

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390690 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.16(22) Дата подачи заявки
2021.08.26(51) Int. Cl. C07D 495/20 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ APO1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/070,705

(32) 2020.08.26

(33) US

(86) PCT/US2021/047754

(87) WO 2022/047031 2022.03.03

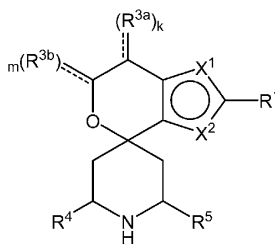
(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:

Ан Джун Мен, Энгл Саманта, Бродни
Майкл Аарон, Као Дзингронг,
Кошрэн Джон Э., Кам Джон Х., Дакин
Лесли А., Долгих Елена, Максвелл
Брэд Д., Нантакумар Сугантини С.,
О'Дауд Хардвин, Олсен Джессика
Говард, Сентер Тимоти Дж., Шмидзу
Акира Джозеф, Стоун Стивен Дэвид,
Ван Хаосюань (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены по меньшей мере одна химическая частица, выбранная из соединений формулы I, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений, содержащие их композиции и способы их применения, включая применения для лечения заболеваний, опосредованных APO1, включая рак поджелудочной железы, фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и/или не связанное с диабетом заболевание почек (НДЗП).



A1

202390690

202390690

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577264EA/032

ИНГИБИТОРЫ APO1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №63/070705, поданной 26 августа 2020 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[0002] В настоящем изобретении предложены соединения, которые могут ингибировать апополипротеин L1 (APO1), и способы применения указанных соединений для лечения заболеваний, опосредованных APO1, таких как, например, рак поджелудочной железы, фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и/или не связанное с диабетом заболевание почек (НДЗП). В некоторых вариантах реализации ФСГС и/или НДЗП связаны по меньшей мере с одним из 2 распространенных генетических вариантов APO1 (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del). В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы связан с повышенным уровнем APO1 (таким как, например, повышенный уровень APO1 в раковых тканях в поджелудочной железе).

[0003] ФСГС представляет собой редкое заболевание почек, заболеваемость которым по всему миру по оценкам составляет от 0,2 до 1,1/100000/год. ФСГС представляет собой заболевание подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки в клубочках), ответственное за протеинурию и прогрессирующее ухудшение почечной функции. НДЗП представляет собой заболевание почек, при котором происходит повреждение подоцитов или сосудистого ложа клубочков, которое не имеет признаков связи с диабетом. НДЗП представляет собой заболевание, характеризующееся гипертонией и прогрессирующим ухудшением почечной функции. Генетические исследования человека подтверждают участие вариантов G1 и G2 APO1 в качестве одной из причин индуцирования заболевания почек. У индивидуумов с 2 аллелями APO1 повышен риск развития терминальной стадии заболевания почек (ESKD), включая первичный (идиопатический) ФСГС, ФСГС, связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), НДЗП, артерионефросклероз, волчаночный нефрит, микроальбуминурию и хроническое заболевание почек. См., P. Dummer et al., *Semin Nephrol.* 35(3): 222-236 (2015).

[0004] ФСГС и НДЗП могут быть разделены на разные подгруппы в зависимости от лежащей в их основе этиологии. Одна из однородных подгрупп ФСГС характеризуется наличием независимых общих вариантов последовательности в гене апополипротеина L1 (APO1), обозначенных G1 и G2, которые называют «аллелями риска APO1». G1 кодирует коррелированную пару несинонимичных аминокислотных замен (S342G и I384M), G2 кодирует 2 аминокислотные делеции (N388del:Y389del) вблизи С-конца белка, и G0 представляет собой предковый аллель (низкого риска). Характерный фенотип НДЗП встречается также у пациентов с вариантами APO1 генетического риска. И при ФСГС, и при НДЗП, опосредованных APO1, у пациентов, имеющих два аллеля риска, повышен

уровень протеинурии и быстрее ухудшается функция почек по сравнению с пациентами с тем же заболеванием, у которых отсутствует вариант APOL1 генетического риска или имеется только 1 указанный вариант. В качестве альтернативы, при АМКД повышенный уровень протеинурии и ускоренное ухудшение функции почек также могут наблюдаться и у пациентов с одним аллелем риска. См., G. Vajgel et al., J. Rheumatol., ноябрь 2019 года, jrheum.190684.

[0005] APOL1 представляет собой белок массой 44 кДа, который экспрессируется только у человека, горилл и бабуинов. Ген APOL1 экспрессируется во многих органах человека, включая печень и почки. APOL1 вырабатывается, главным образом, в печени и содержит сигнальный пептид, который обеспечивает секрецию в кровотоки, где он циркулирует, связываясь с подгруппой липопротеинов высокой плотности. APOL1 отвечает за защиту от инвазивного паразита, *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*). APOL1 подвергается эндоцитозу *T. b. brucei* и транспортируется в лизосомы, где он встраивается в лизосомальную мембрану и образует поры, что приводит к набуханию и гибели паразита.

[0006] Хотя способность лизировать *T. b. brucei* является общей для всех 3 вариантов APOL1 (G0, G1 и G2), варианты G1 и G2 APOL1 обеспечивают дополнительную защиту от тех видов паразитов, которые вырабатывают белок, связанный с устойчивостью к сыворотке (SRA), который ингибирует G0 APOL1; варианты G1 и G2 APOL1 придают дополнительную защиту от видов трипаносом, которые вызывают сонную болезнь. Варианты G1 и G2 избегают ингибирования SRA; G1 придает дополнительную защиту от *T. b. gambiense* (который вызывает западноафриканскую сонную болезнь), при этом G2 придает дополнительную защиту от *T. b. rhodesiense* (который вызывает восточноафриканскую сонную болезнь).

[0007] В почке APOL1 экспрессируется в подоцитах, эндотелиальных клетках (включая эндотелиальные клетки клубочков) и некоторых канальцевых клетках. Подоцит-специфическая экспрессия G1 или G2 APOL1 (но не G0) у трансгенных мышей индуцирует структурные и функциональные изменения, включая альбуминурию, ухудшение почечной функции, нарушения подоцитов и гломерулосклероз. В соответствии с полученными данными варианты G1 и G2 APOL1 являются одной из причин индуцирования ФСГС и ускорения его прогрессирования у человека. У индивидуумов с аллелями риска APOL1 (т.е. имеющих гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей G1 APOL1 или G2 APOL1) повышен риск развития ФСГС, и они подвержены риску быстрого ухудшения функции почек при развитии ФСГС. Таким образом, ингибирование APOL1 может положительно влиять на индивидуумов, имеющих аллели риска APOL1.

[0008] Несмотря на то, что нормальная концентрация APOL1 в плазме является относительно высокой и может варьироваться у человека по меньшей мере в 20 раз, циркулирующий в кровотоке APOL1 не имеет причинной взаимосвязи с заболеванием почек. Тем не менее, полагают, что APOL1 в почках отвечает за развитие заболеваний

почек, включая ФСГС и НДЗП. В определенных условиях синтез белка APOL1 может повышаться примерно в 200 раз под действием провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны или фактор некроза опухоли α . Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что белок APOL1 может образовывать рН-контролируемые Na^+/K^+ поры в клеточной мембране, что приводит к фактическому оттоку внутриклеточного K^+ и в конечном итоге вызывает активацию местных и системных воспалительных ответов, отек и гибель клетки.

[0009] Риск ESKD значительно выше у людей, недавние предки которых были родом из субсахарской Африки, по сравнению с людьми европейского происхождения. В США ESKD ответственно за практически такое же снижение продолжительности жизни у женщин, как и рак молочной железы, и вызывает повышенное сокращение продолжительности жизни у мужчин по сравнению с колоректальным раком.

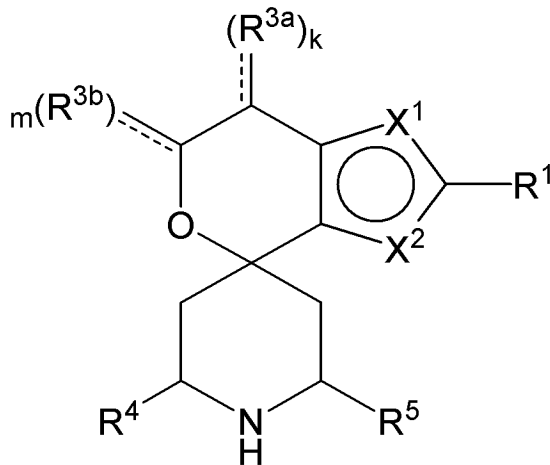
[0010] ФСГС и НДЗП вызваны повреждением подоцитов, которые являются частью барьера для клубочковой фильтрации, что приводит к протеинурии. Пациенты с протеинурией подвержены повышенному риску развития терминальной стадии заболевания почек (ESKD) и развития связанных с протеинурией осложнений, таких как инфекции или тромбоэмболические события. Не существует ни стандартизированного режима, ни одобренных лекарственных средств для лечения ФСГС или НДЗП. В настоящее время с ФСГС и НДЗП борются при помощи симптоматического лечения (включая контроль кровяного давления с применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы), и пациентам с ФСГС и тяжелой протеинурией могут быть предложены высокие дозы стероидов. Существующие терапевтические варианты лечения НДЗП основаны на контроле кровяного давления и блокаде ренин-ангиотензиновой системы.

[0011] Кортикостероиды, отдельно или в комбинации с другими иммунодепрессантами, индуцируют ремиссию у незначительной части пациентов (например, ремиссию протеинурии у незначительной части пациентов) и связаны с многочисленными побочными эффектами. Тем не менее, ремиссия часто является непродолжительной даже у пациентов, изначально восприимчивых к лечению кортикостероидами и/или иммунодепрессантами. В результате, у пациентов, в частности, у индивидуумов, недавние предки которых были родом из субсахарской Африки, имеющих 2 аллеля риска APOL1, отмечается быстрое прогрессирование заболевания, которое приводит к терминальной стадии заболевания почек (ESRD). Таким образом, в медицине существует неудовлетворенная потребность в лечении ФСГС и НДЗП. В качестве иллюстрации, с учетом того, что APOL1 является одной из причин индуцирования и ускорения прогрессирования заболевания почек, ингибирование APOL1 должно положительно влиять на пациентов с заболеванием почек, опосредованным APOL1, в частности, на субъектов, у которых имеются два аллеля риска APOL1 (т.е. которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей G1 или G2).

[0012] Кроме того, экспрессия гена APOL1 нарушена при нескольких раковых

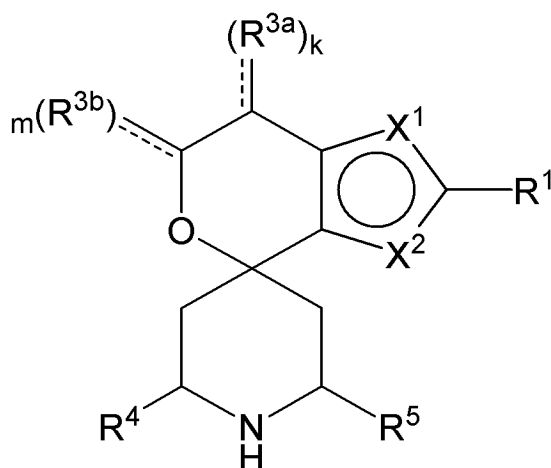
заболеваниях (Lin et al., Cell Death and Disease (2021), 12:760). Недавно было обнаружено, что уровень APO11 аномально повышен в раковых тканях в поджелудочной железе человека по сравнению со смежными тканями и связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с раком поджелудочной железы. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* нокдаун APO11 значительно подавлял пролиферацию раковых клеток и способствовал апоптозу раковых клеток поджелудочной железы.

[0013] Согласно одному из аспектов изобретения предложено по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, которое можно применять для лечения заболеваний, опосредованных APO11, таких как ФСГС и НДЗП. Например, по меньшей мере одно соединение представляет собой соединение, представленное формулой I:



где X¹, X², R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, k и m такие, как определено в одном из вариантов реализации, описанных в настоящем документе.

[0014] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение согласно изобретению представляет собой соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула I

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, где

X^1 выбран из S и $-CR^{2a}$, и X^2 выбран из S и $-CR^{2b}$, при этом:

один из X^1 и X^2 представляет собой S;

если X^1 представляет собой S, то X^2 представляет собой $-CR^{2b}$; и

если X^2 представляет собой S, то X^1 представляет собой $-CR^{2a}$;

R^1 выбран из водорода, галогена, $-OH$, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила и фенила, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ и C_1-C_4 алкокси;

C_1-C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена;

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и C_1-C_4 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила;

R^{3a} выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила и $=O$; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-OH$;

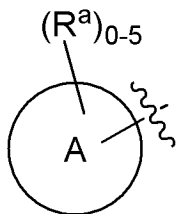
R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила и $=O$; при этом:

C_1-C_2 алкил в R^{3b} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными

из галогена, циано и -ОН;

==== в каждом случае представляет собой простую связь, если R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН, C_1-C_6 алкила, или если R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила; или, в качестве альтернативы, ===== в каждом случае представляет собой двойную связь, если R^{3a} представляет собой =О, или если R^{3b} представляет собой =О;

R^4 выбран из C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2-C_6 алкинила и



’ при этом:

C_1-C_6 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил)₂, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂, C_3-C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила;

кольцо А выбрано из C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила, при этом **кольцо А** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или группами 5 R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

каждый C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3-C_6 карбоциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m);

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1-C_4 алкила, $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1-C_4 алкила, C_6-C_{10} арила и C_3-C_6 циклоалкила; при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами,

независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклила; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-S(=O)_p R^k$ и $-OR^k$, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^{3b} обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^5 обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^5 обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного -ОН), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного -ОН), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

если R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_6 алкила, то k равен 1 или 2; и

если R^{3a} представляет собой =O, то k равен 1;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

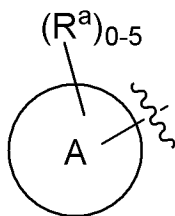
если R^{3b} выбран из C_1 - C_2 алкила, то m равен 1 или 2; и

если R^{3b} представляет собой =O, то m равен 1;

p представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

[0015] В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из C_1 - C_6 алкила и



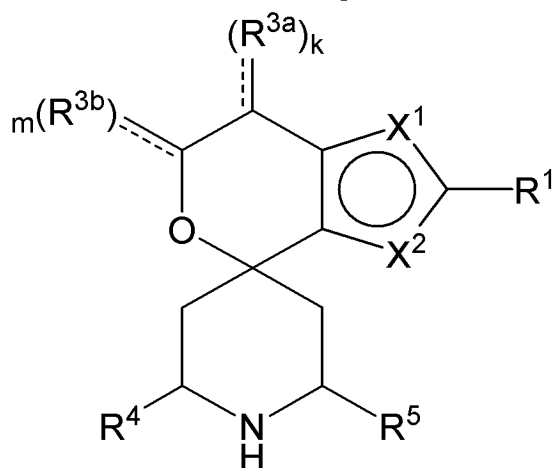
[0016] В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^5 обязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, -

$C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$ и $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$;

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$ и $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$.

[0017] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение согласно изобретению (например, по меньшей мере одно соединение формулы I) представляет собой соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула I₀

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, где каждый X^1 и X^2 выбран из S и $-CR^2$, при этом:

один из X^1 и X^2 представляет собой S;

если X^1 представляет собой S, то X^2 представляет собой $-CR^{2b}$; и

если X^2 представляет собой S, то X^1 представляет собой $-CR^{2a}$;

R^1 выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила и фенила; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$ и C_1-C_4 алкокси;

C_1-C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена;

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$ и $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$ и $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$;

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными

из галогена, циано, -ОН и C₁-C₄ алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, =О и C₁-C₆ алкила;

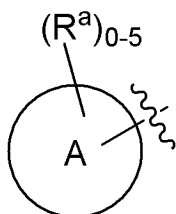
R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН, C₁-C₆ алкила и =О; при этом:

C₁-C₆ алкил в **R^{3a}** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^{3b} выбран из C₁-C₂ алкила и =О; при этом:

C₁-C₂ алкил в **R^{3b}** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

==== в каждом случае представляет собой простую связь, если **R^{3a}** выбран из галогена, циано, -ОН, C₁-C₆ алкила, или если **R^{3b}** выбран из C₁-C₂ алкила; или, в качестве альтернативы, ==== в каждом случае представляет собой двойную связь, если **R^{3a}** представляет собой =О, или если **R^{3b}** представляет собой =О;



R⁴ выбран из C₁-C₆ алкила и ; при этом:

C₁-C₆ алкил в **R⁴** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила;

кольцо А выбрано из C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, при этом **кольцо А** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или группами 5 **R^a**; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкенила, C₁-C₆ галогеналкокси, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ алкила), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

каждый C₁-C₆ алкил и C₂-C₆ алкенил в **R^a** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ и C₃-C₆ циклоалкила;

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в **R^a** необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, C₁-C₄ алкила, -NR^hRⁱ и -OR^k; причем:

R^h, **Rⁱ** и **R^j** в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆

циклоалкила; при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_4 алкила и C_3-C_6 циклоалкила; при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^5 выбран из C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, если R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН, C_1-C_6 алкила; или, в качестве альтернативы, k представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1, если R^{3a} представляет собой =O;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, если R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила; и если R^{3b} представляет собой =O, то m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

p представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

[0018] Согласно одному из аспектов изобретения соединения формулы **I** выбраны из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таким образом, по меньшей мере одна из предложенных химических частиц выбрана из соединений 1-391 (например, соединений 1-220), фармацевтически приемлемых солей любого из указанных соединений, сольватов любого из приведенных выше соединений и дейтерированных производных любого из приведенных выше соединений.

[0019] В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений формулы **I**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**, **Va**, **Vb**, **I'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIIa'**, **IIIb'**, **IVa'**, **IVb'**, **Va'**, **Vb'**, **IIa''**, **IIb''**, **IIIa''**, **IIIb''**, **IVa''**, **IVb''**, **IIa'''**, **IIb'''**, **IIIa'''**, **IIIb'''**, **IVa'''**, **IVb'''**, **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀** (например, из соединений формулы **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀**), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации фармацевтические

композиции могут содержать по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), фармацевтически приемлемых солей любого из указанных соединений, сольватов любого из приведенных выше соединений и дейтерированных производных любого из приведенных выше соединений. Указанные композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель.

