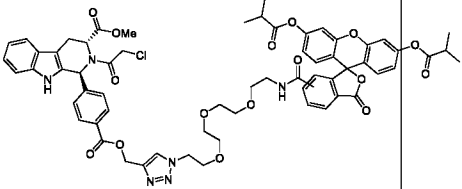
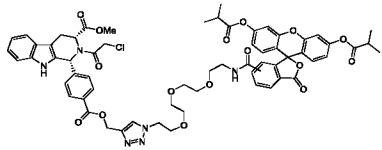
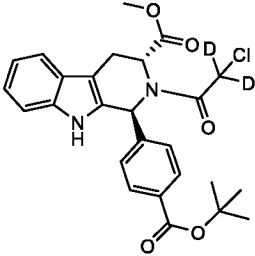
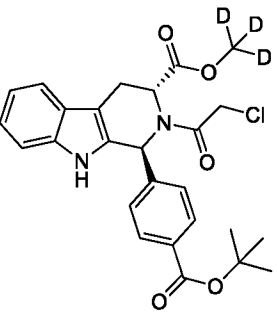
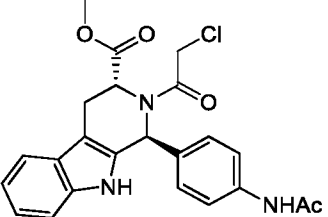
	59	60	65,6	51,5	C
		30	97,9	48,9	
		0	100,0	100,0	
	61	60	6,8	34,0	A
		30	20,5	49,2	
		0	100,0	100,0	
	62	60	0,0	43,5	B
		30	0,0	82,4	
		0	100,0	100,0	
	62a	60	0,0	66,5	C
		30	0,0	116,4	
		0	100,0	100,0	
	63	60	108,4	70,7	B
		30	97,0	113,1	
		0	100,0	100,0	

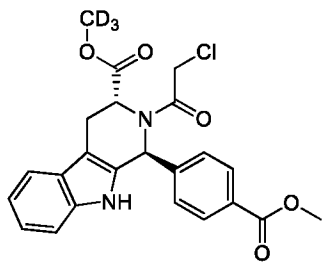
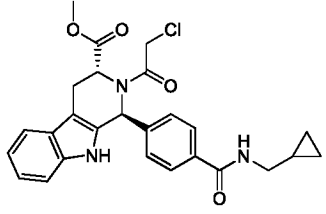
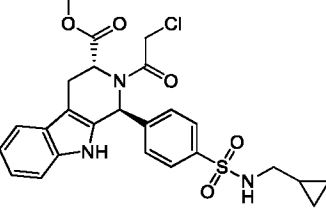
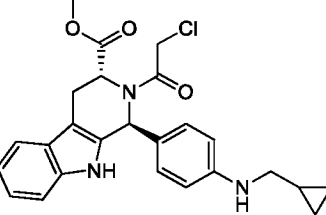
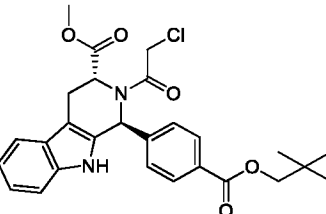
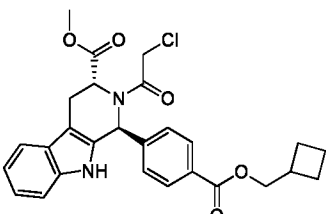
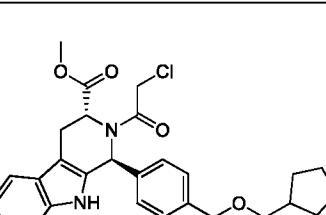
	64	60	0,0	14,7	C
		30	0,0	44,3	
		0	100,0	100,0	
	63a	60	0,0	13,2	E
		30	4,5	35,0	
		0	100,0	100,0	
	64a	60	3,2	15,5	E
		30	8,3	38,0	
		0	100,0	100,0	
	66	60	26,8	45,8	B
		30	69,8	79,1	
		0	100,0	100,0	
	67	60	13,3	37,3	B
		30	38,7	56,8	
		0	100,0	100,0	

	67a	60	18,2	15,5	E
		30	52,4	35,5	
		0	100,0	100,0	
	68	60	36,9	20,6	B
		30	65,0	36,8	
		0	100,0	100,0	
	69	60	29,3	18,3	B
		30	63,8	48,4	
		0	100,0	100,0	
	70	60	36,6	23,8	C
		30	63,3	46,0	
		0	100,0	100,0	
	71a	60	43,8	25,7	E
		30	76,5	54,9	
		0	100,0	100,0	

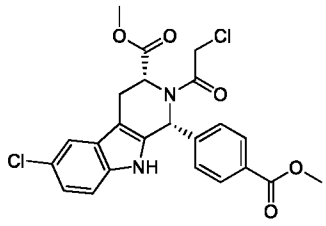
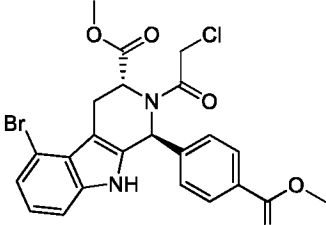
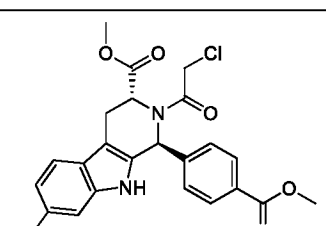
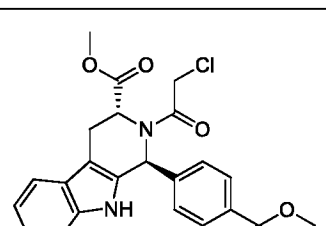
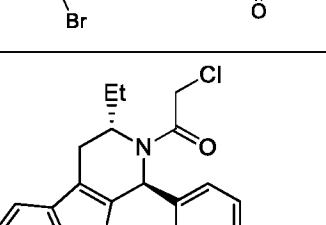
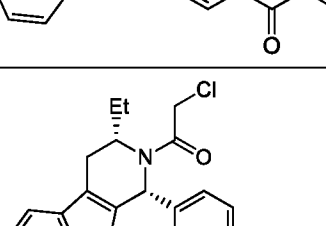
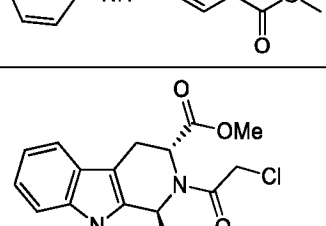
	71	60	75,5	59,3	E
		30	90,4	80,4	
		0	100,0	100,0	
	72	60	0,2	7,0	B
		30	0,0	28,0	
		0	100,0	100,0	
	73	60	1,1	36,1	D
		30	48,5	55,1	
		0	100,0	100,0	
	74	60	0,0	29,0	A
		30	0,0	58,2	
		0	100,0	100,0	

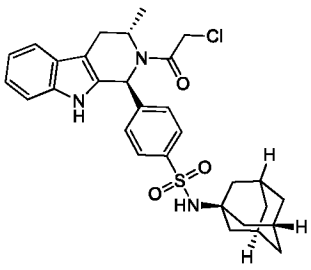
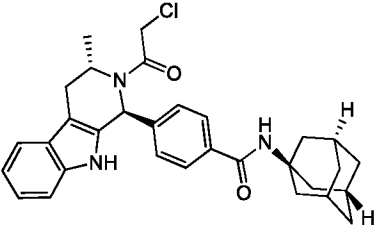
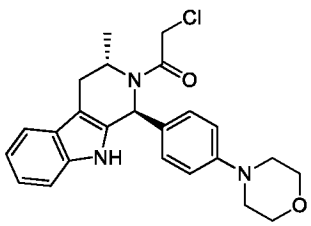
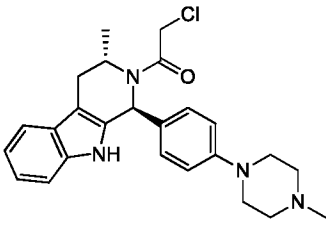
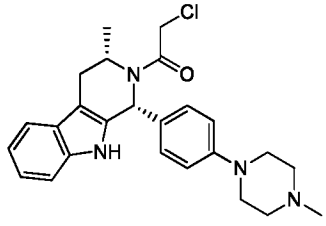
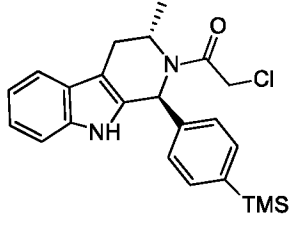
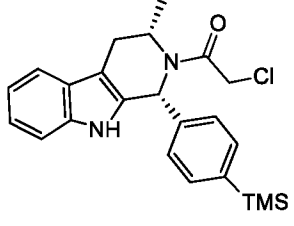
	75	60	0,9	41,5	A
		30	1,8	68,1	
		0	100,0	100,0	
	77	60	0,0	27,5	A
		30	0,5	54,1	
		0	100,0	100,0	
	77a	60	0,0	14,8	D
		30	0,0	47,5	
		0	100,0	100,0	
	78 (смесь 1S, 1R)	60	0,0	15,5	C
		30	0,0	39,1	
		0	100,0	100,0	
	BX	60	0,0	51,1	A
		30	0,0	70,1	
		0	100,0	100,0	