[0020] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения заболевания, опосредованного APO1 (например, заболевания почек, опосредованного APO1), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений формулы I, Ia, Ib, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', Ia', Ib', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', Ia'', Ib'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', Ia''', Ib''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одну химическую частицу. В некоторых вариантах реализации способы включают введение по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений.

[0021] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения рака, опосредованного APO1 (такого как, например, рак поджелудочной железы), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений формулы I, Ia, Ib, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', Ia', Ib', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', Ia'', Ib'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', Ia''', Ib''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одну химическую частицу. В некоторых вариантах реализации способы включают введение по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений.

[0022] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы лечения ФСГС и/или НДЗП, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере

одной химической частицы, выбранной из соединений формулы I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одну химическую частицу. В некоторых вариантах реализации способы включают введение по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений.

[0023] В некоторых вариантах реализации способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного агента субъекту, нуждающемуся в этом, либо в составе той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одна химическая частица, выбранная из соединений формулы I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, либо в составе отдельных композиций. В некоторых вариантах реализации способы включают введение по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений совместно по меньшей мере с одним дополнительным активным агентом либо в составе одной фармацевтической композиции, либо в составе отдельных композиций.

[0024] Также предложены способы ингибирования APO1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений формулы I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, V, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по

меньшей мере одну химическую частицу. В некоторых вариантах реализации способы ингибирования APO1 включают введение по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одну химическую частицу.

Краткое описание графических материалов

[0025] На **ФИГ. 1** изображена дифрактограмма XRPD для гидрата фосфатной соли соединения **181** при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и 40% отн.вл.

[0026] На **ФИГ. 2** изображена дифрактограмма XRPD для гидрата фосфатной соли соединения **181** при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и 5% отн.вл. (черный график) или 90% (серый график).

[0027] На **ФИГ. 3** изображена термограмма ТГА для гидрата фосфатной соли соединения **181**.

[0028] На **ФИГ. 4** изображена кривая ДСК для гидрата фосфатной соли соединения **181**.

[0029] На **ФИГ. 5** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР для гидрата фосфатной соли соединения **181**.

[0030] На **ФИГ. 6** изображен спектр твердотельного ^{19}F ЯМР для гидрата фосфатной соли соединения **181** при 43% отн.вл.

[0031] На **ФИГ. 7** изображено влияние относительной влажности на спектр твердотельного ^{19}F ЯМР для гидрата фосфатной соли соединения **181**.

[0032] На **ФИГ. 8** изображен спектр твердотельного ^{31}P ЯМР для гидрата фосфатной соли соединения **181** при 43% отн.вл.

[0033] На **ФИГ. 9** изображено влияние относительной влажности на спектр твердотельного ^{31}P ЯМР для гидрата фосфатной соли соединения **181**.

[0034] На **ФИГ. 10** изображена дифрактограмма XRPD для моногидрата свободного основания соединения **181**.

[0035] На **ФИГ. 11** изображена термограмма ТГА для моногидрата свободного основания соединения **181**.

[0036] На **ФИГ. 12** изображена кривая ДСК для моногидрата свободного основания соединения **181**.

[0037] На **ФИГ. 13** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР для моногидрата свободного основания соединения **181**.

[0038] На **ФИГ. 14** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР для дегидратированного моногидрата свободного основания соединения **181**.

[0039] На **ФИГ. 15** изображен спектр твердотельного ^{19}F ЯМР для моногидрата свободного основания соединения **181**.

[0040] На **ФИГ. 16** изображен спектр твердотельного ^{19}F ЯМР для дегидратированного моногидрата свободного основания соединения **181**.

[0041] На **ФИГ. 17** изображена дифрактограмма XRPD для сольвата в метаноле фосфатной соли соединения **181**.

[0042] На **ФИГ. 18** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР для сольвата в метаноле фосфатной соли соединения **181**.

[0043] На **ФИГ. 19** изображен спектр твердотельного ^{19}F ЯМР для сольвата в метаноле фосфатной соли соединения **181**.

[0044] На **ФИГ. 20** изображен спектр твердотельного ^{31}P ЯМР для сольвата в метаноле фосфатной соли соединения **181**.

[0045] На **ФИГ. 21** изображена дифрактограмма XRPD для сольвата в МЭК фосфатной соли соединения **181**.

[0046] На **ФИГ. 22** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР для сольвата в МЭК фосфатной соли соединения **181**.

[0047] На **ФИГ. 23** изображен спектр твердотельного ^{19}F ЯМР для сольвата в МЭК фосфатной соли соединения **181**.

[0048] На **ФИГ. 24** изображена дифрактограмма XRPD для гемигидрата фосфата соединения **174**.

[0049] На **ФИГ. 25** изображена термограмма ТГА для гемигидрата фосфата соединения **174**.

[0050] На **ФИГ. 26** изображена кривая ДСК для гемигидрата фосфата соединения **174**.

[0051] На **ФИГ. 27** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР гемигидрата фосфата соединения **174**.

[0052] На **ФИГ. 28** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР дегидратированного гемигидрата фосфата соединения **174**.

[0053] На **ФИГ. 29А** изображен спектр твердотельного ^{31}P ЯМР для гемигидрата фосфата соединения **174**.

[0054] На **ФИГ. 29В** изображен спектр твердотельного ^{31}P ЯМР для дегидратированного гемигидрата фосфата соединения **174**.

[0055] На **ФИГ. 30** изображена дифрактограмма XRPD для гемигидрата соединения **174**.

[0056] На **ФИГ. 31** изображена термограмма ТГА для гемигидрата соединения **174**.

[0057] На **ФИГ. 32** изображена кривая ДСК для гемигидрата соединения **174**.

[0058] На **ФИГ. 33** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР гемигидрата соединения **174**.

[0059] На **ФИГ. 34** изображен спектр твердотельного ^{13}C ЯМР дегидратированного гемигидрата соединения **174**.

Подробное описание

1. Определения

[0060] Термины «выбран из» и «отобран из» используют в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0061] Термин «APOL1» в настоящем документе обозначает белок аполипопротеин L1, и термин «*APOL1*» обозначает ген аполипопротеина L1.

[0062] Термин «заболевание, опосредованное APOL1» относится к заболеванию или состоянию, связанному с нарушением APOL1 (например, с определенными генетическими вариантами APOL1; с повышенным уровнем APOL1). В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется два аллеля риска APOL1, например, с пациентами, которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей G1 или G2. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется один аллель риска APOL1.

[0063] Термин «заболевание почек, опосредованное APOL1» относится к заболеванию или состоянию, при котором нарушается функция почек и которое может быть связано с APOL1. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется два аллеля риска APOL1, например, с пациентами, которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей G1 или G2. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное APOL1, выбрано из ESKD, НДЗП, ФСГС, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное APOL1, представляет собой хроническое заболевание почек или протеинурию.

[0064] Термин «ФСГС» в настоящем документе обозначает фокальный сегментарный гломерулосклероз, который представляет собой заболевание подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки в клубочках), ответственное за протеинурию и прогрессирующее ухудшение почечной функции, и связан с 2 распространенными генетическими вариантами APOL1 (G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del)

[0065] Термин «НДЗП» в настоящем документе обозначает не связанное с диабетом заболевание почек, которое характеризуется тяжелой гипертензией и прогрессирующим ухудшением почечной функции и связано с 2 распространенными генетическими вариантами APOL1 (G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del).

[0066] Термины «ESKD» и «ESRD» используют в настоящем документе взаимозаменяемо для описания терминальной стадии заболевания почек или терминальной стадии почечного заболевания. ESKD/ESRD представляет собой терминальную стадию заболевания почек, *т.е.* почечной недостаточности, и означает, что функционирование почек прекратилось настолько, что пациент не сможет выжить без диализа или трансплантации почки. В некоторых вариантах реализации ESKD/ESRD связана с двумя аллелями риска APOL1.

[0067] Термин «соединение» при описании соединения согласно настоящему изобретению относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, если только оно не обозначено как совокупность стереоизомеров (например, совокупность рацематов, совокупность цис-/транс-стереоизомеров или совокупность (E)- и (Z)-стереоизомеров), с тем исключением, что среди атомов, составляющих молекулы, могут встречаться их изотопные варианты. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, содержащей указанное число атомов дейтерия, также может содержать меньшие количества изотопологов, при этом в указанной структуре один или более атомов дейтерия в указанных положениях заменены на атомы водорода. Относительное количество указанных изотопологов в соединении согласно настоящему изобретению может зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту реагентов, применяемых для получения соединения, и эффективность встраивания изотопов на разных стадиях синтеза, применяемых для получения соединения. Тем не менее, как представлено выше, относительное количество указанных изотопологов в целом может составлять менее 49,9% соединения. В других вариантах реализации относительное количество указанных изотопологов в соединении в целом может составлять менее 47,5%, менее 40%, менее 32,5%, менее 25%, менее 17,5%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5%.

[0068] В настоящем документе «необязательно замещенный» используют взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем случае, термин «замещенный», независимо от наличия предшествующего термина «необязательно», относится к замене водородных радикалов в данной структуре на радикал конкретного заместителя. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может содержать заместитель при каждом положении группы, которое может содержать заместители, и если более одного положения в любой данной структуре могут быть замещены более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, то заместители могут быть одинаковыми или различными для каждого положения. Комбинации заместителей, рассматриваемых в настоящем изобретении, представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически разрешенных соединений.

[0069] Термин «изотополог» относится к частицам, химическая структура которых отличается от соединения сравнения только изотопным составом. Кроме того, предполагается, что если не утверждается иное, то структуры, изображенные в настоящем документе, включают соединения, которые различаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие предложенные структуры с тем исключением, что в них атом водорода заменен на дейтерий или тритий, или атом углерода заменен на ^{13}C или ^{14}C , включены в объем настоящего изобретения.

[0070] Если не указано иное, то также предполагается, что структуры, изображенные в настоящем документе, включают все изомерные формы структур,

например, рацемические смеси, цис-/транс-изомеры, геометрические (или конформационные) изомеры, такие как (Z)- и (E)-изомеры двойных связей и (Z)- и (E)-конформационные изомеры. Таким образом, геометрические и конформационные смеси предложенных соединений включены в объем изобретения. Если не утверждается иное, то все таутомерные формы соединений согласно изобретению включены в объем изобретения.

[0071] Термин «таутомер» в настоящем документе относится к двум или более изомерам соединения, которые существуют совместно в равновесии и легко превращаются друг в друга в результате переноса атома, например, атома водорода, или группы внутри молекулы.

[0072] «Стереоизомер» в настоящем документе относится к энантиомерам и диастереомерам.

[0073] В настоящем документе «дейтерированное производное» относится к соединению, имеющему такую же химическую структуру, что и соединение сравнения, но в котором один или более атомов водорода заменены на атом(-ы) дейтерия («D» или «²H»). Следует понимать, что в синтезированном соединении количество изотопов может отличаться от их естественного содержания в зависимости от природы химических материалов, применяемых для синтеза. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов водорода, независимо от указанных отклонений, является небольшой и несущественной по сравнению с уровнем стабильного изотопного замещения в дейтерированных производных, описанных в настоящем документе. Таким образом, если не утверждается иное, то при описании «дейтерированного производного» соединения согласно изобретению по меньшей мере один атом водорода заменен на дейтерий в количестве, намного превышающем его содержание в природе (которое, как правило, составляет примерно 0,015%). В некоторых вариантах реализации дейтерированные производные согласно изобретению имеют коэффициент изотопного обогащения для каждого атома дейтерия по меньшей мере 3500 (для каждого обозначенного атома дейтерия уровень встраивания дейтерия составляет 52,5%), по меньшей мере 4500 (встраивание дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (встраивание дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (встраивание дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (встраивание дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (встраивание дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (встраивание дейтерия 97%) или по меньшей мере 6600 (встраивание дейтерия 99%).

[0074] Термин «коэффициент изотопного обогащения» в настоящем документе обозначает отношение количества изотопа к природному содержанию указанного изотопа.

[0075] Термин «алкил» или «алифатический» в настоящем документе обозначает линейную (т.е. прямую или неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной. Если не указано иное, то алкильные группы содержат от 1 до 20 алкильных атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 10 алифатических

атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 8 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 6 алкильных атомов углерода, и в некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 4 алкильных атомов углерода. В других вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 3 алкильных атомов углерода, и в некоторых других вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 2 алкильных атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации алкильные группы являются незамещенными. В некоторых вариантах реализации алкильные группы являются линейными, или прямыми, или неразветвленными. В некоторых вариантах реализации алкильные группы являются разветвленными.

[0076] Термины «циклоалкил» или «циклический алкил» в настоящем документе относятся к моноциклическому C_{3-8} углеводороду или спироциклическому, конденсированному или мостиковому бициклическому или трициклическому C_{8-14} углеводороду, который является полностью насыщенным, при этом любое отдельное кольцо в указанной бициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов. В некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы являются незамещенными. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C_3-C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. Неограничивающие примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентанил и циклогексил.

[0077] Термины «карбоциклил» или «циклоалифатический» в настоящем документе включают термины «циклоалкил» или «циклический алкил» и относятся к моноциклическому C_{3-8} углеводороду или спироциклическому, конденсированному или мостиковому бициклическому или трициклическому C_{8-14} углеводороду, который является полностью насыщенным или частично насыщенным, если в нем содержится одно или более ненасыщенных звеньев, но не ароматическим, при этом любое отдельное кольцо в указанное бициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов. Бициклические карбоциклилы включают комбинации моноциклического карбоциклического кольца, конденсированного с фенилом. В некоторых вариантах реализации карбоциклильные группы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации карбоциклильные группы являются незамещенными. В некоторых вариантах реализации карбоциклил представляет собой C_3-C_{12} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации карбоциклил представляет собой C_3-C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации карбоциклил представляет собой C_3-C_8 карбоциклил.

[0078] Термин «гетероалкил» или «гетероалифатический» в настоящем документе относится к алкильным или алифатическим группам, таким как определено выше, в

которых один или два атома углерода независимо заменены на одно или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния.

[0079] Термин «алкенил» в настоящем документе обозначает линейную (т.е. прямую или неразветвленную), разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая содержит одну или более двойных связей. В некоторых вариантах реализации алкенильные группы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации алкенильные группы являются незамещенными. В некоторых вариантах реализации алкенильные группы являются линейными. В некоторых вариантах реализации алкенильные группы являются разветвленными.

[0080] Термин «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатический» или «гетероциклический» в настоящем документе обозначает неароматические (т.е. полностью насыщенные или частично ненасыщенные, если в них содержится одно или более ненасыщенных звеньев, но не ароматические) моноциклические или спироциклические, конденсированные или мостиковые бициклические или трициклические системы колец, в которых один или более членов в кольце представляет(-ют) собой независимо выбранный(-е) гетероатом(-ы). Бициклические гетероциклилы включают следующие комбинации моноциклических колец: моноциклический гетероарил, конденсированный с моноциклическим гетероциклилом; моноциклический гетероциклил, конденсированный с другим моноциклическим гетероциклилом; моноциклический гетероциклил, конденсированный с фенилом; моноциклический гетероциклил, конденсированный с моноциклическим карбоциклилом/циклоалкилом; и моноциклический гетероарил, конденсированный с моноциклическим карбоциклилом/циклоалкилом.

[0081] В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит атом в кольце, замещенный одной или более оксогруппами (такой как, например, группа C=O, группа S=O или группа SO₂).

[0082] В некоторых вариантах реализации «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатическая» или «гетероциклическая» группа содержит от 3 до 14 членов в кольце, в котором один или более членов в кольце представляет(-ют) собой гетероатом(-ы), независимо выбранный(-е) из кислорода, серы, азота и фосфора. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо в бициклической или трициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит по меньшей мере одну ненасыщенную углерод-углеродную связь. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит по меньшей мере одну ненасыщенную связь углерод-азот. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота и фосфора. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит один гетероатом, который представляет собой атом азота. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит один гетероатом, который представляет собой атом кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из азота и кислорода. В

некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из азота и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероциклы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации гетероциклы являются незамещенными. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 3-12-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 3-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 3-8-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-8-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-или 6-членный гетероциклил. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклилов включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, азетидинил, 1,1-диоксид тетрагидротиофенила и т. д.

[0083] Термин «гетероатом» обозначает одно или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая, например, любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; четвертичную форму любого основного атома азота; или атом азота в гетероциклическом кольце, который может содержать заместители, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0084] Термин «ненасыщенный» в настоящем документе означает, что фрагмент содержит одно или более ненасыщенных звеньев или имеет некоторую степень ненасыщенности. Ненасыщенность представляет собой состояние, в котором не все из доступных валентных связей в соединении заняты заместителями, и, таким образом, соединение содержит двойные или тройные связи.

[0085] Термин «алкокси» или «тиоалкил» в настоящем документе относится к алкильной группе, такой как определено ранее, в которой один атом углерода в алкильной группе заменен на атом кислорода («алкокси») или серы («тиоалкил»), соответственно, при условии, что атомы кислорода и серы соединены с двумя атомами углерода. Неограничивающие примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, метилметокси и т.д. «Циклический алкокси» относится к моноциклическому, спироциклическому, бициклическому, мостиковому бициклическому, трициклическому или мостиковому трициклическому углеводороду, который содержит по меньшей мере одну алкоксигруппу, но не является ароматическим. Неограничивающие примеры циклических алкоксигрупп включают тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, 8-оксабицикло[3,2,1]октанил и оксепанил. В некоторых вариантах реализации «алкокси» и/или «тиоалкильные» группы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации «алкокси» и/или «тиоалкильные» группы являются незамещенными.

[0086] Термины «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкокси» в настоящем документе относятся к линейному или разветвленному алкилу, алкенилу или алкокси, соответственно, которые замещены одним или более атомами галогенов.

Неограничивающие примеры галогеналкильных групп включают $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2$ - и пергалогеналкилы, такие как $-\text{CF}_2\text{CF}_3$. Неограничивающие примеры галогеналкоксигрупп включают $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{OCF}_2$.

[0087] Термин «галоген» включает F, Cl, Br и I, т.е. фтор, хлор, бром и йод, соответственно.

[0088] Термин «аминоалкил» обозначает алкильную группу, которая замещена аминогруппой или содержит ее.

[0089] В настоящем документе «амино» относится к группе, которая представляет собой первичный, вторичный или третичный амин.

[0090] В настоящем документе «карбонильная группа» относится к $\text{C}=\text{O}$.

[0091] В настоящем документе «циано» или «нитрильная» группа относится к $\text{C}\equiv\text{N}$.

[0092] В настоящем документе «гидрокси»-группа относится к $-\text{OH}$.

[0093] В настоящем документе «тиольная» группа относится к $-\text{SH}$.

[0094] В настоящем документе «трет-» относится к третичному.

[0095] В настоящем документе «ароматические группы» или «ароматические кольца» относятся к химическим группам, которые содержат сопряженные плоские системы колец с орбиталями делокализованных π -электронов, состоящих из $[4n+2]$ электронов на π -орбиталях, где n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6. Неограничивающие примеры ароматических групп включают арильные и гетероарильные группы.

[0096] Термин «арил», отдельно или в составе более крупного фрагмента, такого как «арилалкил», «арилалкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или спироциклическим, конденсированным или мостиковым бициклическим или трициклическим системам колец, содержащим в целом от пяти до четырнадцати членов в кольце, причем каждое кольцо в системе представляет собой ароматическое кольцо, содержащее только атомы углерода, где каждое кольцо в бициклической или трициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов в кольце. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенильные (C_6) и нафтильные (C_{10}) кольца. В некоторых вариантах реализации арильные группы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации арильные группы являются незамещенными.

[0097] Термин «гетероарил», отдельно или в составе более крупного фрагмента, такого как «гетероарилалкил» или «гетероарилалкокси», относится к моноциклическим или спироциклическим, конденсированным или мостиковым бициклическим или трициклическим системам колец, содержащим в целом от пяти до четырнадцати членов в кольце, причем по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов, и каждое кольцо в бициклической или трициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов в кольце. Бициклические гетероарилы включают следующие комбинации моноциклических колец: моноциклический гетероарил, конденсированный с другим моноциклическим

гетероарилом; и моноциклический гетероарил, конденсированный с фенилом. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы являются замещенными. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы содержат один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы содержат один гетероатом. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы содержат два гетероатома. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы представляют собой моноциклические системы колец, содержащие пять членов в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы представляют собой моноциклические системы колец, содержащие шесть членов в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы являются незамещенными. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 3-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 3-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 3-8-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 5-8-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. Неограничивающими примерами моноциклических гетероариллов являются пиридинил, пиримидинил, тиофенил, тиазолил, изоксазол и т.д.

[0098] В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит атом в кольце, замещенный одной или более оксогруппами (такой как, например, группа C=O, группа S=O или группа SO₂). В качестве иллюстрации, неограничивающим примером гетероарильной группы является группа бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

[0099] Неограничивающие примеры подходящих защитных групп для азотсодержащих групп, таких как аминокгруппы, включают, например, трет-бутилкарбамат (Boc), бензил (Bn), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), ацетамид, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и п-толуолсульфонамид. Способы присоединения (способ, в общем случае называемый «введением защиты») и удаления (способ, в общем случае называемый «снятием защиты») указанных групп, защищающих амины, хорошо известны в данной области техники и доступны, например, в P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки, и в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3e издание (John Wiley & Sons, New York, 1999) и 4^e издание (John Wiley & Sons, New Jersey, 2014).

[00100] Неограничивающие примеры подходящих растворителей, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), дихлорметан или «метиленхлорид» (CH₂Cl₂), толуол, ацетонитрил (MeCN), диметилформамид (DMFA), диметилсульфоксид (DMSO), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), гептан, изопропилацетат (iPrAc), трет-бутилацетат (t-BuOAc), изопропиловый спирт (iPr),

тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (2-Ме-ТГФ), метилэтилкетон (МЭК), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир (Et₂O), метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), 1,4-диоксан и N-метилпирролидон (NMP).

[00101] Неограничивающие примеры подходящих оснований, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, 1,8-диазабицикло[5,4.0]ундец-7-ен (DBU), трет-бутоксид калия (KOtBu), карбонат калия (K₂CO₃), N-метилморфолин (NMM), триэтиламин (Et₃N; ТЭА), диизопропилэтиламин (i-Pr₂EtN; DIPEA), пиридин, гидроксид калия (KOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид лития (LiOH) и метоксид натрия (NaOMe; NaOCH₃).

[00102] В изобретение включены фармацевтические приемлемые соли описанных соединений. Соль соединения образуется на основе кислоты и основной группы соединения, такой как функциональная аминогруппа, или основания и кислотной группы соединения, такой как функциональная карбоксильная группа.

[00103] Термин «фармацевтически приемлемый» в настоящем документе относится к компоненту, который в рамках обоснованного медицинского суждения подходит для применения в контакте с тканями человека и других млекопитающих, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ и т.д., и имеет при этом приемлемое отношение польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» обозначает любую нетоксичную соль, которая при введении потребителю может обеспечивать, либо напрямую, либо косвенно, соединение согласно настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые соли представляют собой, например, соли, описанные в S. M. Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

[00104] Кислоты, традиционно применяемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как сероводородная кислота, хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, йодоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как паратолуолсульфокислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфокислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Указанные фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β-гидроксибутират,

гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, полученные с использованием минеральных кислот, таких как хлороводородная кислота и бромоводородная кислота, и соли, полученные с использованием органических кислот, таких как малеиновая кислота.

[00105] Фармацевтически приемлемые соли, полученные с использованием надлежащих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. В настоящем изобретении также рассматривается получение четвертичных оснований на основе любых основных азотсодержащих групп в соединениях, описанных в настоящем документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, полученные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилат и соли глюкозамина.

[00106] Термины «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[00107] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к такому количеству соединения, которое обеспечивает желаемый эффект, для которого его и вводят (например, облегчение симптомов ФСГС и/или НДЗП, снижение тяжести ФСГС и/или НДЗП или симптома ФСГС и/или НДЗП и/или ослабление прогрессирования ФСГС и/или НДЗП или симптома ФСГС и/или НДЗП). Точное количество эффективной дозы может зависеть от задачи лечения и может быть установлено специалистом в данной области техники известными способами (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[00108] В настоящем документе термин «лечение» и его однокоренные производные относятся к замедлению или прекращению прогрессирования заболевания. «Лечение» и его однокоренные производные в настоящем документе включают, но не ограничиваются указанными, следующее: полную или частичную ремиссию, снижение риска почечной недостаточности (например, ESRD) и связанных с заболеванием осложнений (например, отека, восприимчивости к инфекциям или тромбозамболических событий). Облегчение или снижение тяжести любого из указанных симптомов может быть легко определено согласно способам и методикам, известным в данной области техники, или тем, что будут разработаны в будущем.

[00109] Термины «примерно» и «приблизительно» в отношении доз, количеств или содержания ингредиентов композиции или лекарственной формы в процентах по массе

включают величину указанных дозы, количества или содержания в процентах по массе или диапазон дозы, количества или содержания в процентах по массе, который по мнению специалиста обычной квалификации в данной области техники будет обеспечивать фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, достигаемому в случае конкретно указанной дозы, количества или содержания в процентах по массе.

[00110] По меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений формулы I, Ia, Ib, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', Ia', Ib', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', Ia'', Ib'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', Ia''', Ib''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, можно вводить раз в день, два раза в день или три раза в день, например, для лечения ФСГС. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, Ia, Ib, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', Ia', Ib', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', Ia'', Ib'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', Ia''', Ib''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, соединения формулы I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀) выбраны из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений формулы I, Ia, Ib, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', Ia', Ib', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', Ia'', Ib'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', Ia''', Ib''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят раз в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений формулы I, Ia, Ib, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', Ia', Ib', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', Ia'', Ib'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', Ia''', Ib''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, из соединений формулы I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀,

IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят два раза в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, из соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят три раза в день. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одну химическую частицу, выбранную из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят три раза в день.

[00111] В некоторых вариантах реализации от 2 мг до 1500 мг или от 5 мг до 1000 мг по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, из соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах реализации от 2 мг до 1500 мг или от 5 мг до 1000 мг по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят раз в день, два раза в день или три раза в день.

[00112] Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что если описано количество соединения, то соответствующее количество соединения в виде фармацевтически приемлемой соли эквивалентно концентрации свободного основания соединения. Количества соединений, фармацевтически приемлемых солей, сольватов и дейтерированных производных, описанных в настоящем

документе, приведены в пересчете на форму свободного основания рассматриваемого соединения. Например, «1000 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей» включает 1000 мг соединения формулы I и фармацевтически приемлемую соль соединений формулы I в концентрации, эквивалентной 1000 мг соединений формулы I.

[00113] В настоящем документе термин «условия окружающей среды» обозначает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и условия неконтролируемой влажности.

[00114] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «кристаллическая форма» и «форма» относятся к кристаллической структуре (или полиморфу), имеющей конкретную конфигурацию упаковки молекул в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и выделены среди остальных при помощи одного или более описательных способов, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), рентгеновскую дифракцию в монокристалле, твердотельный ядерный магнитный резонанс (тТЯМР), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), инфракрасное облучение (ИК) и/или термогравиметрический анализ (ТГА). Соответственно, в настоящем документе термин «форма A соединения [X]» или «соединение [X] в форме A» относится к уникальной кристаллической форме, которая может быть идентифицирована и выделена среди остальных кристаллических форм соединения I одним или более описательными способами, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), рентгеновскую дифракцию монокристалла, тТЯМР, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), инфракрасное облучение (ИК) и/или термогравиметрический анализ (ТГА).

[00115] В настоящем документе термин «тТЯМР» относится к аналитическому описательному способу твердотельного ядерного магнитного резонанса. Спектры тТЯМР могут быть получены в условиях окружающей среды или в альтернативных условиях (например, при 275 К) для любого изотопа с магнитной активностью, присутствующего в образце. Типовые примеры активных изотопов для низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов включают ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N , ^{14}N , ^{35}Cl , ^{11}B , ^7Li , ^{17}O , ^{23}Na , ^{79}Br и ^{195}Pt .

[00116] В настоящем документе термин «XRPD» относится к аналитическому описательному способу рентгеновской порошковой дифракции. Дифрактограммы XRPD можно получать в условиях окружающей среды при помощи дифрактометра с геометрией, настроенной на режим пропускания или отражения.

[00117] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции» и «дифрактограмма XRPD» относятся к экспериментально полученному графику зависимости интенсивности сигналов (отложена по оси ординат) от положений сигналов (отложены по оси абсцисс). В случае аморфного материала

рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более уширенных сигналов; а в случае кристаллического материала рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых характеризуется угловым положением, измеренным в градусах 2θ ($^{\circ}2\theta$), отложенных по оси абсцисс на рентгеновской порошковой дифрактограмме, которые могут быть обозначены как «сигнал при ... градусов два-тета», «сигнал(-ы) с величиной(-ами) два-тета ...» и/или «сигнал(-ы) по меньшей мере при ... значении(-ях) два-тета, выбранном(-ых) из ...».

[00118] «Сигнал» или «пик» в настоящем документе относится к точке на дифрактограмме XRPD, для которой интенсивности, измеренная в импульсах, находится в локальном максимуме. Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что один или более сигналов (или пиков) на дифрактограмме XRPD могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что некоторые принятые в данной области техники способы позволяют определять и подходят для определения возможного наличия сигнала на дифрактограмме, такие как уточнение по методу Ритвельда.

[00119] В настоящем документе «сигнал при ... градусов два-тета», «сигнал(-ы) с величиной(-ами) два-тета...» и/или «сигнал(-ы) по меньшей мере при ... значении(-ях) два-тета, выбранном(-ых) из ...» относятся к положениям пиков рентгеновского отражения при измерении и изучении в экспериментах рентгеновской порошковой дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[00120] Повторяемость угловых значений составляет $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$, т.е. угловое значение может представлять собой указанную величину углового значения $+0,2$ градуса два-тета, величину углового значения $-0,2$ градуса два-тета или иметь любое значение между двумя указанными предельными значениями (угловое значение $+0,2$ градуса два-тета и угловое значение $-0,2$ градуса два-тета).

[00121] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «интенсивности сигналов» и «интенсивности пиков» относятся к относительной интенсивности сигналов для данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигналов или пиков, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, если кристаллические частицы не распределены произвольным образом).

[00122] В настоящем документе термин «ДСК» относится к аналитическому способу дифференциальной сканирующей калориметрии.

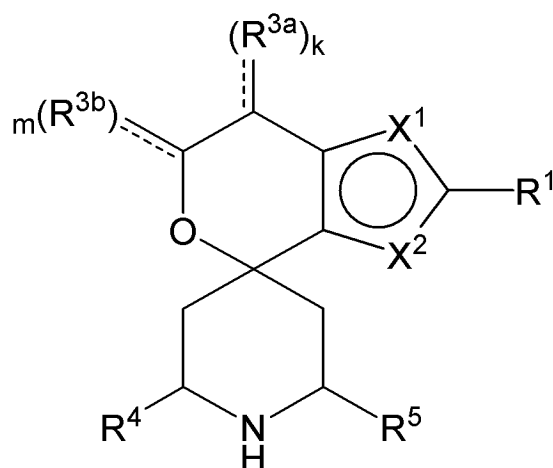
[00123] В настоящем документе термин «ТГА» относится к аналитическому способу термогравиметрического (или термического гравиметрического) анализа.

[00124] В настоящем документе «кристаллический гидрат» представляет собой кристаллическую форму, содержащую либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество воды в кристаллической решетке. В случае

нестехиометрического гидрата количество воды, присутствующей в кристаллическом гидрате, может варьироваться по меньшей мере в зависимости от относительной влажности («отн.вл.»). Наличие (или отсутствие) воды или отличающееся количество воды могут приводит к сдвигу положений пиков на рентгеновской дифрактограмме или появлению или исчезновению пиков. Наличие (или отсутствие) воды или отличающееся количество воды могут приводит к сдвигу пиков или даже к появлению новых пиков на спектрах твердотельного ЯМР на ядрах протонов, углерода, фтора, фосфора, азота, хлора (или других ядер, обладающих активностью ЯМР).

2. Соединения и композиции

[00125] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна химическая частица представляет собой соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула I

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, где

X^1 выбран из S и $-CR^{2a}$, и X^2 выбран из S и $-CR^{2b}$, при этом:

один из X^1 и X^2 представляет собой S;

если X^1 представляет собой S, то X^2 представляет собой $-CR^{2b}$; и

если X^2 представляет собой S, то X^1 представляет собой $-CR^{2a}$;

R^1 выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила и фенила, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ и C_1 - C_4 алкокси;

C_1 - C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена;

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, =О и C₁-C₆ алкила, при этом:

C₁-C₆ алкил в **R^{2a}** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C₁-C₄ алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, =О и C₁-C₆ алкила;

R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН, C₁-C₆ алкила и =О; при этом:

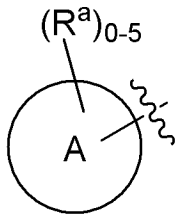
C₁-C₆ алкил в **R^{3a}** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^{3b} выбран из C₁-C₂ алкила и =О; при этом:

C₁-C₂ алкил в **R^{3b}** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

==== в каждом случае представляет собой простую связь, если **R^{3a}** выбран из галогена, циано, -ОН, C₁-C₆ алкила, или если **R^{3b}** выбран из C₁-C₂ алкила; или, в качестве альтернативы, ==== в каждом случае представляет собой двойную связь, если **R^{3a}** представляет собой =О, или если **R^{3b}** представляет собой =О;

R⁴ выбран из C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкинила и



’ при этом:

C₁-C₆ алкил в **R⁴** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила;

кольцо А выбрано из C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, при этом **кольцо А** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или группами 5 **R^a**; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкенила, C₁-C₆ галогеналкокси, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ алкила), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

каждый C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси и C₂-C₆ алкенил в **R^a** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами

\mathbf{R}^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами \mathbf{R}^m), циано, $-\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^k$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, $-\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^k$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{NR}^i\mathbf{R}^j$, $-\text{NR}^h\text{S}(=\text{O})_p\mathbf{R}^k$, $-\text{OR}^k$, $-\text{OC}(=\text{O})\mathbf{R}^k$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, $-\text{S}(=\text{O})_p\mathbf{R}^k$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^h\mathbf{R}^i$ и $\text{C}_3\text{-C}_6$ карбоциклила (необязательно замещенного 1-3 группами \mathbf{R}^m);

каждый $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в \mathbf{R}^a обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $-\text{NR}^h\mathbf{R}^i$ и $-\text{OR}^k$; причем:

\mathbf{R}^h , \mathbf{R}^i и \mathbf{R}^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила; при этом:

$\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил в любом из \mathbf{R}^h , \mathbf{R}^i и \mathbf{R}^j обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-\text{OH}$;

\mathbf{R}^k в каждом случае независимо выбран из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, 5-10-членного гетероциклила и $\text{C}_3\text{-C}_6$ карбоциклила; при этом:

$\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил в любом из \mathbf{R}^k обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-\text{OH}$;

\mathbf{R}^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{S}(=\text{O})_p\mathbf{R}^k$ и $-\text{OR}^k$; при этом:

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил в \mathbf{R}^{3b} обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-\text{OH}$;

\mathbf{R}^5 выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила), $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил в \mathbf{R}^5 обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) $_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила) и $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) $_2$;

каждый $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в \mathbf{R}^5 обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила) (необязательно замещенного $-\text{OH}$), $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) $_2$, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкила (необязательно замещенного $-\text{OH}$), $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила), $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила), $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси) и $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил) $_2$;

\mathbf{k} представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

если \mathbf{R}^{3a} выбран из галогена, циано, $-\text{OH}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, то \mathbf{k} равен 1 или 2; и

если \mathbf{R}^{3a} представляет собой $=\text{O}$, то \mathbf{k} равен 1;

\mathbf{m} представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

если \mathbf{R}^{3b} выбран из $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила, то \mathbf{m} равен 1 или 2; и

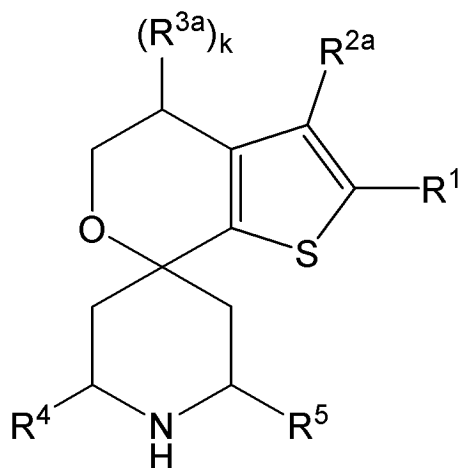
если \mathbf{R}^{3b} представляет собой $=\text{O}$, то \mathbf{m} равен 1;

\mathbf{p} представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

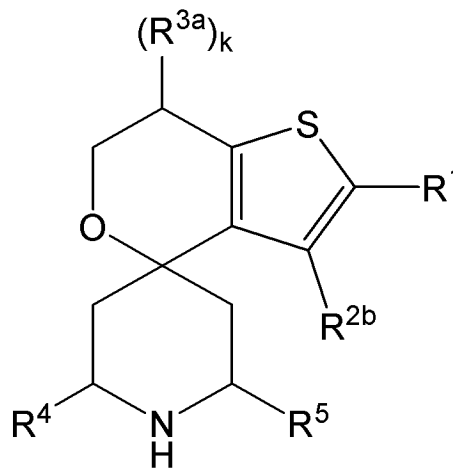
каждый \mathbf{q} и \mathbf{r} представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

[00126] В определенных вариантах реализации соединение согласно изобретению

представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Ia



Формула Ib

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений, где

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; при этом:

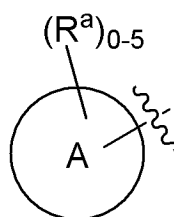
C_1 - C_4 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -OH и C_1 - C_2 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; и

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для предыдущего варианта реализации.