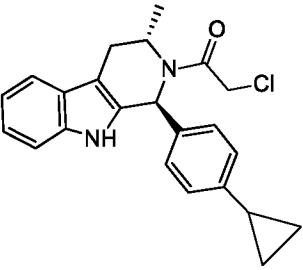
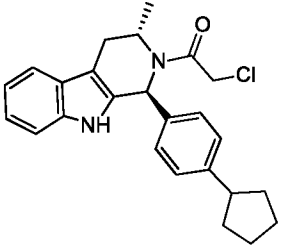
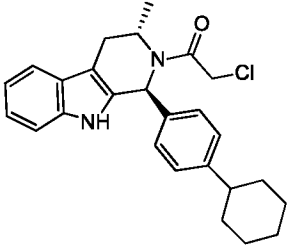
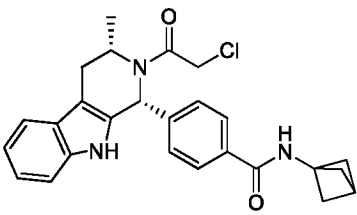
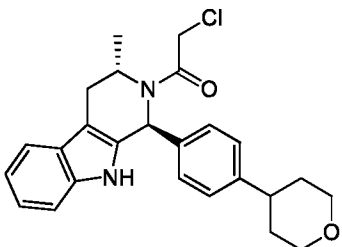
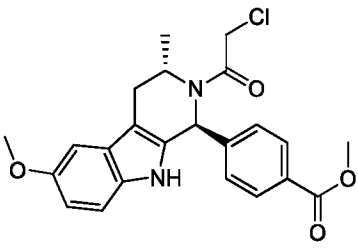
	BXa	60	0,0	46,8	B
		30	0,0	95,7	
		0	100,0	100,0	
	BY	н/д	н/д	н/д	B
	BYa	н/д	н/д	н/д	E
	BZ	60	30,7	40,8	A
		30	65,4	73,5	
		0	100,0	100,0	
	CA	60	33,2	48,9	A
		30	80,8	86,9	
		0	100,0	100,0	
	80	60	58,6	49,6	B
		30	72,3	60,9	
		0	100,0	100,0	

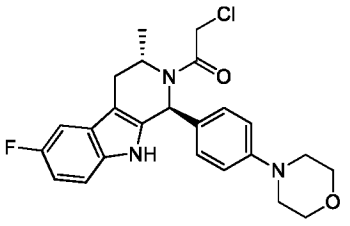
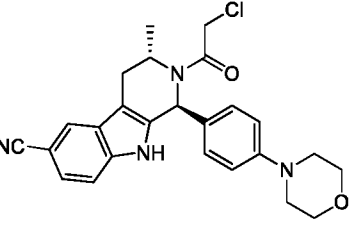
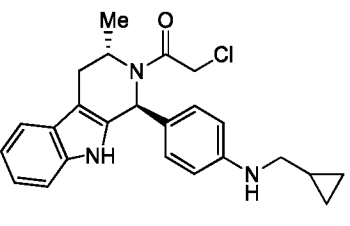
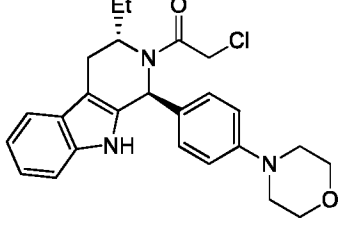
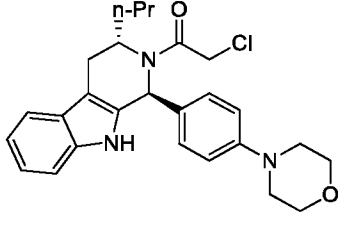
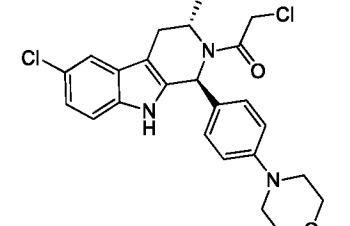
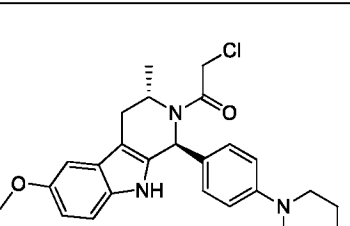
	CC	60	0,0	33,5	A
		30	0,0	63,8	
		0	100,0	100,0	
	81	60	39,8	40,6	A
		30	64,2	48,0	
		0	100,0	100,0	
	82	60	21,7	34,5	A
		30	43,1	47,6	
		0	100,0	100,0	
	83	60	30,0	52,9	A
		30	66,1	78,5	
		0	100,0	100,0	
	84	60	0,0	58,3	A
		30	0,0	87,7	
		0	100,0	100,0	
	85	60	0,0	54,4	A
		30	0,0	73,5	
		0	100,0	100,0	
	86	60	0,0	49,6	A
		30	0,0	78,3	
		0	100,0	100,0	

	87	60	0,0	32,2	A
		30	0,0	63,2	
		0	100,0	100,0	
	88	60	0,0	27,0	A
		30	0,0	56,4	
		0	100,0	100,0	
	89	60	0,0	91,2	A
		30	0,0	84,8	
		0	100,0	100,0	
	90	60	0,0	36,3	A
		30	0,0	57,2	
		0	100,0	100,0	
	91	60	0,0	47,2	A
		30	0,0	65,8	
		0	100,0	100,0	
	92	60	0,0	21,0	C
		30	0,0	40,2	
		0	100,0	100,0	
	93	60	0,0	44,9	C
		30	0,0	66,3	
		0	100,0	100,0	

	94	60	0,0	27,1	A
		30	0,0	50,3	
		0	100,0	100,0	
	95	60	0,0	85,6	B
		30	1,5	109,5	
		0	100,0	100,0	
	96	60	0,0	10,9	A
		30	0,0	29,1	
		0	100,0	100,0	
	97	60	0,0	44,1	A
		30	0,0	69,6	
		0	100,0	100,0	
	98	60	0,0	54,8	A
		30	0,0	79,2	
		0	100,0	100,0	
	99	60	0,0	67,9	E
		30	4,0	94,5	
		0	100,0	100,0	
	100	60	10,8	44,3	A
		30	35,8	60,9	
		0	100,0	100,0	

	101	60	113,2	29,8	A
		30	82,2	46,8	
		0	100,0	100,0	
	102	60	90,1	75,6	A
		30	87,2	96,3	
		0	100,0	100,0	
	103	60	56,6	75,2	A
		30	87,1	98,4	
		0	100,0	100,0	
	104	60	49,1	45,9	B
		30	78,9	64,9	
		0	100,0	100,0	
	105	60	46,6	25,3	D
		30	75,1	52,3	
		0	100,0	100,0	
	106	60	95,5	98,6	A
		30	103,6	111,8	
		0	100,0	100,0	
	107	60	91,9	67,9	E
		30	73,7	72,4	
		0	100,0	100,0	

	108	60	58,0	51,5	A
		30	64,1	58,9	
		0	100,0	100,0	
	109	60	87,7	68,1	A
		30	79,2	96,1	
		0	100,0	100,0	
	110	60	111,0	51,7	A
		30	127,4	68,3	
		0	100,0	100,0	
	111	60	87,7	68,1	D
		30	79,2	96,1	
		0	100,0	100,0	
	112	60	69,3	44,6	A
		30	68,7	58,3	
		0	100,0	100,0	
	113	60	2,4	92,7	A
		30	89,5	85,1	
		0	100,0	100,0	

	114	0	100,0	100,0	A
		30	59,3	88,1	
		60	0,0	50,8	
	115	0	100,0	100,0	A
		30	34,2	72,9	
		60	0,0	44,0	
	116	60	67,1	62,0	C
		30	82,6	79,2	
		0	100,0	100,0	
	117	60	45,8	70,3	A
		30	92,3	80,5	
		0	100,0	100,0	
	118	0	100,0	100,0	A
		30	60,7	100,2	
		60	0,0	68,8	
	120				C
		н/д	н/д	н/д	
	121	0	100,0	100,0	A
		30	84,3	90,3	
		60	50,0	61,3	

Пример 6. Анализ клеточной пролиферации (аламаровый синий)

Анализ жизнеспособности клеток выполняли, чтобы оценить активность соединений в линиях раковых клеток человека 786-О (почечно-клеточная карцинома) и SJSA-1 (остеосаркома).

Для некоторых соединений были протестированы дополнительные клеточные линии, такие как описанные выше в Примере 4, а также различные другие, например клеточные линии рака поджелудочной железы (Panc 02.13, ВхРС-3, Panc 12, Panc 02.03, Panc 6.03, PSN-1, НРАС и Саран-1) и клеточные линии рака предстательной железы (РС-3, DU145, 22Rv1, NCI-H660, ВРН1, LNCaP, VM-1604 и MDA PCa 2b), как показано в Таблице 25.

Клетки (SJSA-1, 786-О и А431) высевали (5000 клеток/100 мкл/лунка) в 96-луночный планшет для тканевых культур и инкубировали при 37 °С /5 % CO₂ в течение 16-24 часов. Затем клетки обрабатывали соединениями (25 мкл 5X). Концентрации соединения составляли 10-0,0005 мкМ, приготовленные в 3-кратных серийных разведениях с конечной концентрацией ДМСО 1 %. Затем планшеты инкубировали в течение 24 ч при 37 °С/5 % CO₂ во влажной среде. Затем в каждую лунку добавляли реагент Alamar Blue™ (конечная концентрация 1X-12,5 мкл) и инкубировали в течение 1,5 часов при 37 °С/5 % CO₂. Планшеты считывали на флуоресцентном ридере при длинах волн возбуждения 540 нм и эмиссии 590 нм. Значения IC₅₀ были далее определены с использованием сигмоидальной кривой зависимости ответа от дозы (переменный наклон) в программе GraphPad Prism® 5.

Таблица 25 показывает данные о пролиферации клеток для иллюстративных соединений, описанных выше. Анализы пролиферации клеток для соединений, представленных в Таблице 25, проводили согласно протоколам, описанным в данном документе, включая Примеры 4 и 6.

Таблица 26 демонстрирует, что соединения, представленные в данном документе, являются ингибиторами GPX4. Исследования показали, что липофильные антиоксиданты, такие как ферростатин, могут сохранять клетки от ферроптоза, вызванного ингибированием GPX4. Например, мезенхимальные клетки, нокаутные по GPX4, могут выжить в присутствии ферростатина, однако, когда поступление ферростатина прекращается, эти клетки подвергаются ферроптозу (см., например, Viswanathan et al., Nature 547:453-7, 2017). Также экспериментально было определено, что GPX4i можно сохранить, блокируя другие компоненты путей ферроптоза, такие как липидные поглотители АФК (ферростатин, липроксестатин), ингибиторы липоксигеназы, хелаторы железа и ингибиторы каспазы, которые не сохраняет ингибитор апоптоза. Эти данные свидетельствуют о неапоптотической железозависимой окислительной гибели клеток (т.е. ферроптозе). Соответственно, способность молекулы индуцировать ферроптотическую гибель раковых клеток и то, что такая способность предупреждается добавлением ферростатина, является четким указанием на то, что эта молекула является ингибитором GPX4. Данные в Таблице 26 показывают, что соединения, представленные в данном документе, теряют ингибирующую активность в присутствии ферростатина и, таким образом, являются эффективными ингибиторами GPX4.

Таблица 25

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ	
104	786-O	0,068	
	SJSA-1	0,147	
122	A549	> 10,00	
	KP4	0,3371	
121	A673	0,08848	
	KHOS/NP	0,0632	
	MG-63	0,5352	
	KSK-ES-1	0,2153	
	U-2 OS	4,886	
	SJSA-1	0,1078	
	HT1080	0,06321	
	143B	0,06774	
	KP4	0,2743	
	Panc 02.13	0,9781	
	143B	1,058	
	H2228	0,01662	
	AsPC-1	0,06934	
	BxPC-3	1,023	
	Mia PaCa-2	0,2058	
	PSN-1	0,1751	
	HPAC	0,2058	
	Capan-1	> 1,000	
	Panc 10	0,05865	
	Panc 02.03	0,6888	
	Panc 6.03	0,2247	
	A549	7,814	
	KP4	0,015	
	120	A549	0,807
		KP4	0,362
	119	A549	12,81
KP4		0,102	
118	A673	0,007123	
	KHOS/NP	0,00465	

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
118, продолжение	MG-63	0,03926
	KSK-ES-1	0,02129
	U-2 OS	5,02
	SJSA-1	0,009377
	A673	0,03706
	KHOS/NP	> 3,000
	MG-67	> 3,000
	SK-EK-1	0,2783
	SJSA-1	0,1196
	HT1080	0,003806
	143B	0,004739
	Panc 02.13	0,1026
	H2228	0,001381
	AsPC-1	0,00734
	BxPC-3	0,05444
	Mia PaCa-2	0,01643
	PSN-1	0,01761
	HPAC	0,02046
	Capan-1	0,1296
	Panc 9	0,006384
	Panc 02.03	0,04893
	Panc 6.03	0,01556
	A549	5,369
	KP4	0,00092
	KP4	0,000569

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
117	A549	4,713
	KP4	0,003
	A673	0,01084
	KHOS/NP	0,007534
	MG-63	0,04359
	KSK-ES-1	0,05343
	U-2 OS	3,596
	SJSA-1	0,0197
	A673	0,07953
	KHOS/NP	> 3,000
	MG-66	> 3,000
	SK-EK-1	0,4177
	SJSA-1	0,2242
	HT1080	0,00716
	143B	0,01136
	KP4	0,0438
	Panc 02.13	0,2159
	H2228	0,003374
	AsPC-1	0,01266
	BxPC-3	0,08674
	Mia PaCa-2	0,05702
	PSN-1	0,04624
	HPAC	0,04844
Capan-1	0,2609	
Panc 8	0,01479	
Panc 02.03	0,1479	
Panc 6.03	0,03285	
123	786-O	2,4
	SJSA-1	4,7
	A431	5,4
124	786-O	0,245
	SJSA-1	0,201

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
125	786-O	2
	SJSA-1	4
127	786-O	> 10
	SJSA-1	> 10
	A431	2,8
128	786-O	0,188
	SJSA-1	0,184
	A431	> 10
129	786-O	4,2
	SJSA-1	4,4
	A431	4,4
130	786-O	1,8
	SJSA-1	2,7
132	786-O	3,8
	SJSA-1	6,8
	A431	6
133	786-O	> 10
	SJSA-1	> 10
134	786-O	8,194
	SJSA-1	0,1458
	A549	>30
143	786-O	0,009
	SJSA-1	0,009
	A431	2,7
144	786-O	0,007
	SJSA-1	0,025
	A431	3,5
145	786-O	0,003
	SJSA-1	0,004
	A431	4,6
146	786-O	0,023
	SJSA-1	0,030
	A431	2,4

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
147	786-O	0,049
	SJSA-1	0,159
	A431	> 10
148	786-O	0,006
	SJSA-1	0,008
	A431	3,6
149	786-O	0,001
	SJSA-1	0,002
	A431	3,8
150	786-O	0,009
	SJSA-1	0,008
151	786-O	0,018
	SJSA-1	0,037
	A431	5,22
152	786-O	0,002
	SJSA-1	0,002
153	786-O	0,009
	SJSA-1	0,015
154	786-O	0,1165
	SJSA-1	0,1083
	A549	7,947
155	786-O	0,1127
	SJSA-1	0,08099
	A549	8,518
156	786-O	0,07511
	SJSA-1	0,04224
	A549	4,295
157	786-O	> 10
	SJSA-1	> 10
	A431	2
158	786-O	0,591
	SJSA-1	1,4
	A431	> 10

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
159	786-O	4,6
	SJSA-1	> 10
	A431	7
160	786-O	1
	SJSA-1	1,3
161	786-O	2,8
	SJSA-1	4,3
162	786-O	0,060
	SJSA-1	0,085
163	786-O	6,4
	SJSA-1	> 10
	A431	> 10
164	786-O	0,023
	SJSA-1	0,013
	A431	9,94
165	786-O	0,047
	SJSA-1	0,119
	A431	3,439
166	786-O	0,008
	SJSA-1	0,01
	A431	> 10,00
167	786-O	0,005
	SJSA-1	0,011
	A431	1,934

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
168	786-O	0,487
	SJSA-1	0,56
	A431	5,092
169	786-O	0,003
	SJSA-1	0,001
	A431	3,898
170	786-O	0,058
	SJSA-1	0,062
	A431	4,187
171	786-O	0,162
	SJSA-1	0,254
	A431	8,106
172	786-O	0,023
	SJSA-1	0,023
	A431	2,109
173	786-O	0,023
	SJSA-1	0,034
	A431	3,67