[00127] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно



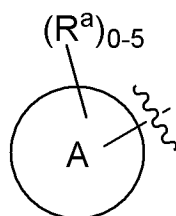
изобретению R^4 выбран из C_1 - C_4 алкила и

; где:

C_1 - C_4 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_2 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00128] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно



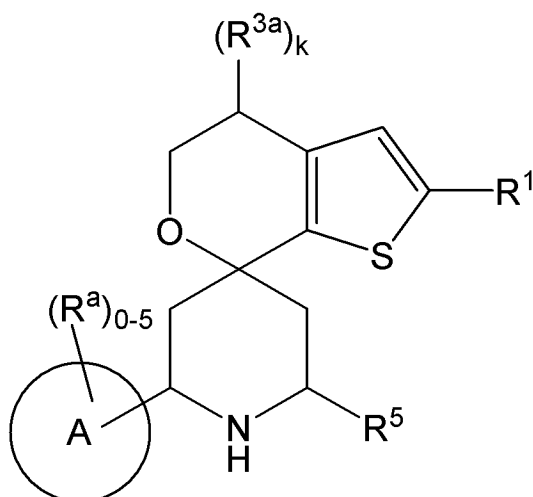
изобретению R^4 выбран из C_1 - C_2 алкила и ; где:

C_1 - C_2 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и 5-6-членного гетероциклила;

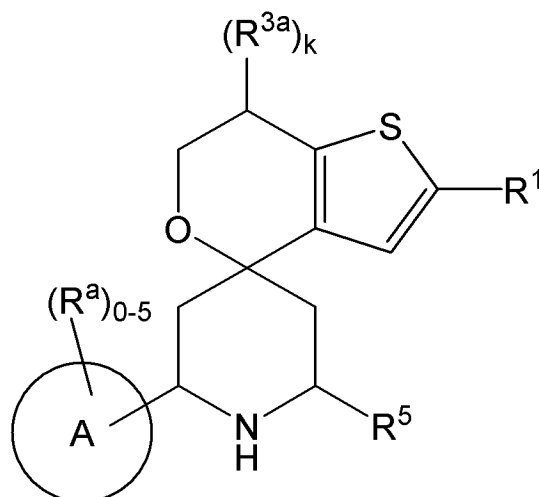
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00129] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^4 выбран из $-CH_3$, $-CH_2OH$ и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00130] В определенных вариантах реализации соединение согласно изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IIIa



Формула IIIb

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений, где

кольцо А в каждом случае выбрано из C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

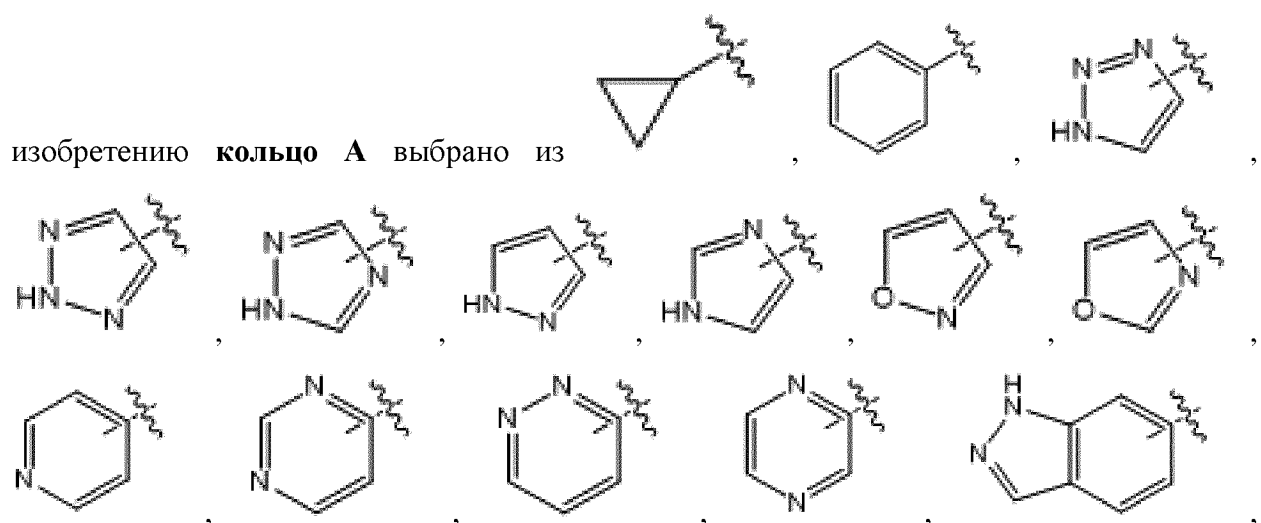
[00131] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно

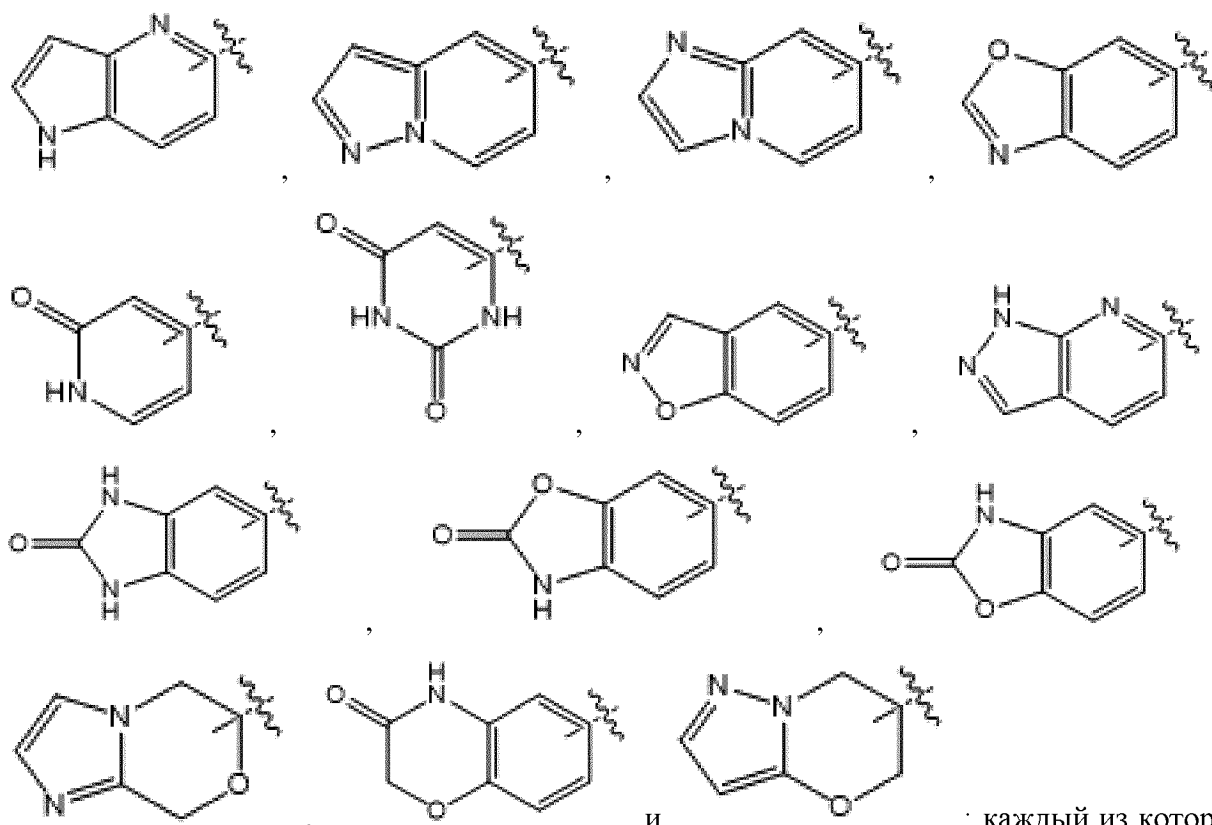
изобретению **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероцикла, фенила и 5-9-членного гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00132] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00133] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 9-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила, 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и 9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

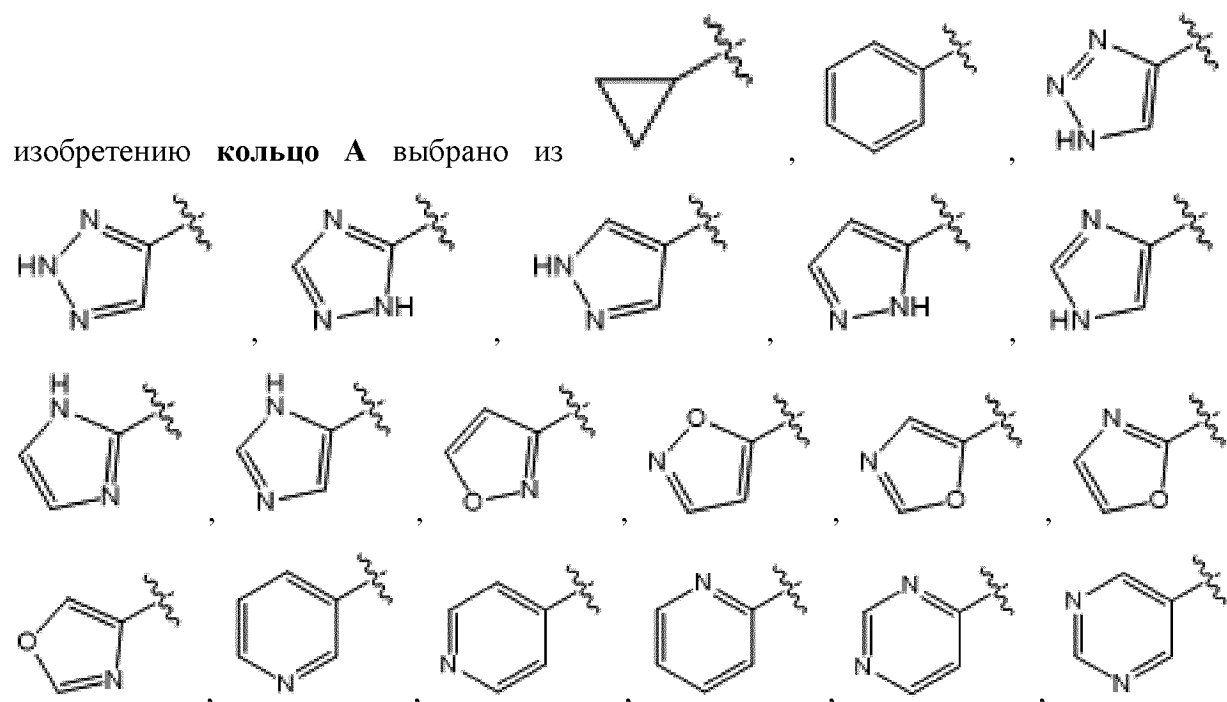
[00134] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно

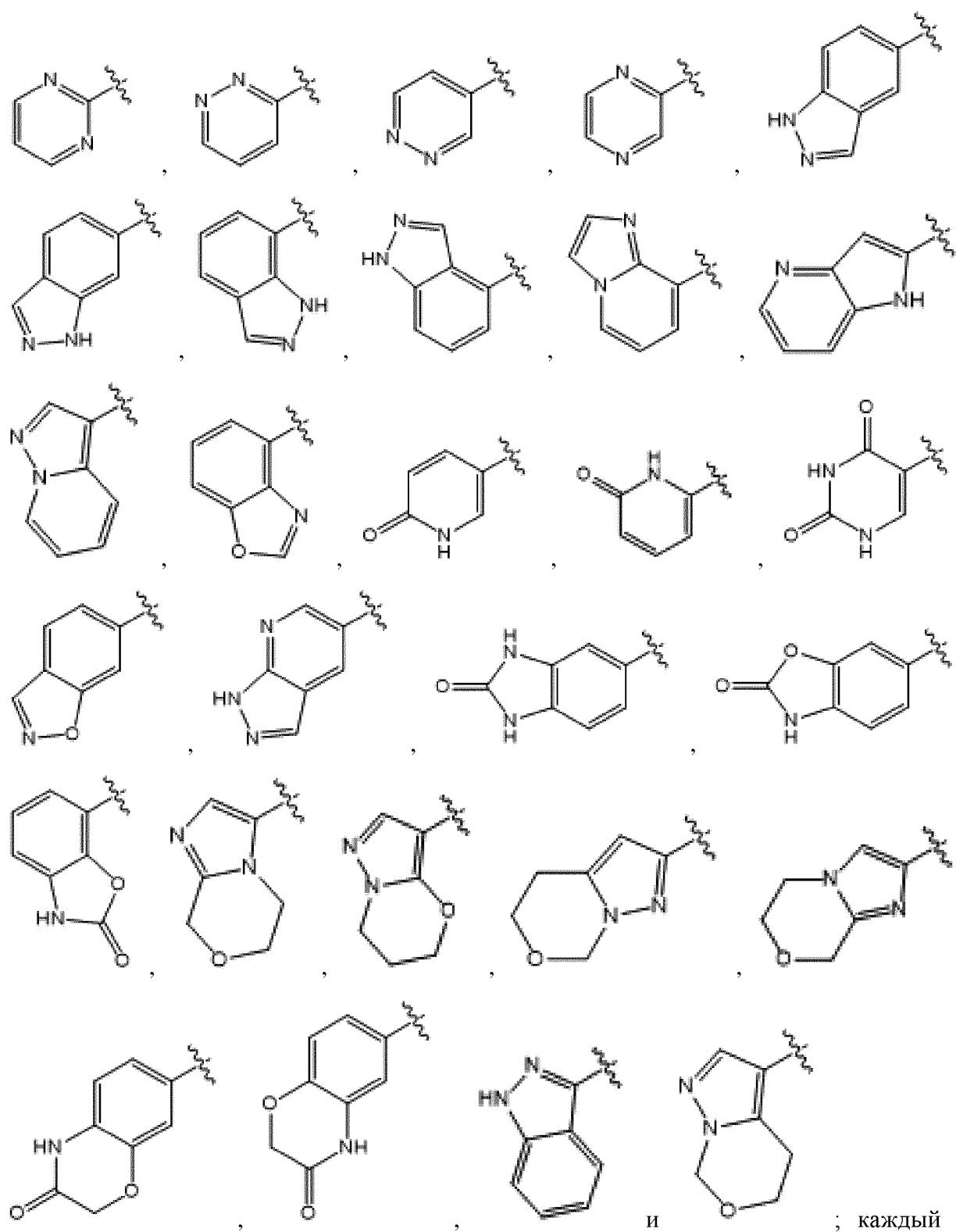




и ; каждый из которых
необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно
не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из
предыдущих вариантов реализации.