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
174	786-O	0,016
	SJSA-1	0,091
	A431	2,988
175	786-O	> 10,00
	SJSA-1	> 10,00
176	786-O	0,6576
	786-O	0,1506
	SJSA-1	0,2061
	SJSA-1	0,2502
	A549	4,104
177	A549	4,18
	786-O	0,07881
177	SJSA-1	0,06766
	A549	3,224
	786-O	>30
179	SJSA-1	>30
	A549	27,41
	786-O	>30
180	SJSA-1	>30
	A549	28,42
	786-O	0,9616
182	SJSA-1	0,6674
	A549	>30
	786-O	12,29
184	SJSA-1	16,25
	A549	>30
	786-O	>30

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
186	786-O	>30
	SJSA-1	>30
	A549	>30
189	786-O	5,15
	SJSA-1	4,201
	A549	4,107
190	786-O	1,204
	SJSA-1	0,9085
	A549	3,054
192	786-O	0,194
	SJSA-1	0,120
	A549	14,20
193	786-O	0,223
	SJSA-1	0,175
	A549	13,31
194	786-O	0,286
	SJSA-1	0,265
	A549	14,32
195	786-O	0,394
	SJSA-1	0,256
	A549	16,44
196	786-O	0,267
	SJSA-1	0,133
	A549	20,57
197	786-O	0,133
	SJSA-1	0,0102
	A549	5,64
198	786-O	0,181
	SJSA-1	0,09
	A549	11,25
199	786-O	0,529
	SJSA-1	0,338
	A549	19,49

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
200	786-O	0,701
	SJSA-1	0,448
	A549	10,94
201	786-O	0,642
	SJSA-1	0,190
	A549	14,82
202	786-O	1,787
	SJSA-1	0,8507
	A549	11,35
205	786-O	0,06189
	SJSA-1	0,03241
	A549	4,411
206	786-O	1,099
	SJSA-1	0,468
	A549	21,8
207	786-O	0,2141
	SJSA-1	0,0868
	A549	13,31
209	786-O	0,022
	SJSA-1	0,019
	A431	3,279
210	786-O	0,062
	SJSA-1	0,081
	A431	1,553
211	786-O	0,009
	SJSA-1	0,011
	A431	2,73
212	SJSA-1	0,011
	786-O	0,008
	A431	2,511

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
213	SJSA-1	0,066
	786-O	0,066
	A431	1,847
214	SJSA-1	0,03
	786-O	0,019
	A431	1,583
215	SJSA-1	0,028
	786-O	0,018
	A431	8,223
216	786-O	0,337
	SJSA-1	0,163
	A549	22,25
217	786-O	0,022
	SJSA-1	0,028
218	786-O	8,1
	SJSA-1	1,4
219	786-O	0,051
	SJSA-1	0,036
	A431	1,9
220	786-O	0,098
	SJSA-1	0,093
	A431	10
221	786-O	0,1371
	SJSA-1	0,09346
	A549	2,815
222	786-O	0,17
	SJSA-1	0,1149
	A549	3,353
223	786-O	0,2745

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
224	SJSA-1	> 3,000
225	786-O	> 10
	A549	>30
226	786-O	1,262
	SJSA-1	1,157
	A549	8,62
227	SJSA-1	> 3,000
228	A549	> 30,00
	KP4	> 30,00
229	A549	> 30,00
	KP4	> 30,00
230	A549	22
	KP4	> 30,00
231	786-O	0,2699
232	786-O	0,025
	SJSA-1	0,045
	A431	> 10
233	786-O	0,03369
	SJSA-1	0,04433
	A549	1,973
	A431	4,8
234	786-O	4,174
	SJSA-1	3,915
	A549	3,248
	A431	8
235	A549	7,18
	KP4	0,041
236	A549	17,54
	KP4	1,204
	A549	17,54
	KP4	> 1,000
237	A549	1,863
	KP4	0,458
238	KP4	> 10,00
	A549	> 10,00

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
239	A549	13,07
	Panc 02.13	1,111
	143B	1,125
	H2228	0,01461
	AsPC-1	0,06524
	BxPC-3	0,9097
	Mia PaCa-2	0,2593
	PSN-1	0,1833
	HPAC	0,3207
	Capan-1	> 1,000
	Panc 12	0,05783
	Panc 02.03	0,3936
	Panc 6.03	0,1655
	A549	5,7
	KP4	0,004
240	A673	0,007677
	KHOS/NP	0,00491
	MG-63	0,03973
	KSK-ES-1	0,02494
	U-2 OS	4,276
	SJSA-1	0,009847
	A673	0,05862
	KHOS/NP	> 3,000
	MG-68	> 3,000
	SK-EK-1	0,3104
	SJSA-1	0,1206
	HT1080	0,004819
	143B	0,005224
	KP4	0,04394
	Panc 02.13	0,1203
	H2228	0,001696
	AsPC-1	0,00757
	BxPC-3	0,0711
Mia PaCa-2	0,03512	
PSN-1	0,01994	

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
240, продолжение	HPAC	0,0286
	Capan-1	0,1691
	Panc 11	0,008549
	Panc 02.03	0,06414
	Panc 6.03	0,01692
	A549	5,7
	KP4	0,0015
	PC-3	0,0039
	DU145	0,0062
	22Rv1	0,0229
	NCI-H660	0,0317
	BPH1	0,2030
	LNCaP	0,5740
	BM-1604	> 2
	MDA PCa 2b	> 2
250	A549	2,399
251	KP4	0,0065
257	A549	8,145
	KP4	10,37
259	A549	7,97
	KP4	0,179
	KP4	0,212
263	A549	6,22
	KP4	10,41
	Mia PaCa-2	5,57
264	A549	4,45
	KP4	8,69
265	A549	25,4
	KP4	0,16
	Mia PaCa-2	0,26
14	A549	1,96
	KP4	0,058
	Mia PaCa-2	0,14
272	A549	6,45
	KP4	3,99

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
273	A549	3,23
	KP4	1,71
	Mia PaCa-2	0,01
274	A549	11,78
	KP4	4,54
277	KP4	0,036
278	786-O	0,22
	SJSA-1	0,14
279	786-O	0,58
	SJSA-1	1

Соединение №	Клеточная линия	IC ₅₀ , мкМ
280	786-O	0,21
	SJSA-1	0,38
281	786-O	0,206
	SJSA-1	0,261
282	786-O	0,223
	SJSA-1	0,436
293	786-O	0,067
	SJSA-1	0,030

Таблица 26

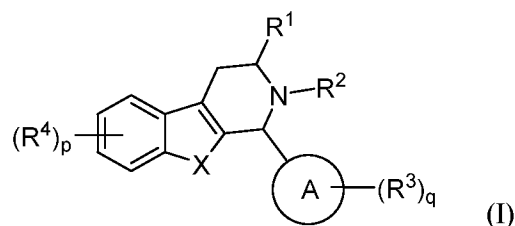
Соединение №	786-O (IC ₅₀ , мкМ)		SJSA-1 (IC ₅₀ , мкМ)	
	Без ферростатина	2 мкМ ферростатина	Без ферростатина	2 мкМ ферростатина
164	0,023	6,34	0,013	7,058
165	0,047	4,793	0,119	3,768
166	0,008	9,522	0,01	> 10,00
167	0,005	1,996	0,011	4,013
168	0,487	3,307	0,56	> 10,00
169	0,003	4,96	0,001	> 10,00
170	0,058	8,086	0,062	9,111
171	0,162	> 10,00	0,254	> 10,00
172	0,023	6,764	0,023	4,098
173	0,023	3,954	0,034	3,975
174	0,016	5,092	0,091	2,317
209	0,022	> 10,00	0,019	8,288
210	0,062	> 10,00	0,081	9,555
211	0,009	3,935	0,011	5,918
212	0,008	4,959	0,011	5,03
213	0,066	5,615	0,066	4,793
214	0,019	4,718	0,03	4,146
215	0,018	9,882	0,028	9,413

Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие документы, процитированные в этой заявке, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей в той же степени, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другой документ включены посредством ссылки для всех целей.