[00135] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере,
дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно

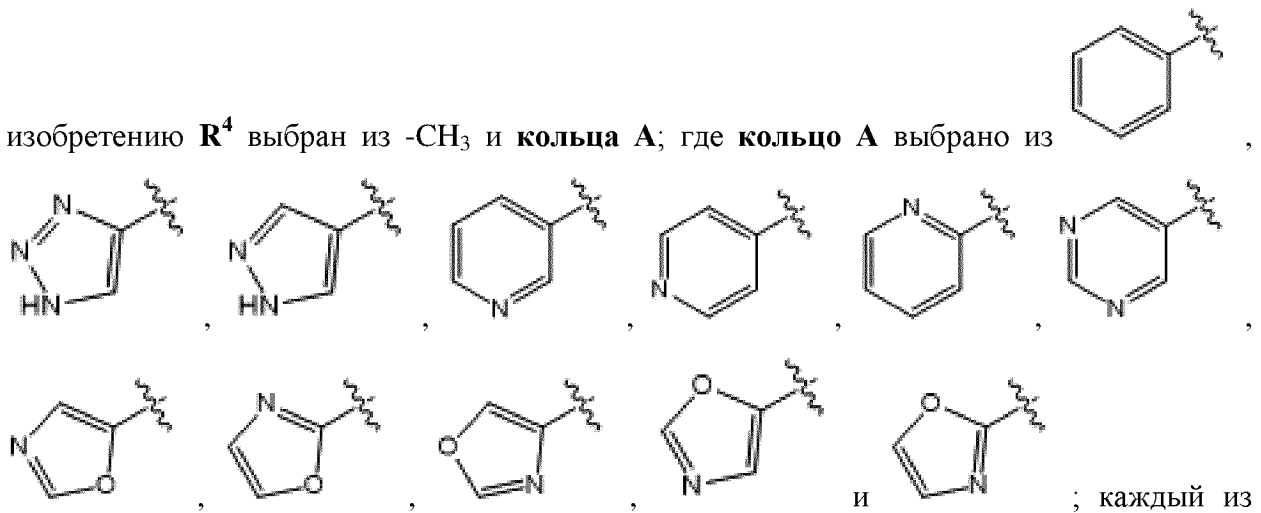




которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a , и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00136] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно

изобретению R^4 выбран из $-CH_3$ и кольца А; где кольцо А выбрано из



каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a , и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00137] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^5 выбран из C_1-C_4 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкила), C_3-C_6 циклоалкила и 5-10-членного гетероцикла; где:

C_1-C_4 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и C_1-C_2 алкокси; и

каждый C_3-C_6 циклоалкил и 5-10-членный гетероцикл в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_2 алкила и C_1-C_2 алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00138] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^5 выбран из C_1-C_2 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкила), циклопропила, циклобутила и 5-6-членного гетероцикла; где:

C_1-C_2 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, $-OH$ и C_1-C_2 алкокси; и

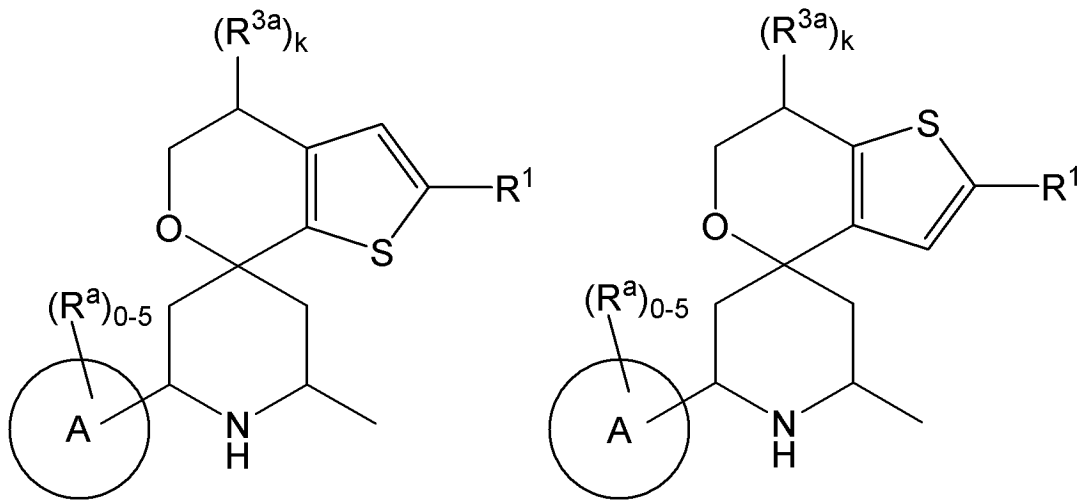
каждый циклопропил, циклобутил и 5-6-членный гетероцикл в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, $-OH$, C_1-C_2 алкила и C_1-C_2 алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00139] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^5 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропила, дифторциклопропила и тетрагидро-2H-пиранила; и все другие

переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00140] В определенных вариантах реализации соединение согласно изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IVa

Формула IVb

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00141] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^1 выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00142] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^1 выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо

выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00143] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^1 выбран из F, Cl, Br, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; где:

C₁-C₄ алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C₃-C₆ циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00144] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^1 выбран из Cl, Br, -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)₂, дифторциклобутила и циклогексила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00145] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^1 представляет собой Cl; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00146] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^{3a} выбран из галогена, -ОН и C₁-C₄ алкила; где:

C₁-C₄ алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00147] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^{3a} выбран из F, Cl, Br, -ОН и C₁-C₂ алкила; где:

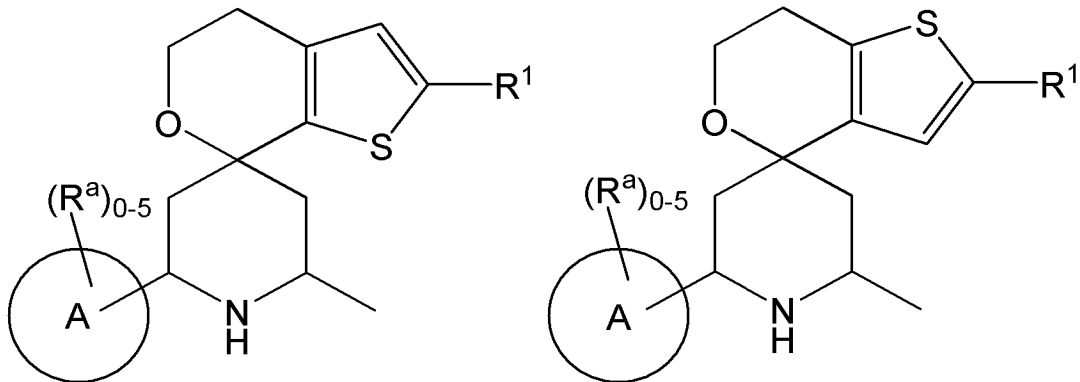
C₁-C₂ алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00148] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^{3a} выбран из F, -ОН, -CH₃, -CHF₂ и -CH₂ОН; и все другие переменные,

конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00149] В определенных вариантах реализации соединение согласно изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Va

Формула Vb

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00150] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероцикла, фенила и 5-8-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый C_3 - C_6 циклоалкил, 5-10-членный гетероцикл, фенил и 5-8-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила и $-OR^k$; при этом:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_2 алкила, циклопропила и циклобутила; причем:

C_1 - C_2 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила; причем:

C_1 - C_4 алкил в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе,

являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00151] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1$ - C_4 алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, циклопропила и циклобутила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$, циклопропила и циклобутила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; причем:

$-CH_3$ в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00152] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^a в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкила, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1$ - C_2 алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-членного гетероциклила, фенила и 6-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$ и циклопропила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$ и циклопропила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

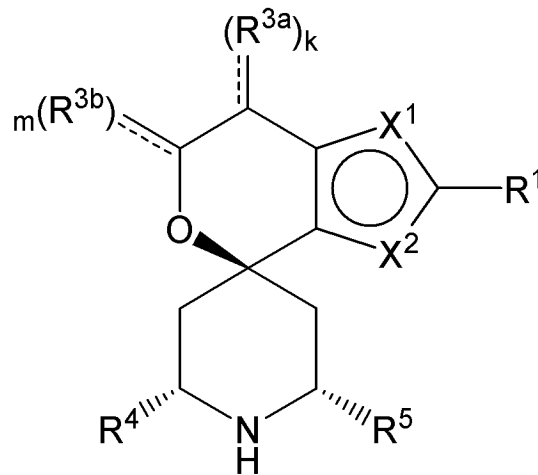
R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

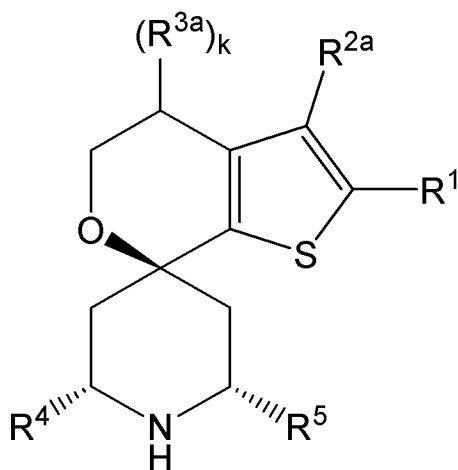
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

[00153] В определенных вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению R^a в каждом случае независимо выбран из F, циано, -OH, -CH₃, -CF₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH(OH)C₂H₅, -CH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -[O(CH₂)₂]₂OCH₃, -CH₂C(=O)NHCH₃, -(CH₂)₂SO₂CH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂(циклопропила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(циклопропила), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₂CH₂OH, -NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, циклопропила, 2-метоксифенила, N-метилпиперазинила, тетрагидро-2H-пиранила, метилпиразолила, пиридинила и 1,1-диоксида тетрагидротиофенила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

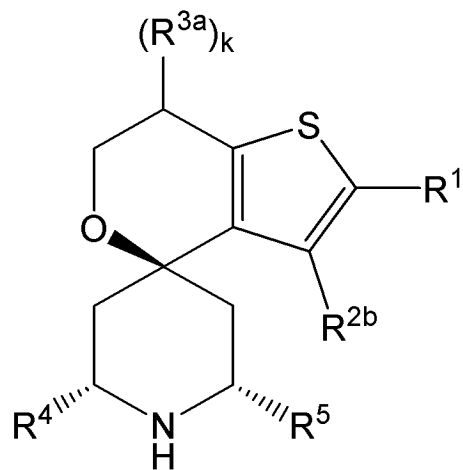
[00154] В определенных вариантах реализации соединение согласно изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



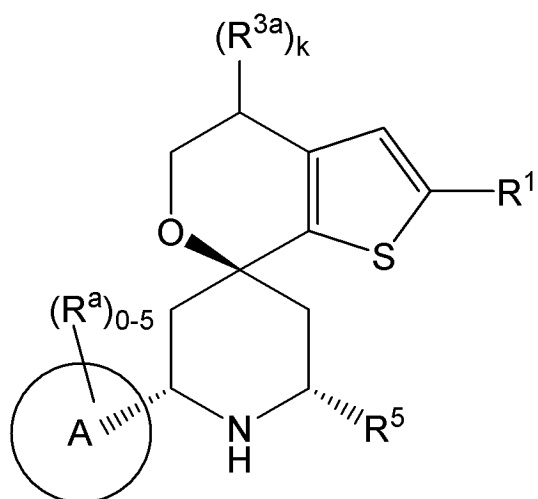
Формула I'



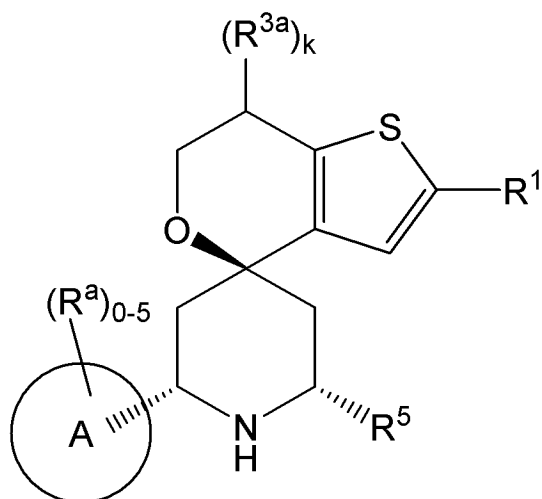
Формула IIa'



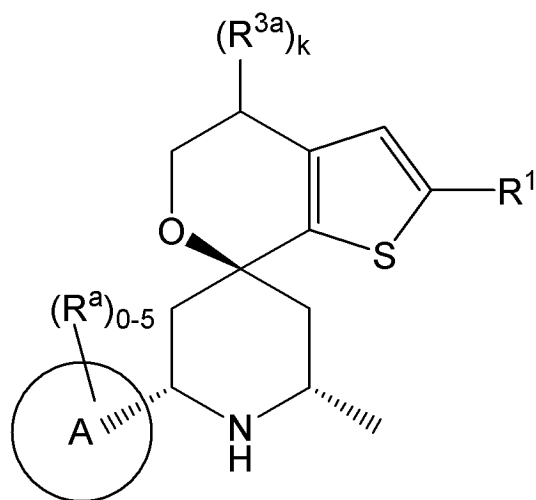
Формула IIb'



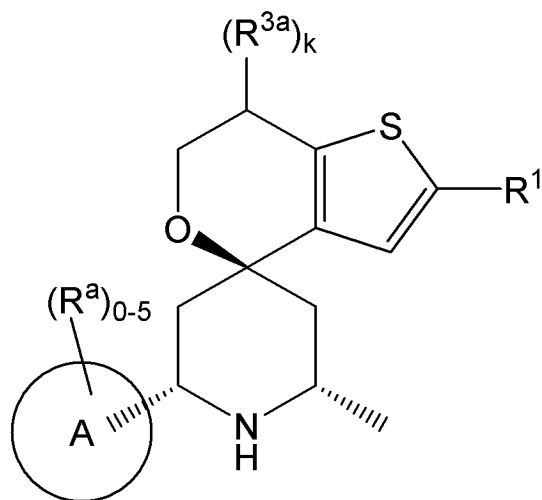
Формула IIIa'



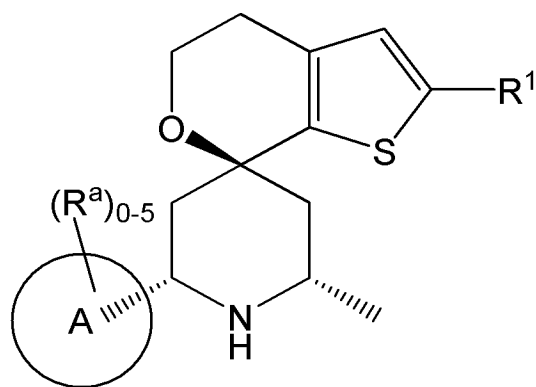
Формула IIIb'



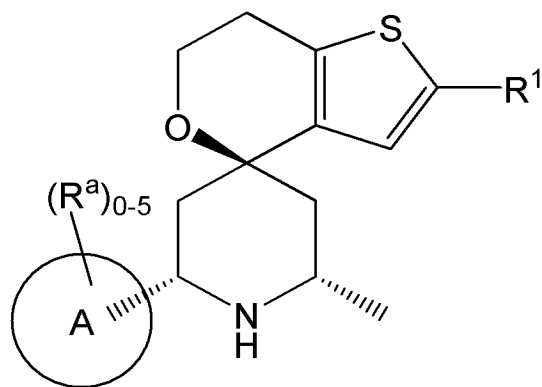
Формула IVa'



Формула IVb'



Формула Va'

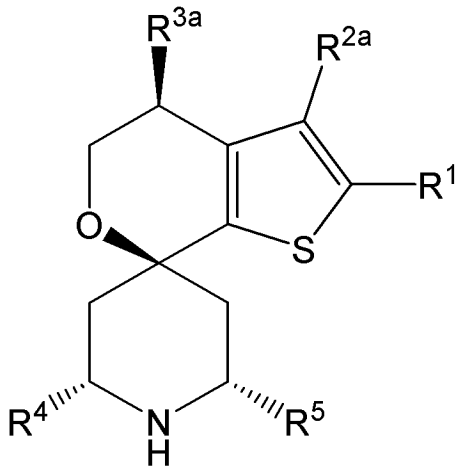


Формула Vb'

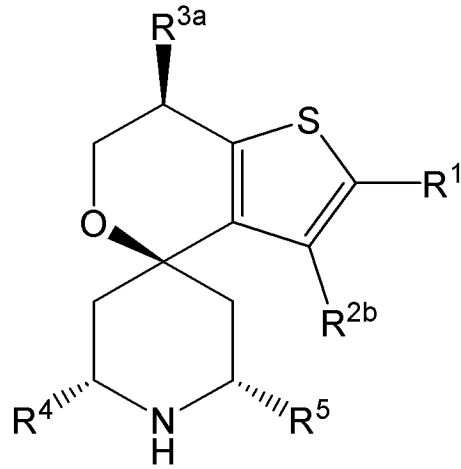
таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих

вариантов реализации.

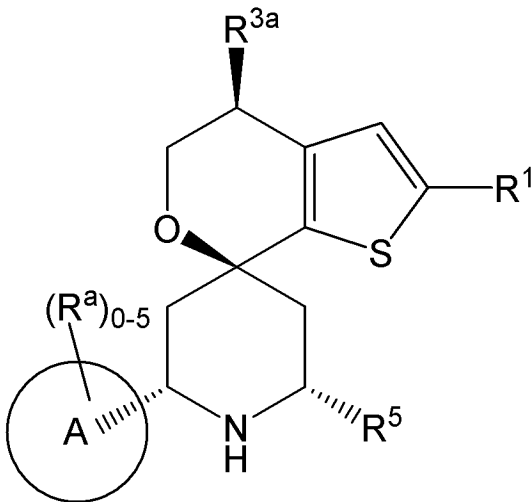
[00155] В определенных вариантах реализации соединение согласно изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



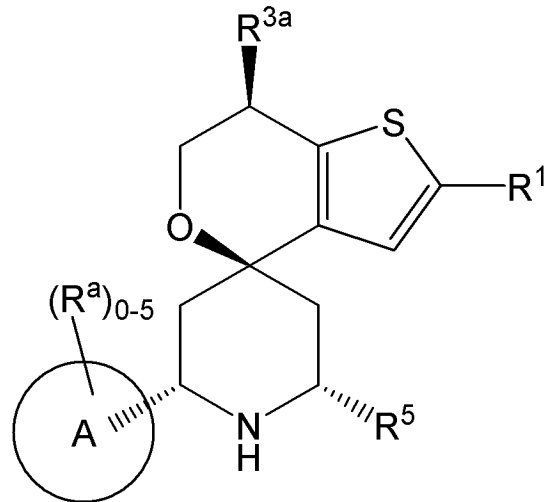
Формула IIa''



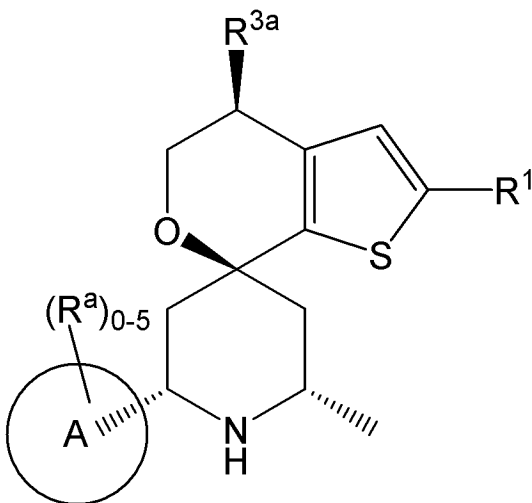
Формула IIb''



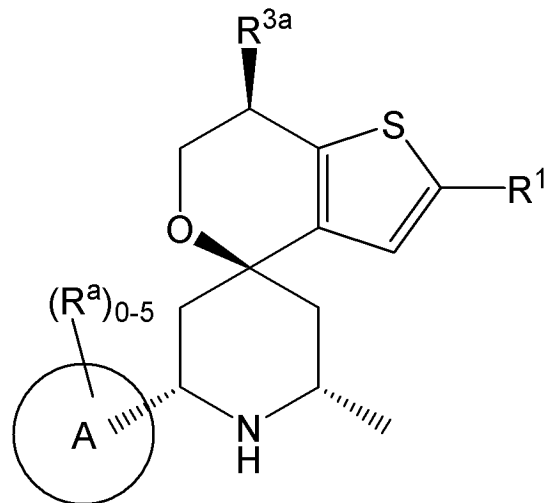
Формула IIIa''