- 5 Хотя были проиллюстрированы и описаны различные конкретные варианты осуществления изобретения, следует принять во внимание, что различные изменения могут быть внесены без отклонения от сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой C₄-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

X представляет собой NR⁵, O или S;

p равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆галогеналкил, C₃-C₁₀циклоалкил, -CN, -OH, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -NO₂, -OR⁸, -C₁-C₆алкил-OH, -C₁-C₆алкил-OR⁸ или -Si(R¹⁵)₃;

R² представляет собой -C(O)R⁹;

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹²)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил из R³ независимо необязательно замещен одним-тремя R¹⁰;

каждый R⁴ независимо представляет собой галоген, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил; причем каждый C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₂-C₆алкенилC₃-C₁₀циклоалкил, -C₁-C₆алкилгетероциклил, -C₂-C₆алкенилгетероциклил, -C₁-C₆алкиларил, -C₂-C₆алкениларил, C₁-C₆алкилгетероарил или -C₂-C₆алкенилгетероарил;

С₆алкилгетероарил или -С₂-С₆алкенилгетероарил из R⁴ необязательно независимо замещен одним-тремя R¹⁰;

R⁵ представляет собой водород или С₁-С₆алкил;

каждый R⁶ независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -С₁-С₆алкилС₃-С₁₀циклоалкил, -С₂-С₆алкенилС₃-С₁₀циклоалкил, -С₁-С₆алкилгетероциклил, -С₂-С₆алкенилгетероциклил, -С₁-С₆алкиларил, -С₂-С₆алкениларил, С₁-С₆алкилгетероарил или -С₂-С₆алкенилгетероарил; причем каждый R⁶ независимо дополнительно замещен одним-тремя R¹¹;

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -С₁-С₆алкилС₃-С₆циклоалкил, -С₂-С₆алкенилС₃-С₆циклоалкил, -С₁-С₆алкилгетероциклил, -С₂-С₆алкенилгетероциклил, -С₁-С₆алкиларил, -С₂-С₆алкениларил, -С₁-С₆алкилгетероарил, -С₂-С₆алкенилгетероарил, или два R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил; причем каждый R⁷ или кольцо, образованное таким образом, независимо дополнительно замещены одним-тремя R¹¹;

каждый R⁸ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, -С₁-С₆алкилС₃-С₁₀циклоалкил, -С₂-С₆алкенилС₃-С₁₀циклоалкил, -С₁-С₆алкилгетероциклил, -С₂-С₆алкенилгетероциклил, -С₁-С₆алкиларил, -С₂-С₆алкениларил, -С₁-С₆алкилгетероарил или -С₂-С₆алкенилгетероарил; причем каждый R⁸ независимо дополнительно замещен одним-тремя R¹¹;

R⁹ представляет собой -С₁-С₂галогеналкил, -С₂-С₃алкенил, -С₂-С₃галогеналкенил, С₂алкинил или -СН₂ОS(O)₂-фенил, причем С₁-С₂галогеналкил и -С₂-С₃галогеналкенил необязательно замещены одним или двумя -СН₃, а С₂алкинил и фенил необязательно замещены одним -СН₃;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой галоген, -СN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил из R¹⁰ необязательно независимо замещен одним-тремя R¹¹;

каждый R¹¹ независимо представляет собой галоген, -СN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, С₁-С₆алкил, С₁-С₆галогеналкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₁₀циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

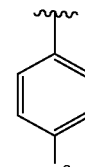
каждый R¹² независимо представляет собой водород, С₁-С₆алкил или С₃-С₁₀циклоалкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой С₁-С₆алкил или С₃-С₁₀циклоалкил; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил- и гетероарил C_2 - C_6 алкенил-;

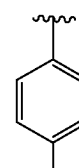
при условии, что

(a) если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$, R^2 представляет собой -



$C(O)CH_2Cl$ или $C(O)CH_2F$, q равен 1, p равен 0, и кольцо A с R^3 представляет собой R^3 ; то (i) R^3 и R^6 одновременно не представляют собой $-NO_2$ и $-CH_3$, соответственно, и (ii) если R^6 представляет собой $-CH_3$, то R^3 отличен от H, галогена и $-NO_2$; и

(b) если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$, R^2 представляет собой -



$C(O)CH_2Cl$ или $C(O)CH_2F$, q равен 1, p равен 0, кольцо A с R^3 представляет собой R^3 , и R^3 представляет собой $-C(O)OR^6$; то оба R^6 не представляют собой одновременно

(i) $-CH_3$;

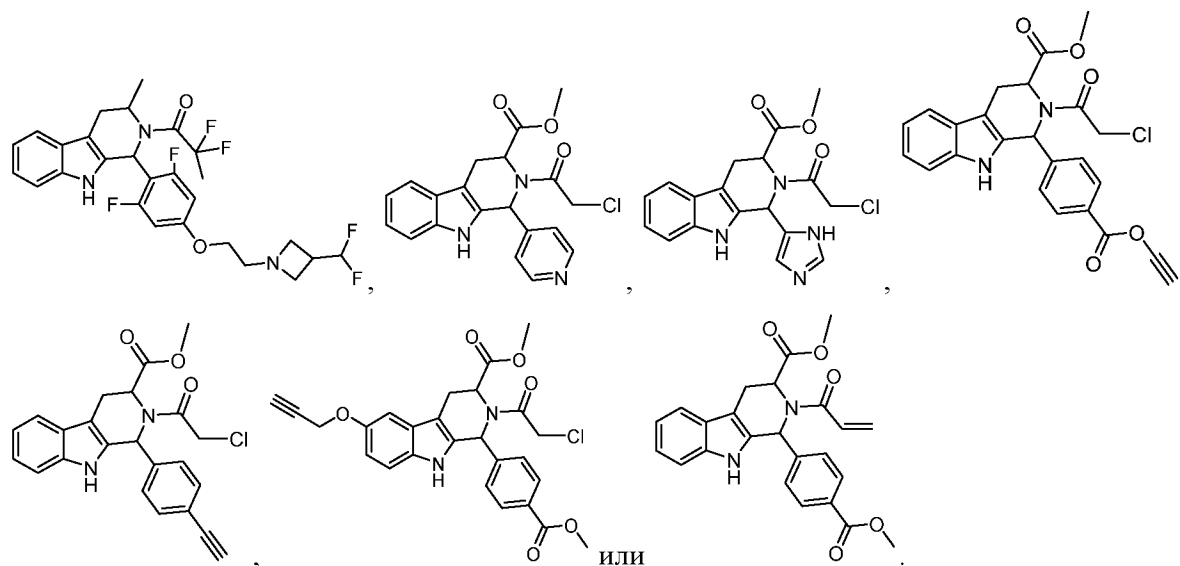
(ii) $-CH_3$ и C_2 - C_6 алкинил, соответственно; или

(iii) $-CH_2CH_3$ и $-CH_3$, соответственной; и

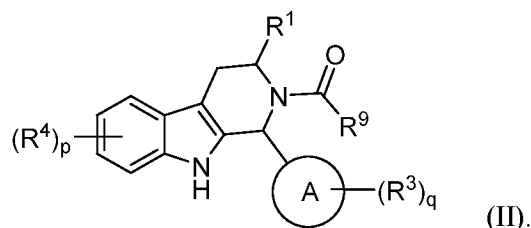
(c) если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)OCH_3$, R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$, q равен 1, p равен 0, и R^3 представляет собой H; то кольцо A отлично от фенила; и

(d) если X представляет собой NH, R^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)_2$, причем R^7 представляют собой H, R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$, q равен 1, p равен 0, и кольцо A представляет собой фенил; то R^3 отличен от H или галогена; и

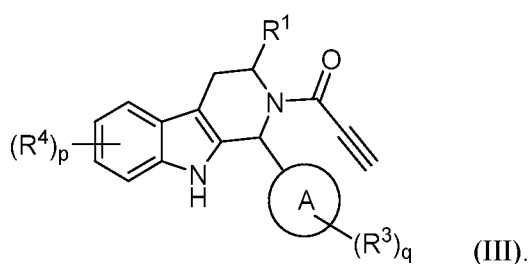
(e) соединение не представляет собой



2. Соединение по п. 1, или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой (II):



3. Соединение по п. 1, или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой (III):



4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой С₄-С₁₀циклоалкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой гетероциклил.

6. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой арил.

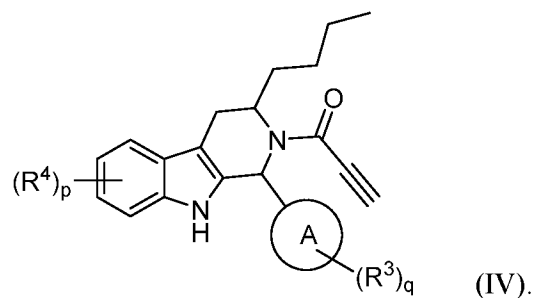
7. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой гетероарил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆галогеналкил, С₃-С₁₀циклоалкил, -CN, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -OH, -OR⁸, -C₁-С₆алкил-ОН или -C₁-С₆алкил-OR⁸.

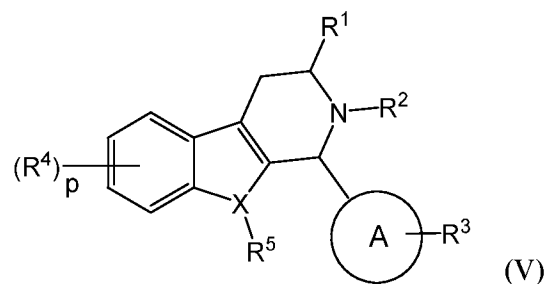
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₁-С₆галогеналкил, С₃-С₁₀циклоалкил, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -OH, -OR⁸, -C₁-С₆алкил-ОН или -C₁-С₆алкил-OR⁸.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R¹ представляет собой -C(O)OR⁶ или -C(O)N(R⁷)₂.