Формула IIIb''



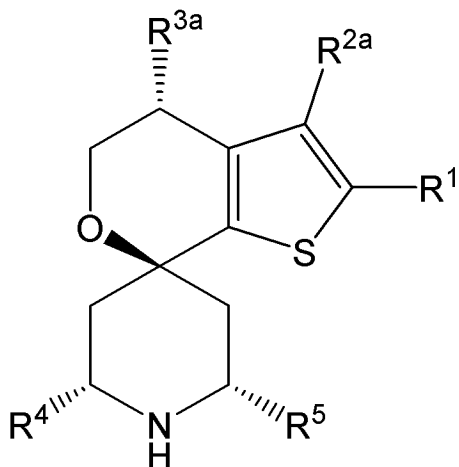
Формула IVa''



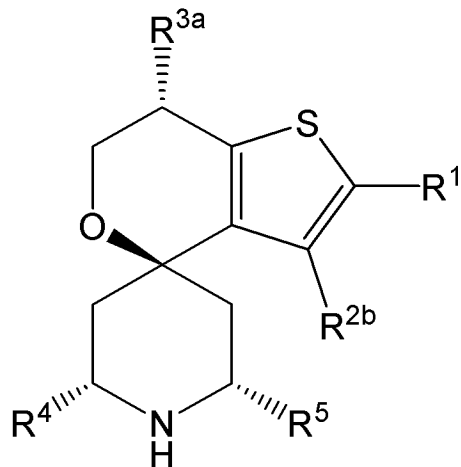
Формула IVb''

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

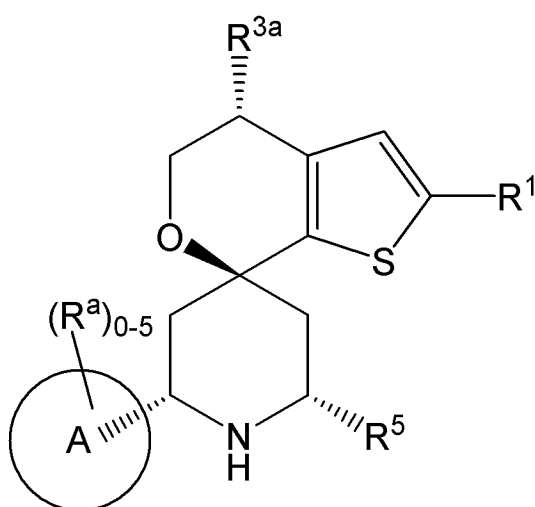
[00156] В определенных вариантах реализации соединение согласно изобретению представлено одной из следующих структурных формул:



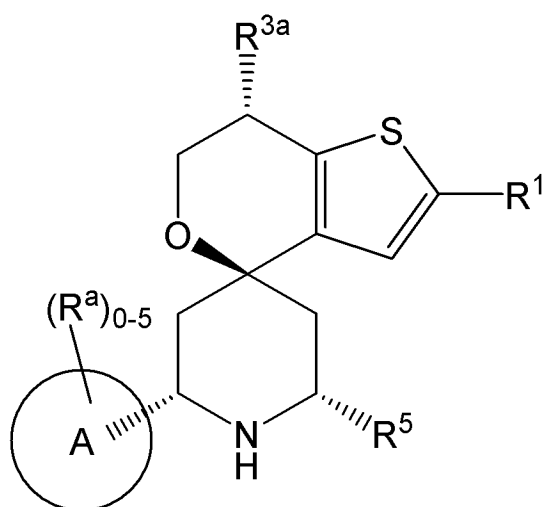
Формула IIIa''''



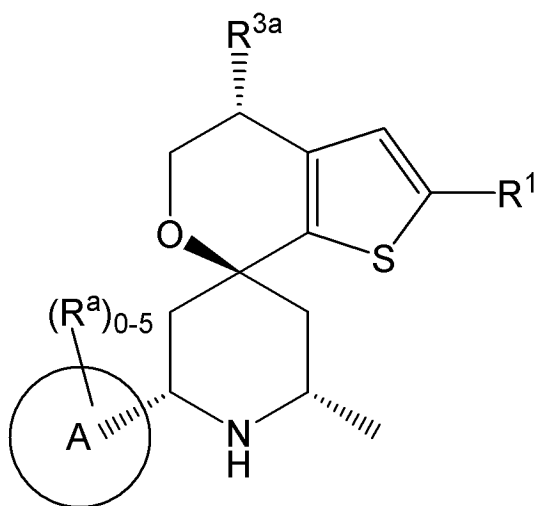
Формула IIIb''''



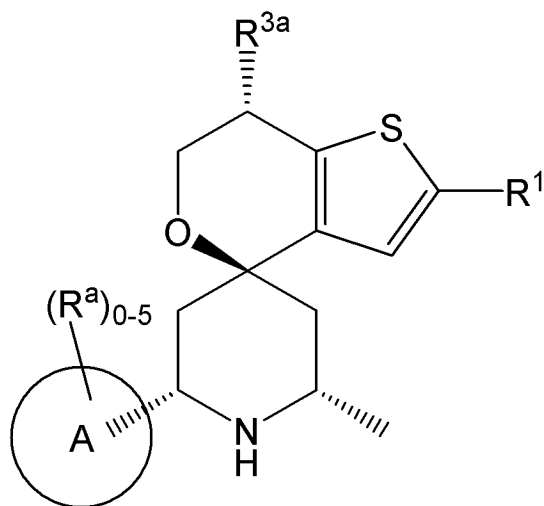
Формула IIIa''''



Формула IIIb''''




Формула IVa''''





Формула IVb''''


таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в

данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.


[00157] В определенных вариантах реализации по меньшей мере одно соединение согласно изобретению выбрано из соединений 1-220, изображенных в таблице I, таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. Волнистая линия в соединении в таблице I (т.е. ) изображает связь между двумя атомами и указывает на положение со смешанной стереохимией для совокупности молекул, такой как рацемическая смесь, цис-/транс-


изомеры или (E)-/(Z)-изомеры. Звездочка рядом с атомом (например, ) в соединении в таблице I указывает на хиральное положение в молекуле.

[00158] В определенных вариантах реализации по меньшей мере одно соединение согласно изобретению выбрано из соединений 221-391, изображенных в таблице II, таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. Волнистая линия в соединении в таблице II (т.е. ) изображает связь между двумя атомами и указывает на положение со смешанной стереохимией для совокупности молекул, такой как рацемическая смесь, цис-/транс-

изомеры или (E)-/(Z)-изомеры. Звездочка рядом с атомом (например, ) в соединении в таблице II указывает на хиральное положение в молекуле.

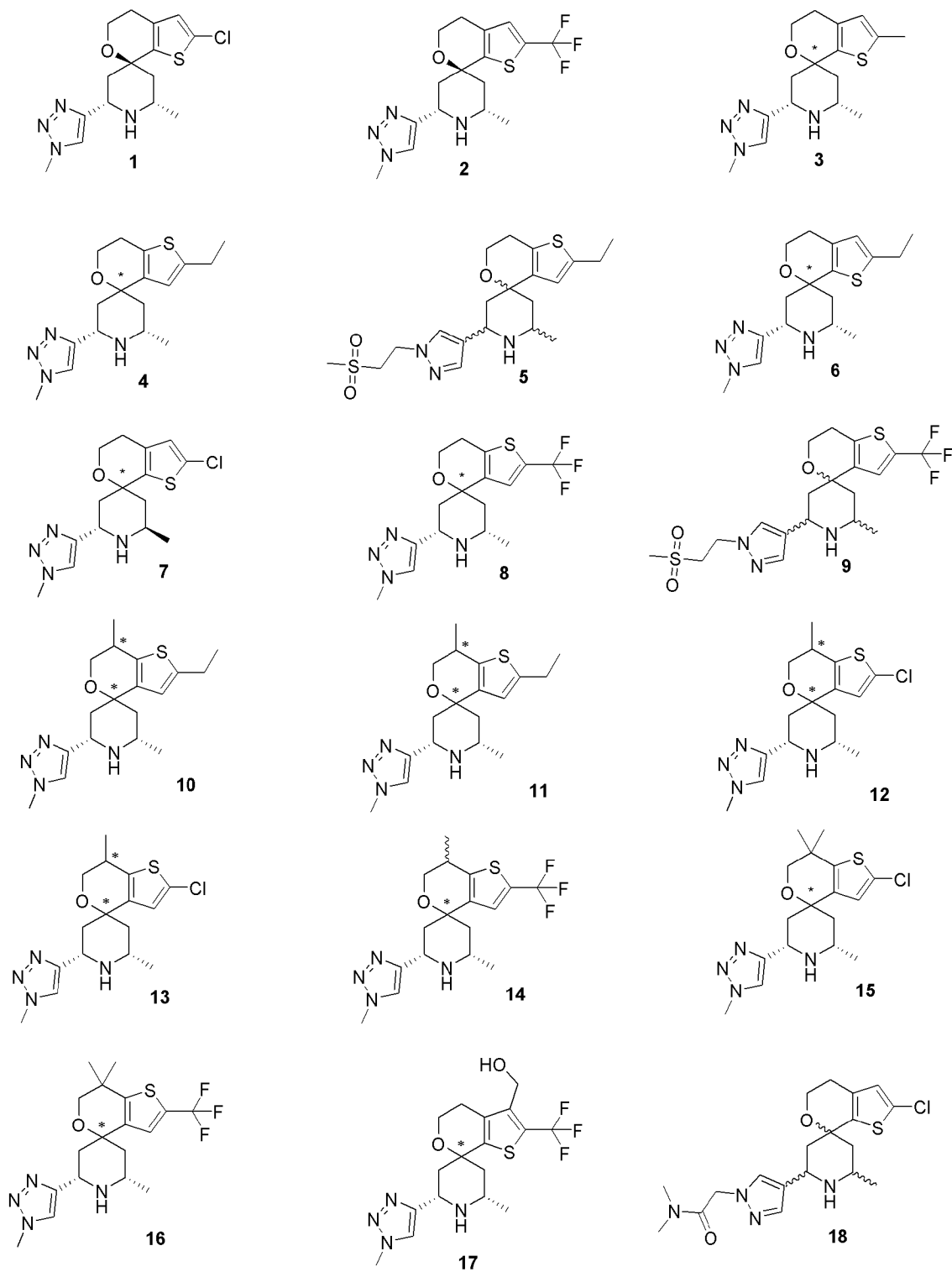
[00159] В определенных вариантах реализации по меньшей мере одно соединение согласно изобретению выбрано из соединений 1-391, изображенных в таблице I или II, таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений.

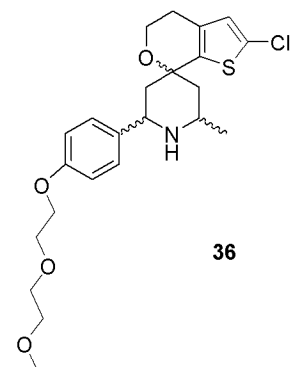
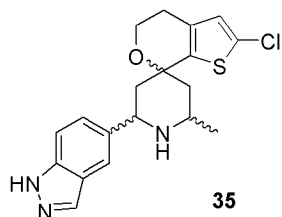
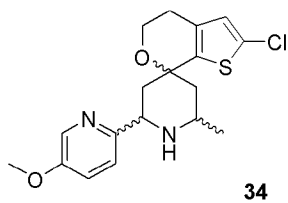
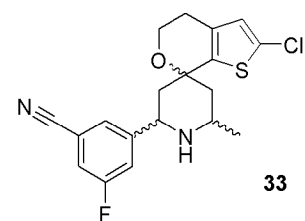
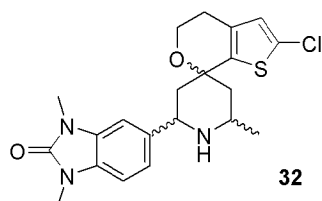
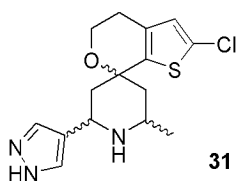
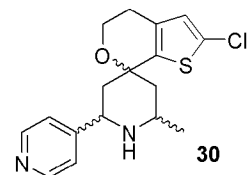
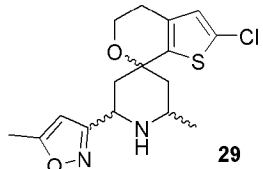
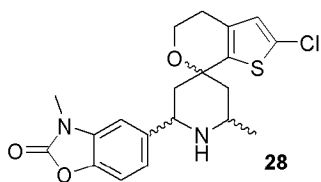
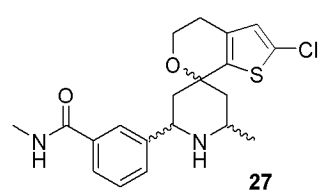
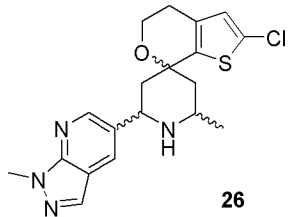
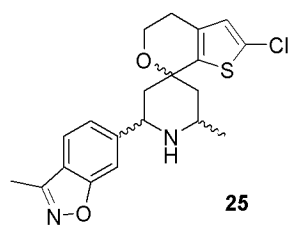
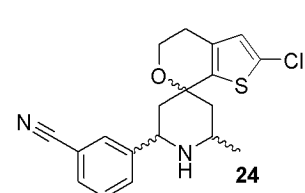
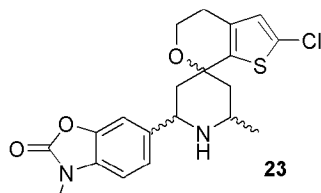
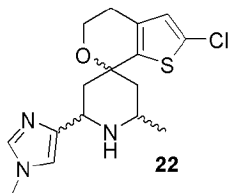
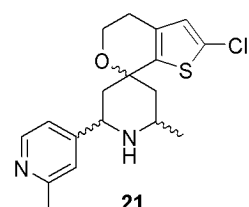
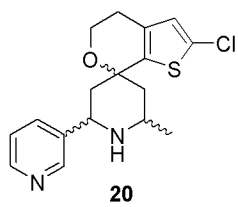
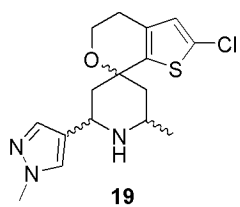
[00160] В определенных вариантах реализации по меньшей мере одно соединение согласно изобретению выбрано из соединений, изображенных в таблице III, таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. Волнистая линия в соединении в таблице III (т.е. ) изображает связь между двумя атомами и указывает на положение со смешанной стереохимией для совокупности молекул, такой как рацемическая смесь, цис-/транс-изомеры или (E)-/(Z)-

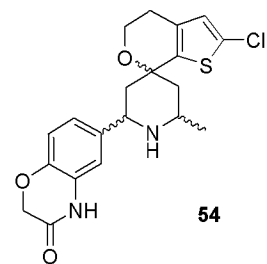
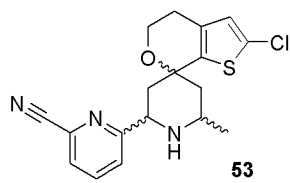
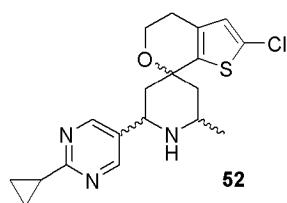
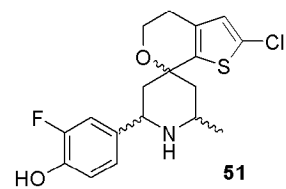
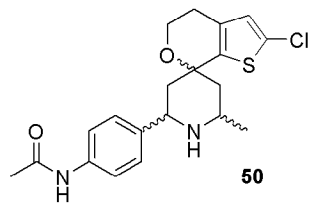
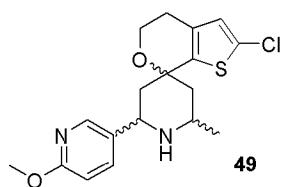
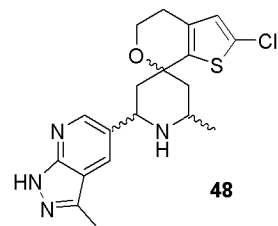
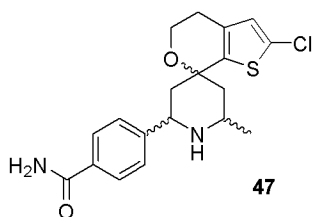
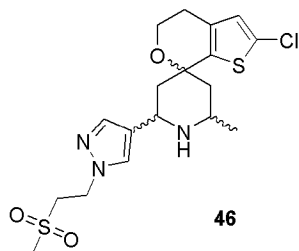
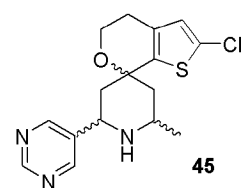
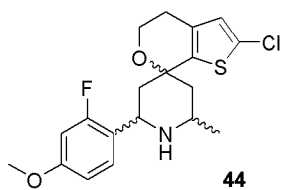
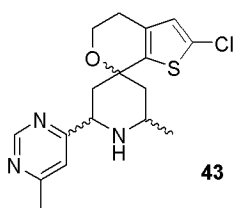
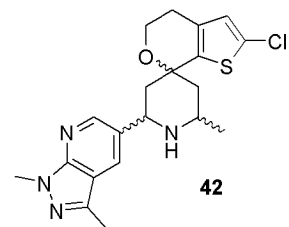
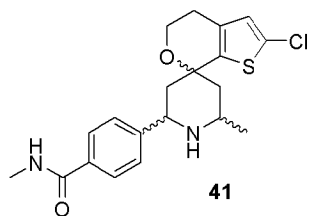
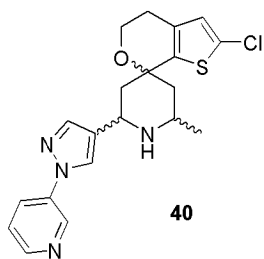
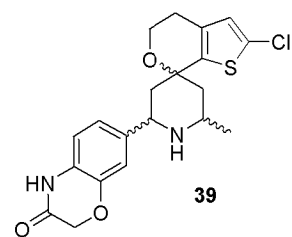
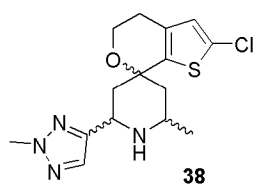
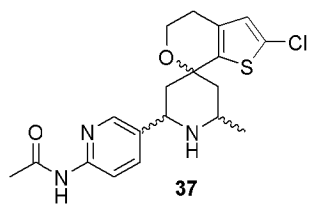
изомеры. Звездочка рядом с атомом (например, ) в соединении в таблице III