11. Соединение по п. 1, или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль, представленное формулой (IV):



12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{15})_3$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил; причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил из R^4 независимо необязательно замещен одним-тремя R^{10} .
13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил; причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкинил или C_3 - C_{10} циклоалкил из R^4 независимо необязательно замещен одним или тремя R^{10} .
14. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что p равен 0.
15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что q равен 0.
16. Соединение по любому из пп. 1-13 и 15, отличающееся тем, что p равен 1, 2 или 3.
17. Соединение по любому из пп. 1-14 и 16, отличающееся тем, что q равен 2 или 3.
18. Соединение формулы (V):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

A представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^1 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 галогеналкил, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)R^6$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, NO_2 , $-OR^8$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} или $-Si(R^{15})_3$;

R^2 представляет собой $-C(O)R^9$;

R^3 представляет собой H, галоген, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-C_0$ - C_6 алкил- C_3 - C_8 циклоалкил, $-C_0$ - C_6 алкилгетероцикл, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-NO_2$ или $-Si(R^{15})_3$;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил- C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил- или $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил- C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил- или $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, или два R^7 вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем гетероциклил, образованный двумя группами R^7 , необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или $(R^{11})_2N$ -, при этом 4-6-членный гетероциклил, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил- C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил- или $(R^{11})_2N$;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменены дейтерием;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил- C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил- или $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил- C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11}

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH , галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH , галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N , необязательно замещен N -защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический- или N -защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил- и гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил-, гетероцикл-, арил-, гетероарил- или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH , галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил- O -, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил(O) C - и $R^{12}O(O)C$ -;

при условии, что:

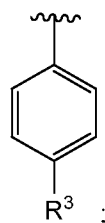
(a) если

X представляет собой N ;

R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$

R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $C(O)CH_2F$;

кольцо A с R^3 представляет собой



p равен 0; и

R^5 представляет собой H ;

то (i) R^3 и R^6 одновременно не представляют собой $-NO_2$ и $-CH_3$, соответственно, и (ii) если R^6 представляет собой $-CH_3$, то R^3 отличен от H , галогена и $-NO_2$; и

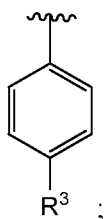
(b) если

X представляет собой N ;

R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$;

R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $C(O)CH_2F$;

кольцо А с R^3 представляет собой



R^3 представляет собой $-C(O)OR^{10}$;

p равен 0; и

R^5 представляет собой H;

то R^6 и R^{10} не представляют собой одновременно

(i) $-CH_3$;

(ii) $-CH_3$ и C_2 -С₆алкинил, соответственно; и

(iii) $-CH_2CH_3$ и $-CH_3$, соответственно; и

(с) если

X представляет собой N;

R^1 представляет собой $-C(O)OR^6$, причем R^6 представляет собой $-CH_3$;

R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$;

p равен 0;

R^3 представляет собой H; и

R^5 представляет собой H;

то кольцо А отлично от фенила; и

(d) если

X представляет собой N;

R^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)_2$, причем R^7 представляют собой H;

R^2 представляет собой $-C(O)CH_2Cl$ или $-C(O)CH_2F$;

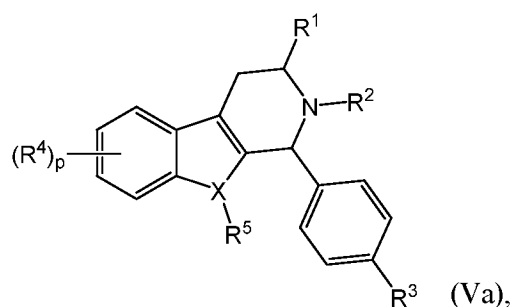
p равен 0;

R^5 представляет собой H; и

кольцо А представляет собой фенил;

то R^3 отличен от H или галогена.

19. Соединение по п. 18, имеющее структурную формулу (Va):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -SO₂R⁸, -SOR⁸, NO₂, -OR⁸, -C₁-C₆алкил-OR¹² или -Si(R¹⁵)₃;

R² представляет собой -C(O)R⁹;

R³ представляет собой -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -OC(O)R¹⁰, -C₀-C₆алкилC₃-C₈циклоалкил, -C₀-C₆алкилгетероцикл, -N(R¹¹)₂, -SO₂R⁸, -SOR⁸, -NO₂ или -Si(R¹⁵)₃;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R⁶ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;

каждый R⁷ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O-C₁-C₆алкил- или R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, или два R⁷ вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем гетероцикл, образованный двумя группами R⁷, необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклом или (R¹¹)₂N-, при этом 4-6-членный гетероцикл, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R⁸ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂N-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-

С₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-С₆алкил- или (R¹⁵)₃SiC₀-С₆алкил-;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, C₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-С₆циклоалкилC₁-С₆алкил-, C₃-С₆циклоалкилC₂-С₆алкенил-, гетероциклилC₁-С₆алкил-, гетероциклилC₂-С₆алкенил-, арилC₁-С₆алкил-, арилC₂-С₆алкенил-, гетероарилC₁-С₆алкил-, гетероарилC₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-С₆алифатический-, R¹²O-C₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-С₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-С₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-С₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, C₁-С₆алкилом, C₁-С₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или C₁-С₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-С₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-С₆алкил, C₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-С₆циклоалкилC₁-С₆алкил-, C₃-С₆циклоалкилC₂-С₆алкенил-, гетероциклилC₁-С₆алкил-, гетероциклилC₂-С₆алкенил-, арилC₁-С₆алкил-, арилC₂-С₆алкенил-, гетероарилC₁-С₆алкил-, гетероарилC₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-С₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, арил, гетероарил, арилC₁-С₆алкил-, арилC₂-С₆алкенил-, гетероарилC₁-С₆алкил- и гетероарилC₂-С₆алкенил-;

причем указанные C₁-С₆алкил, -C₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-С₆алкила, C₁-С₆алкил-O-, R¹²O-C₁-С₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-;

при условии, что:

(a) если

X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶

R² представляет собой -C(O)CH₂Cl или -C(O)CH₂F;

p равен 0; и

R⁵ представляет собой H;

то (i) R³ и R⁶ не представляют собой одновременно -NO₂ и -CH₃, соответственно;

(b) если

X представляет собой N;

R¹ представляет собой -C(O)OR⁶

R² представляет собой -C(O)CH₂Cl или -C(O)CH₂F;

R³ представляет собой -C(O)OR¹⁰;

p равен 0; и

R⁵ представляет собой H;

то R⁶ и R¹⁰ не представляют собой одновременно

(i) -CH₃;

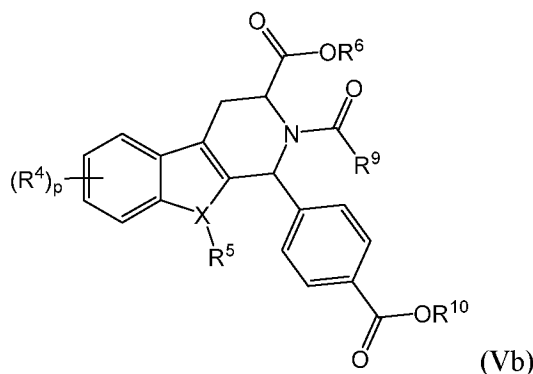
(ii) -CH₃ и C₂-C₆алкинил, соответственно; и

(iii) -CH₂CH₃ и -CH₃, соответственно.

20. Соединение по п. 18 или 19, отличающееся тем, что R⁹ представляет собой -C₁-C₂ галогеналкил, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂ алкиле заменены дейтерием.

21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что R⁹ представляет собой -CH₂Cl или -CD₂Cl.

22. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vb):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-

С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-С₆алкил- или (R¹⁵)₃SiC₀-С₆алкил-;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический-, R¹²O-С₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-С₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-С₆алкенил-, R¹²O(O)C-С₁-С₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-С₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-С₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, С₁-С₆алкилом, С₁-С₆алкил-О(О)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или С₁-С₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, С₃-С₆циклоалкилС₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкилС₂-С₆алкенил-, гетероциклилС₁-С₆алкил-, гетероциклилС₂-С₆алкенил-, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил-, гетероарилС₂-С₆алкенил-, адамантил, адамантилС₁-С₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, арил, гетероарил, арилС₁-С₆алкил-, арилС₂-С₆алкенил-, гетероарилС₁-С₆алкил- и гетероарилС₂-С₆алкенил-;

причем указанные С₁-С₆алкил-, С₃-С₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, С₁-С₆алкила, С₁-С₆алкил-О-, R¹²O-С₁-С₆алкил(О)C- и R¹²O(О)C-;

при условии, что если

X представляет собой N;

R⁹ представляет собой -CH₂Cl, -CH₂F, -CD₂Cl или -CD₂F;

p равен 0; и

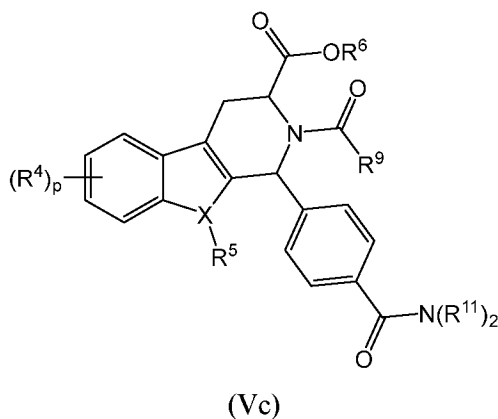
R⁵ представляет собой H, то R⁶ и R¹⁰ не представляют собой одновременно

(i) -CH₃;

- (ii) $-\text{CH}_3$ и C_2 - C_6 алкинил, соответственно; и
- (iii) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_3$, соответственно.
23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R^6 представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил, изопропил, трет-бутил, пентил или гексил.
24. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что
- X представляет собой N, O или S;
- R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$, C_1 - C_8 алкил, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$;
- R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
- R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;
- R^9 представляет собой $-\text{C}_1$ - C_2 алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в $-\text{C}_1$ - C_2 алкиле замещены дейтерием;
- R^{10} представляет собой C_2 - C_6 алкил;
- R^{12} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и
- r равен 0, 1, 2 или 3.
25. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что
- X представляет собой N, O или S;
- R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$, C_1 - C_8 алкил, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$;
- R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
- R^6 представляет собой C_3 - C_6 алкил;
- R^9 представляет собой $-\text{C}_1$ - C_2 алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в $-\text{C}_1$ - C_2 алкиле замещены дейтерием;
- R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил;
- R^{12} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и
- r равен 0, 1, 2 или 3.
26. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что
- X представляет собой N, O или S;
- R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$, C_1 - C_8 алкил, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$;
- R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
- R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;
- R^9 представляет собой $-\text{C}_1$ - C_2 алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в $-\text{C}_1$ - C_2 алкиле замещены дейтерием;
- R^{10} представляет собой C_3 - C_6 алкил;
- R^{12} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и
- r равен 0, 1, 2 или 3.

27. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что
 X представляет собой N, O или S;
 R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;
 R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
 R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил;
 R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием; и
 R¹⁰ представляет собой адамантил или адамантилC₁-C₆алифатический-;
 R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил; и
 p равен 0, 1, 2 или 3.

28. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vc):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

- X представляет собой N, O или S;
 R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;
 R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;
 p равен 0, 1, 2 или 3;
 каждый R⁶ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;
 R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменены дейтерием;
 каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-

C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

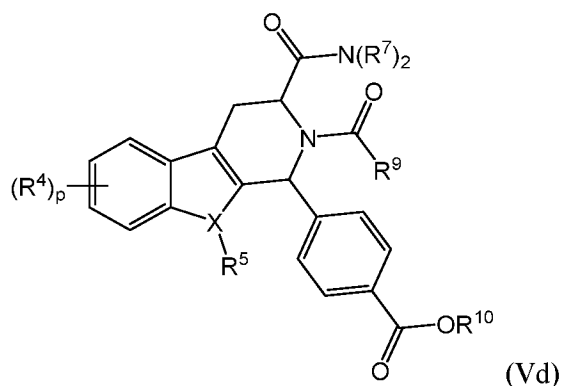
каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкил-, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

29. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vd):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

р равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил- или $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, или два R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^7 , необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, 4-6-членным гетероциклом или $(R^{11})_2N$ -, при этом 4-6-членный гетероцикл, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменены дейтерием;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил- или $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил-;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил- и гетероарил C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил, $-C_3$ - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из ОН, галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил-О-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил(О)С- и $R^{12}O$ (О)С-.

30. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что:

X представляет собой N, O или S;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, когда X представляет собой S или O;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменены дейтерием;

R^{11} являются такими, как определено для формулы (V) выше; и

R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

31. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что:

X представляет собой N, O или S;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, когда X представляет собой S или O;

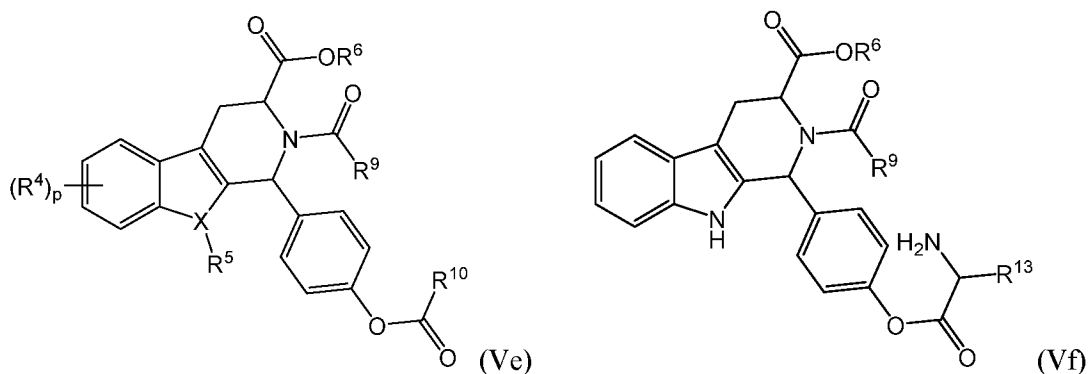
R^7 является таким, как определено выше для формулы (V);

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменены дейтерием;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

32. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Ve) или (Vf):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил- OR^{12} , $-C_1$ - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил- или $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменены дейтерием;

R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил- или $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил-;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-

членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкил-, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из ОН, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-О-, R¹²О-C₁-C₆алкил(О)С- и R¹²О(О)С-.

33. Соединение по п. 32, отличающееся тем, что:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

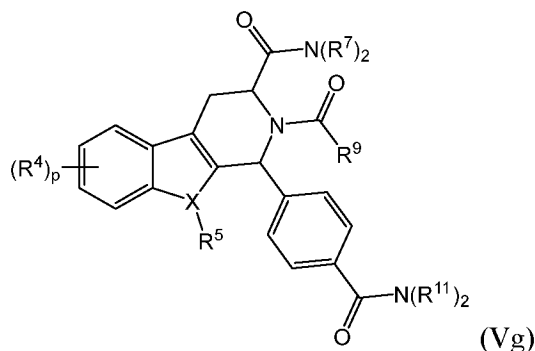
R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O;

R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂алкилCl, причем необязательно от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле замещены дейтерием; и

R¹⁰, R¹² и R¹³ являются такими, как определены для соединения формулы (Ve) или (Vf).

34. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vg):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R^5 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^7 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил- или $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, или два R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R^7 , необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, 4-6-членным гетероциклилом или $(R^{11})_2N$ -, при этом 4-6-членный гетероциклил, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

R^9 представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H в $-C_1$ - C_2 алкиле заменены дейтерием;

каждый R^{11} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O(O)C$ - C_1 - C_6 алкил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-, $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил- или N-защитную группу; или два R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, причем указанный гетероциклил, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-членным гетероциклилом, причем указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещен OH, галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероциклил C_1 - C_6 алкил-, гетероциклил C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический- или N-защитную группу;

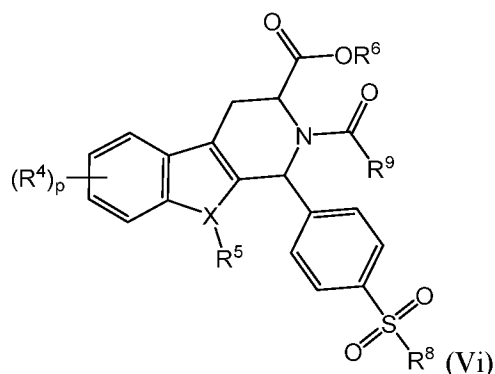
R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил- и гетероарил C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил-, $-C_3$ - C_6 циклоалкил-, гетероциклил-, арил-, гетероарил или

мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

35. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vi):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁶ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-;

R⁸ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂N-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя -CH₃, или от одного до всех H в -C₁-C₂алкиле заменено дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклилC₁-C₆алкил-, гетероциклилC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил,

причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R^{11} , содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH , галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкил- $O(O)C$ -, $(R^{11})_2N$ - или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH , галогеном, $-NH_2$ или C_1 - C_6 алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N , необязательно замещен N -защитной группой;

каждый R^{12} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

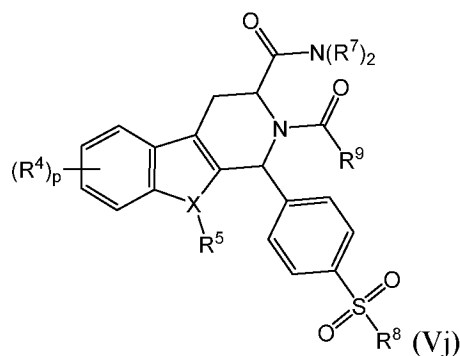
каждый R^{13} независимо представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил- C_1 - C_6 алифатический- или N -защитную группу;

R^{14} представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R^{15} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, арил, гетероарил, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил- и гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-;

причем указанные C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил-, гетероцикл-, арил-, гетероарил- или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH , галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил- O -, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил- O - и $R^{12}O(O)C$ -.

36. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vj):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N , O или S ;

R^4 независимо представляет собой галоген, CN , $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил-, $-OR^{12}$ -, C_1 - C_6 алкил- OR^{12} -, C_1 - C_6 алкил- NR^{12} или $-OC(O)R^{12}$;

R^5 представляет собой H , C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O ;
 p равен 0, 1, 2 или 3;

каждый R^7 независимо представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил- C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл- C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл- C_2 - C_6 алкенил-, арил- C_1 - C_6 алкил-, арил- C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил- C_1 - C_6 алкил-, гетероарил- C_2 - C_6 алкенил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O$ -

C₁-C₆алкил- или R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, или два R⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R⁷, необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, 4-6-членным гетероциклом или (R¹¹)₂N-, при этом 4-6-членный гетероцикл, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

R⁸ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил- или (R¹¹)₂N-;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем указанный C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя – СН₃, или одного до всех Н в -C₁-C₂алкиле заменено дейтерием;

каждый R¹¹ независимо представляет собой Н, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический-, R¹²O-C₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₁-C₆алкил-, (R¹¹)₂NC₂-C₆алкенил-, R¹²O(O)C-C₁-C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен ОН, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой Н или C₁-C₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой Н, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или N-защитную группу;

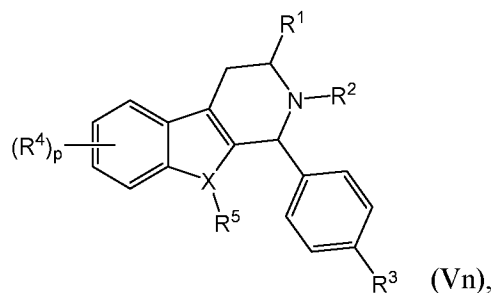
R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкил-, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту,

независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, $-NH_2$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкил-О-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил(О)С- и $R^{12}O$ (О)С-

37. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vn):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R¹ представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 галогеналкил или $-C_1$ - C_6 алкил-OR¹²;

R² представляет собой $-C(O)R^9$;

R³ представляет собой $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-C_0$ - C_6 алкил C_3 - C_8 циклоалкил, $-C_0$ - C_6 алкилгетероцикл, $-N(R^{11})_2$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-NO_2$ или $-Si(R^{15})_3$;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, $-NH_2$, $-SO_2$, C_1 - C_8 алкил, $-OR^{12}$, $-C_1$ - C_6 алкил-OR¹², $-C_1$ - C_6 алкил-NR¹² или $-OC(O)R^{12}$;

R⁵ представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; p равен 0, 1, 2 или 3;

R⁸ независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2N$ - или $R^{14}C_0$ - C_6 алкил-;

R⁹ представляет собой $-C_1$ - C_2 галогеналкил, $-C_2$ - C_3 галогеналкенил или C_2 алкинил, причем C_1 - C_2 алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя $-CH_3$, или от одного до всех H заменены дейтерием;

R¹⁰ представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{13}(NH_2)CH$ -, $R^{14}C_0$ - C_6 алкил- или $(R^{15})_3SiC_0$ - C_6 алкил-;

каждый R¹¹ независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил C_1 - C_6 алкил-, C_3 - C_6 циклоалкил C_2 - C_6 алкенил-, гетероцикл C_1 - C_6 алкил-, гетероцикл C_2 - C_6 алкенил-, арил C_1 - C_6 алкил-, арил C_2 - C_6 алкенил-, гетероарил C_1 - C_6 алкил-, гетероарил C_2 - C_6 алкенил-, адамантил, адамантил C_1 - C_6 алифатический-, $R^{12}O$ - C_1 - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_1$ - C_6 алкил-, $(R^{11})_2NC_2$ - C_6 алкенил-, $R^{12}O$ (О)С- C_1 -

C₆алкил-, R¹³(NH₂)CH-, R¹⁴C₀-C₆алкил-, (R¹⁵)₃SiC₀-C₆алкил- или N-защитную группу; или два R¹¹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, причем указанный гетероцикл, образованный двумя группами R¹¹, содержит необязательно 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, и гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкил-O(O)C-, (R¹¹)₂N- или 4-6-членным гетероциклом, причем указанный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещен OH, галогеном, -NH₂ или C₁-C₆алкилом, или, если содержит 2 или более атомов N, необязательно замещен N-защитной группой;

каждый R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

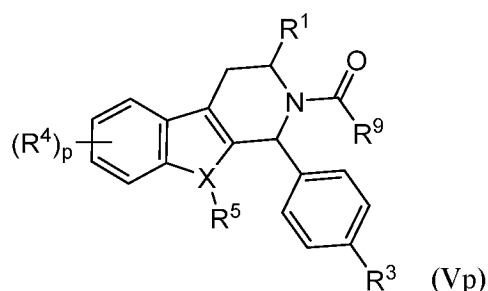
каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, C₃-C₆циклоалкилC₁-C₆алкил-, C₃-C₆циклоалкилC₂-C₆алкенил-, гетероциклC₁-C₆алкил-, гетероциклC₂-C₆алкенил-, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил-, гетероарилC₂-C₆алкенил-, адамантил, адамантилC₁-C₆алифатический- или N-защитную группу;

R¹⁴ представляет собой мостиковое бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

каждый R¹⁵ независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, арил, гетероарил, арилC₁-C₆алкил-, арилC₂-C₆алкенил-, гетероарилC₁-C₆алкил- и гетероарилC₂-C₆алкенил-;

причем указанные C₁-C₆алкил, -C₃-C₆циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил или мостиковое бициклическое кольцо, сами по себе или присоединенные к другому фрагменту, независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

38. Соединение по п. 18, имеющее структуру формулы (Vp):



или его энантиомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N, O или S;

R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил или -C₁-C₆алкил-OR¹²;

R³ представляет собой -C₀-C₆алкилC₃-C₈циклоалкил или -C₀-C₆алкилгетероцикл;

R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, -NH₂, -SO₂, C₁-C₈алкил, -OR¹², -C₁-C₆алкил-OR¹², -C₁-C₆алкил-NR¹² или -OC(O)R¹²;

R⁵ представляет собой H, C₁-C₆алкил или отсутствует, если X представляет собой S или O; р равен 0, 1, 2 или 3;

R⁹ представляет собой -C₁-C₂галогеналкил, -C₂-C₃галогеналкенил или C₂алкинил, причем

указанный C₁-C₂алкил необязательно замещен одним или двумя галогенами, одним или двумя – CH₃, или от одного до всех H заменены дейтерием;

R¹² независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

причем указанные C₀-C₆алкил или -C₃-C₈циклоалкил независимо необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, -NH₂, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкил-O-, R¹²O-C₁-C₆алкил(O)C- и R¹²O(O)C-.

39. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, перечисленных в Таблице 1, или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемая соль.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, изотопно обогащенный аналог или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-39 и фармацевтически приемлемый носитель.

41. Способ ингибирования GPR4 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, изотопно обогащенного аналога или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-39.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что клетка представляет собой раковую клетку.

43. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, страдающему раком, терапевтически эффективного количества соединения или его таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, изотопно обогащенного аналога или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-39.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что рак представляет собой рак надпочечников, рак анального канала, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, рак костей, рак мозга, рак груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак головы и шеи, рак кишечника, рак печени, рак легких, рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак почек, рак предстательной железы, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак влагалища, саркому или карциному мягких тканей.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что рак представляет собой остеосаркому, глиому, астроцитому, нейробластому, рак тонкой кишки, рак бронхов, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, базальноклеточную карциному или меланому.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что рак представляет собой гемобластоз.

47. Способ по п. 45, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), лимфому (например, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), волосатоклеточный хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) или множественную миелому.

48. Способ по любому из пп. 43-47, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества второго терапевтического агента.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой агент на основе платины, алкилирующий агент, противораковый антибиотик, антиметаболит, ингибитор топоизомеразы I, ингибитор топоизомеразы II или антимиотический агент.