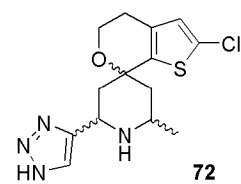
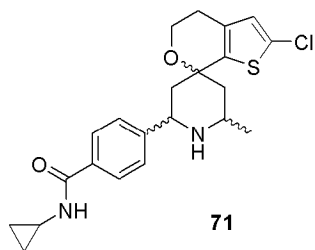
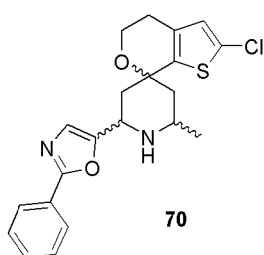
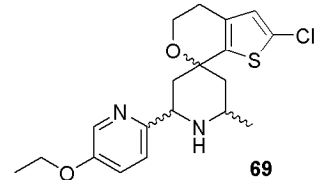
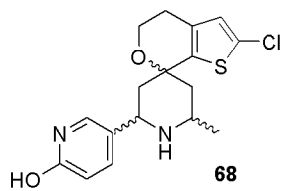
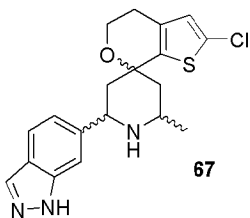
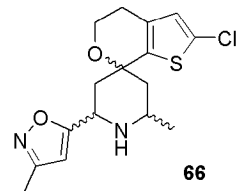
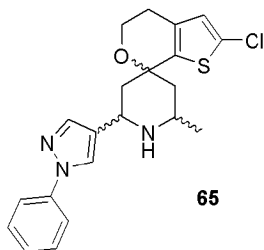
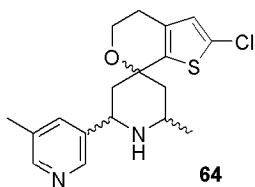
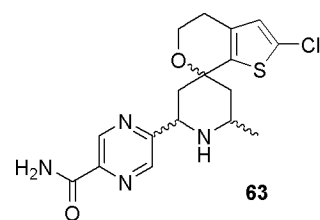
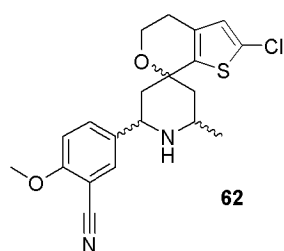
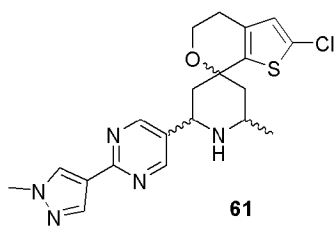
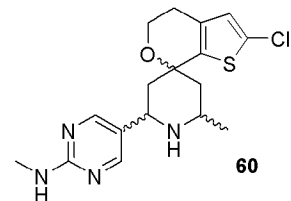
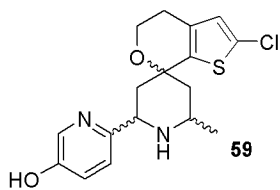
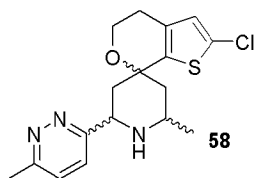
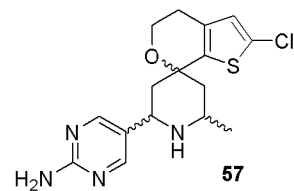
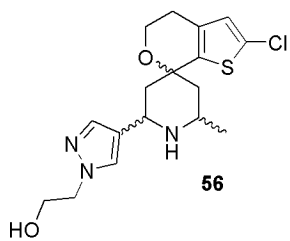
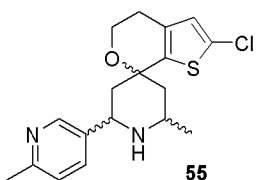
указывает на хиральное положение в молекуле.

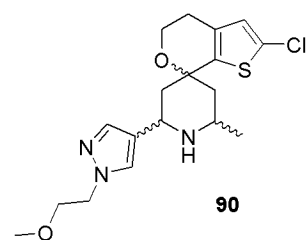
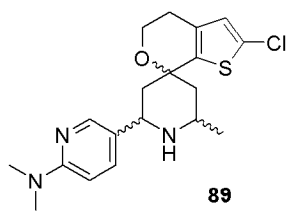
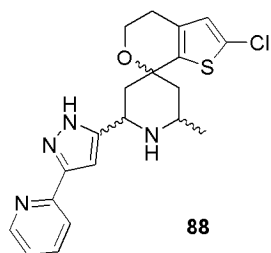
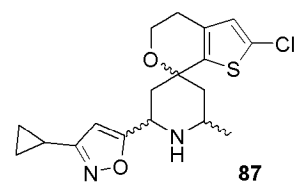
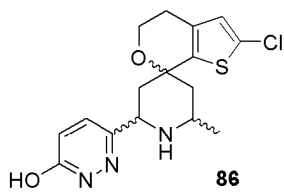
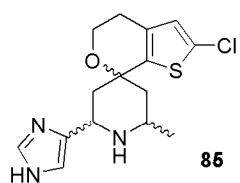
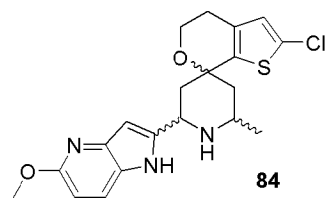
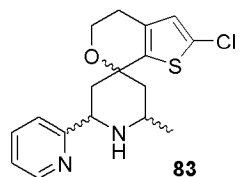
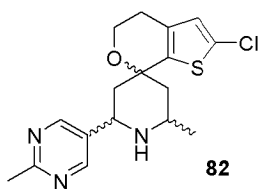
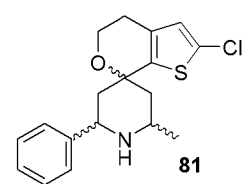
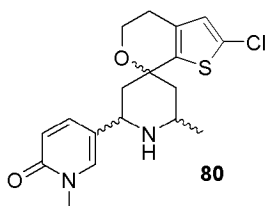
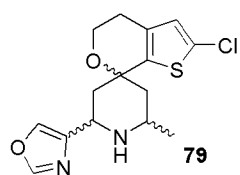
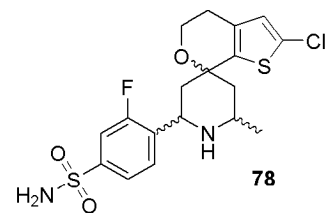
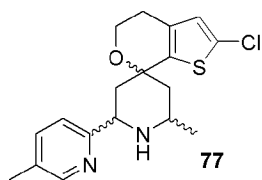
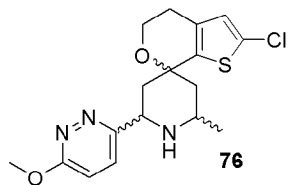
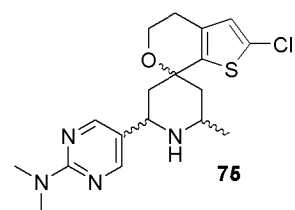
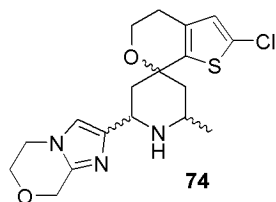
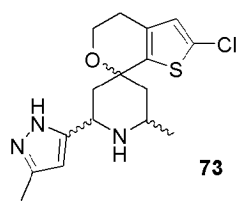
Таблица I. Соединения 1-220

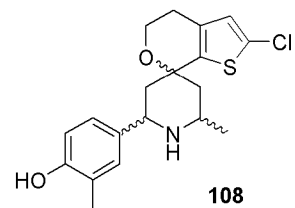
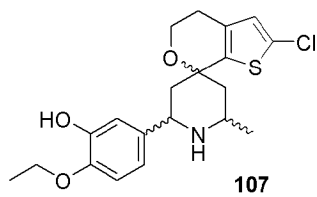
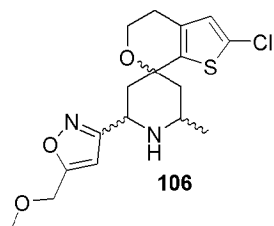
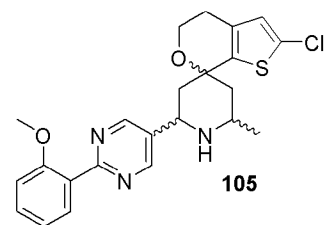
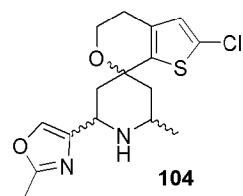
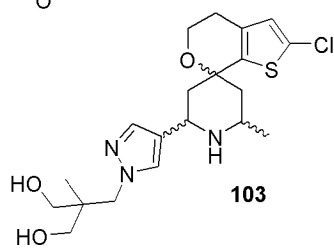
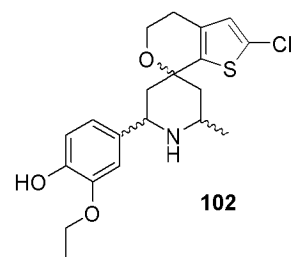
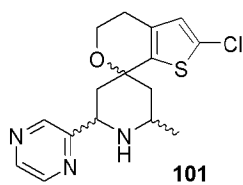
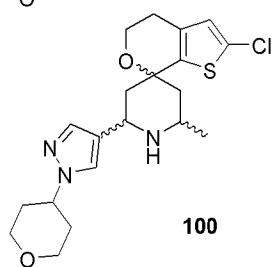
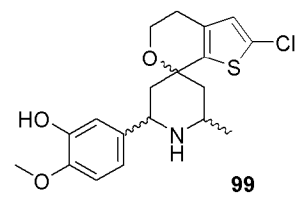
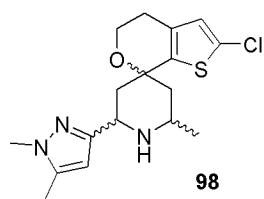
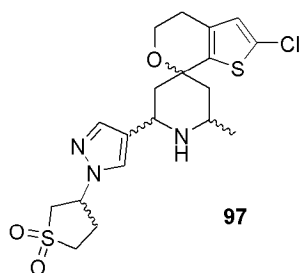
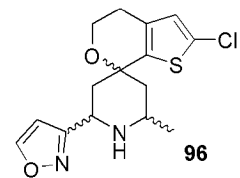
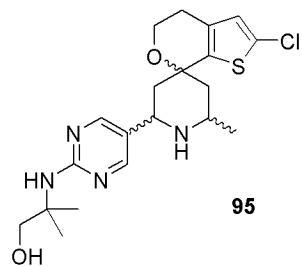
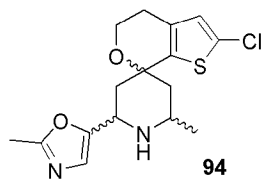
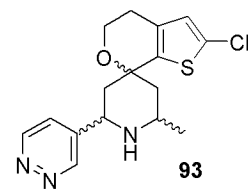
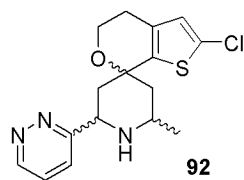
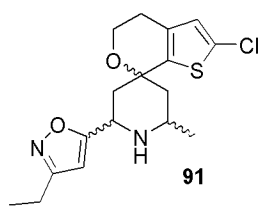


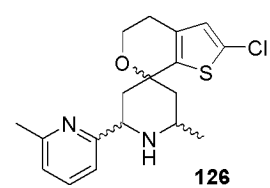
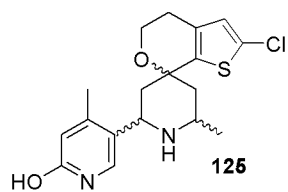
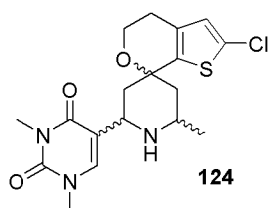
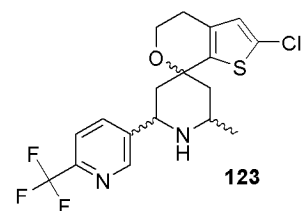
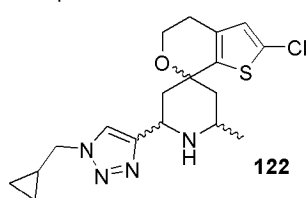
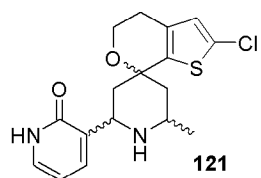
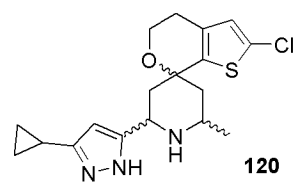
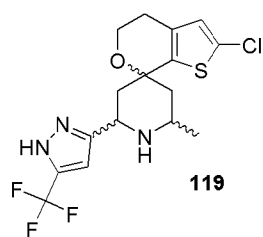
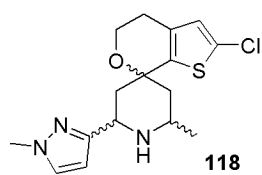
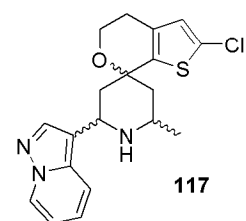
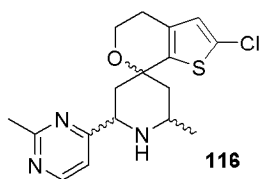
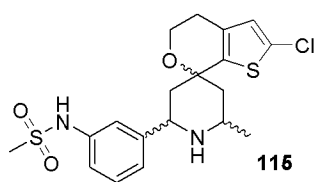
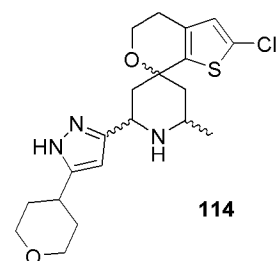
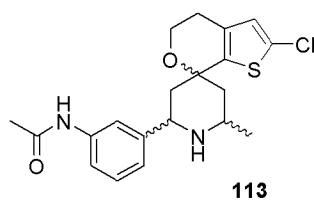
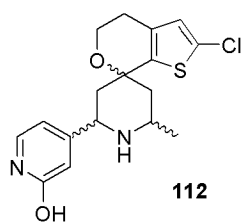
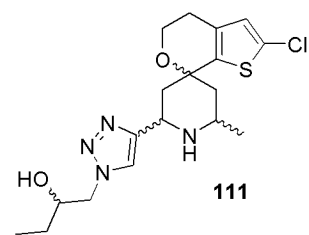
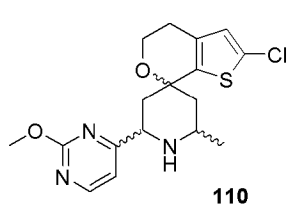
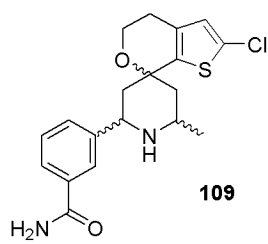


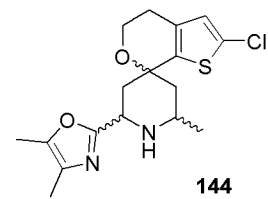
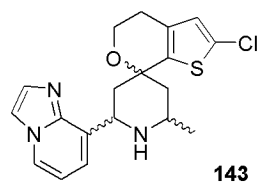
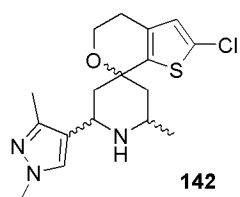
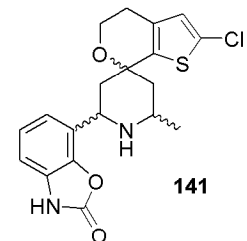
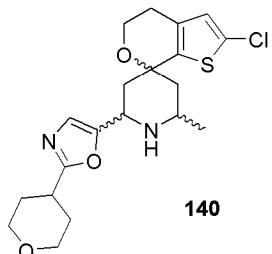
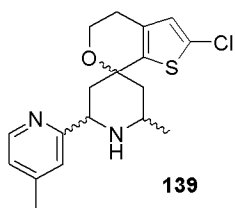
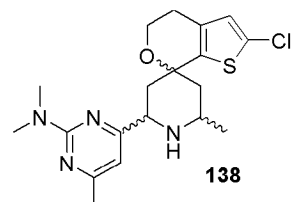
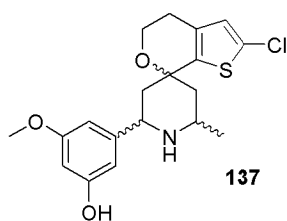
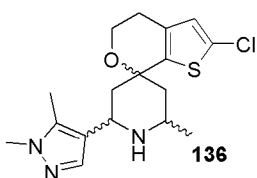
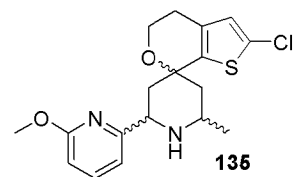
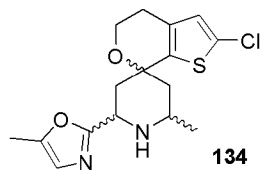
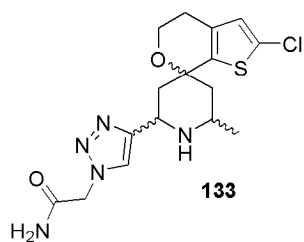
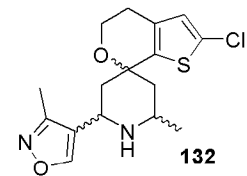
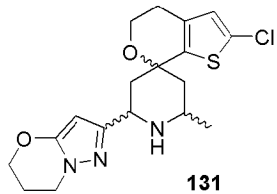
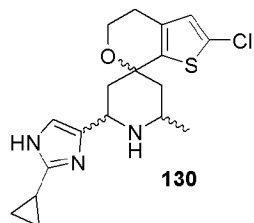
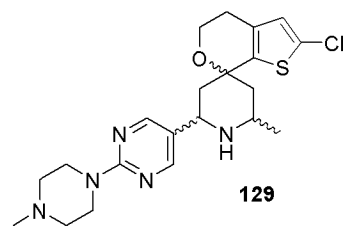
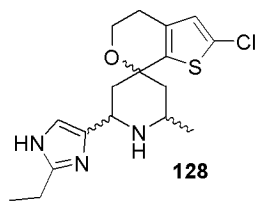
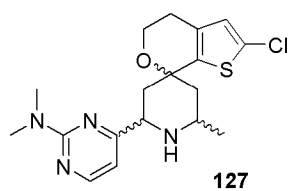


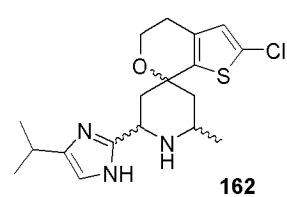
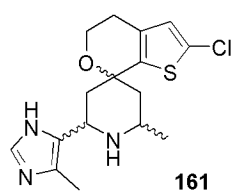
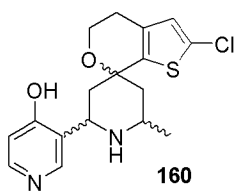
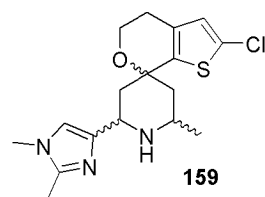
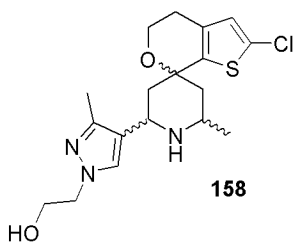
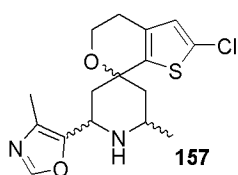
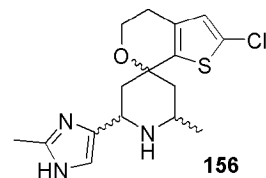
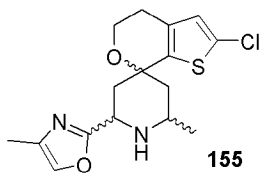
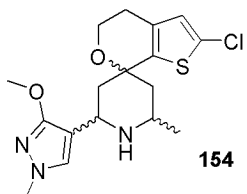
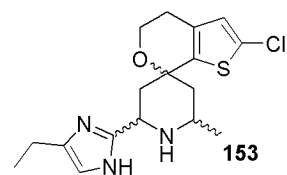
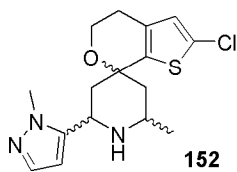
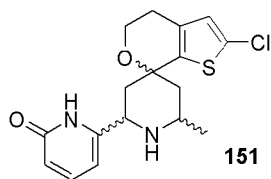
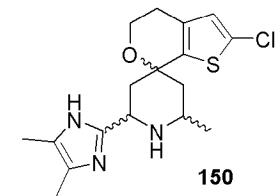
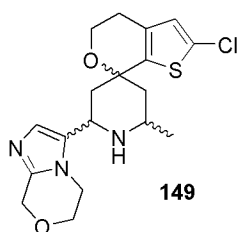
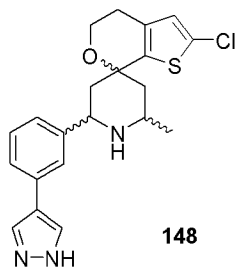
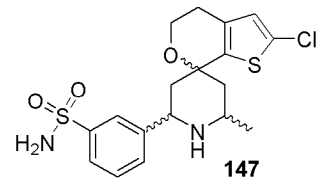
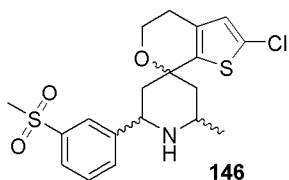
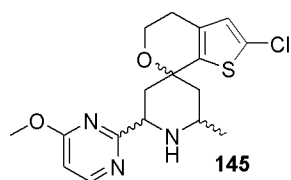


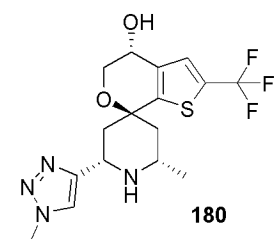
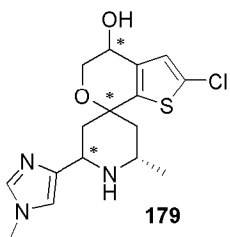
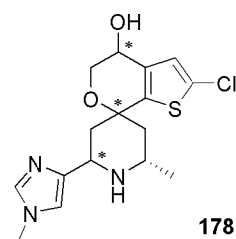
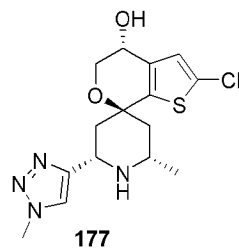
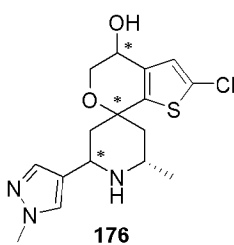
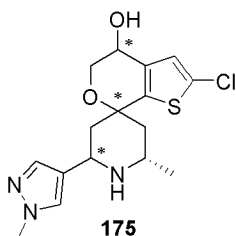
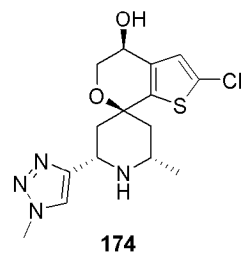
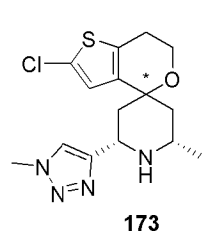
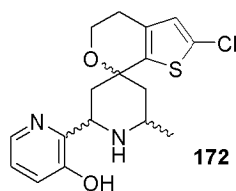
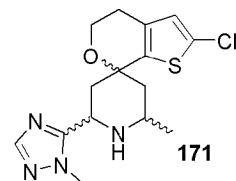
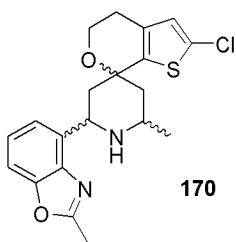
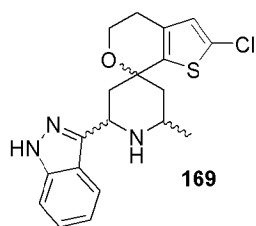
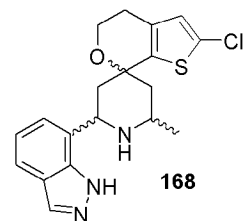
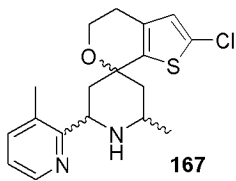
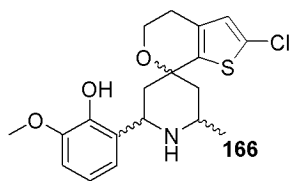
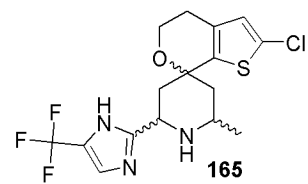
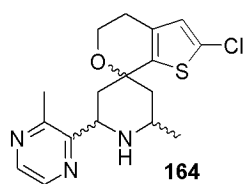
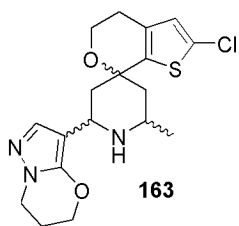


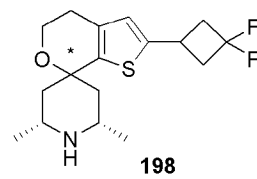
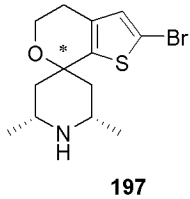
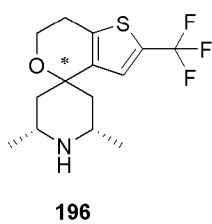
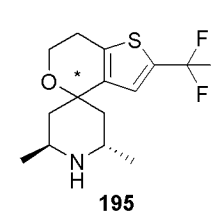
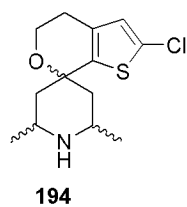
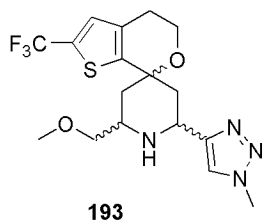
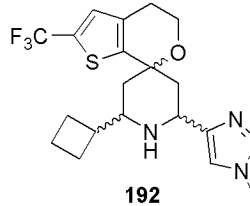
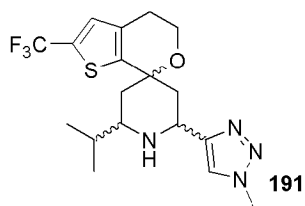
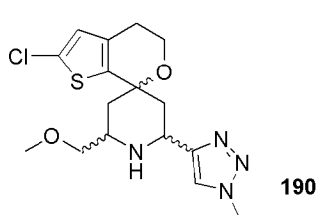
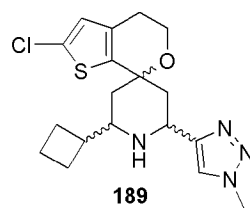
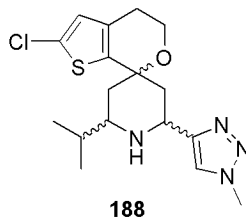
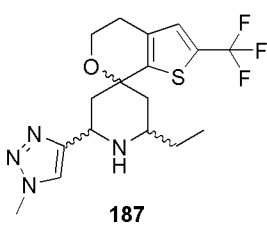
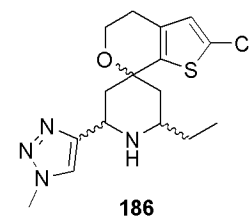
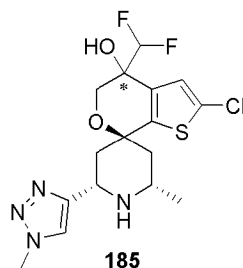
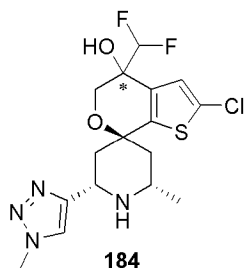
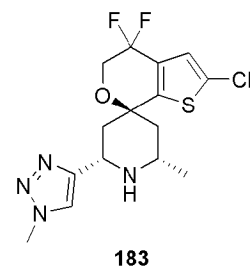
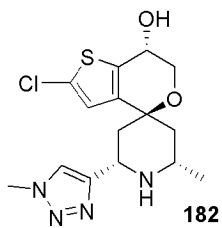
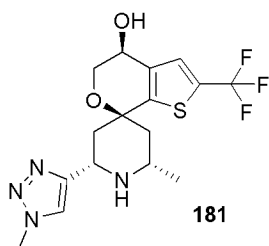












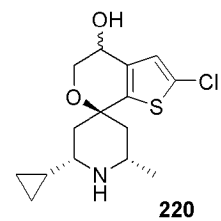
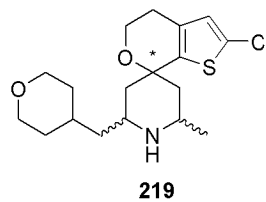
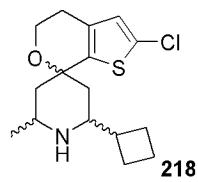
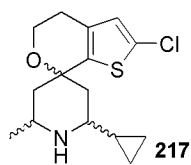
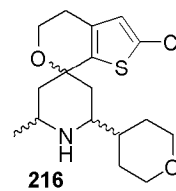
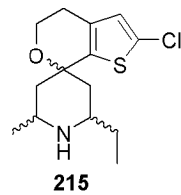
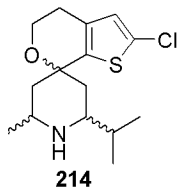
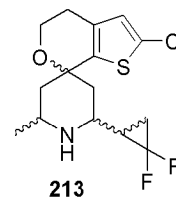
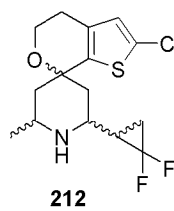
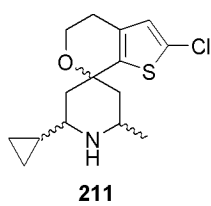
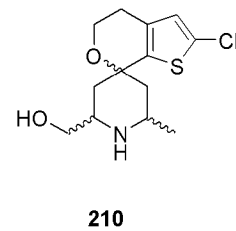
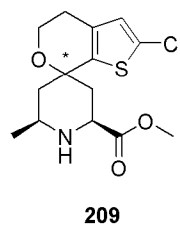
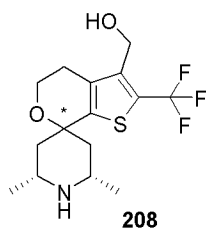
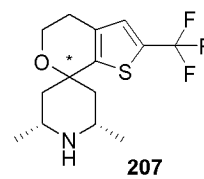
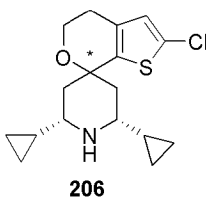
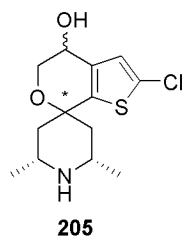
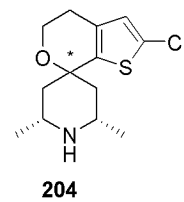
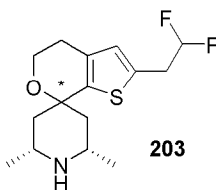
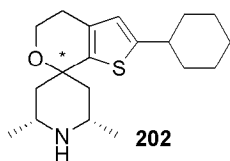
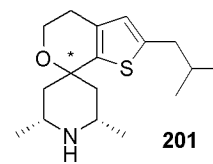
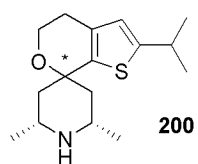
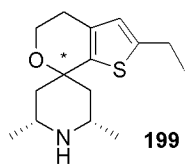
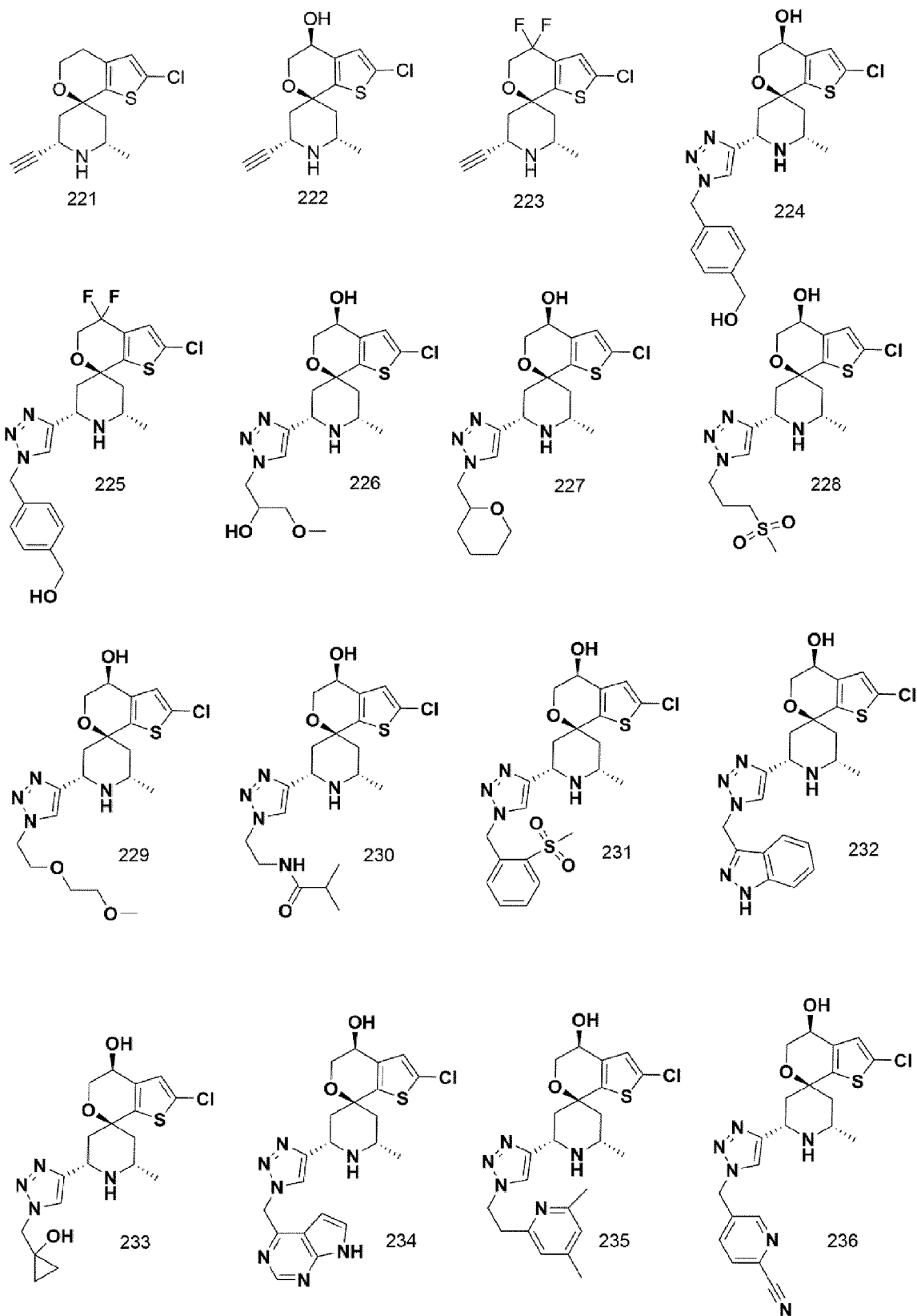
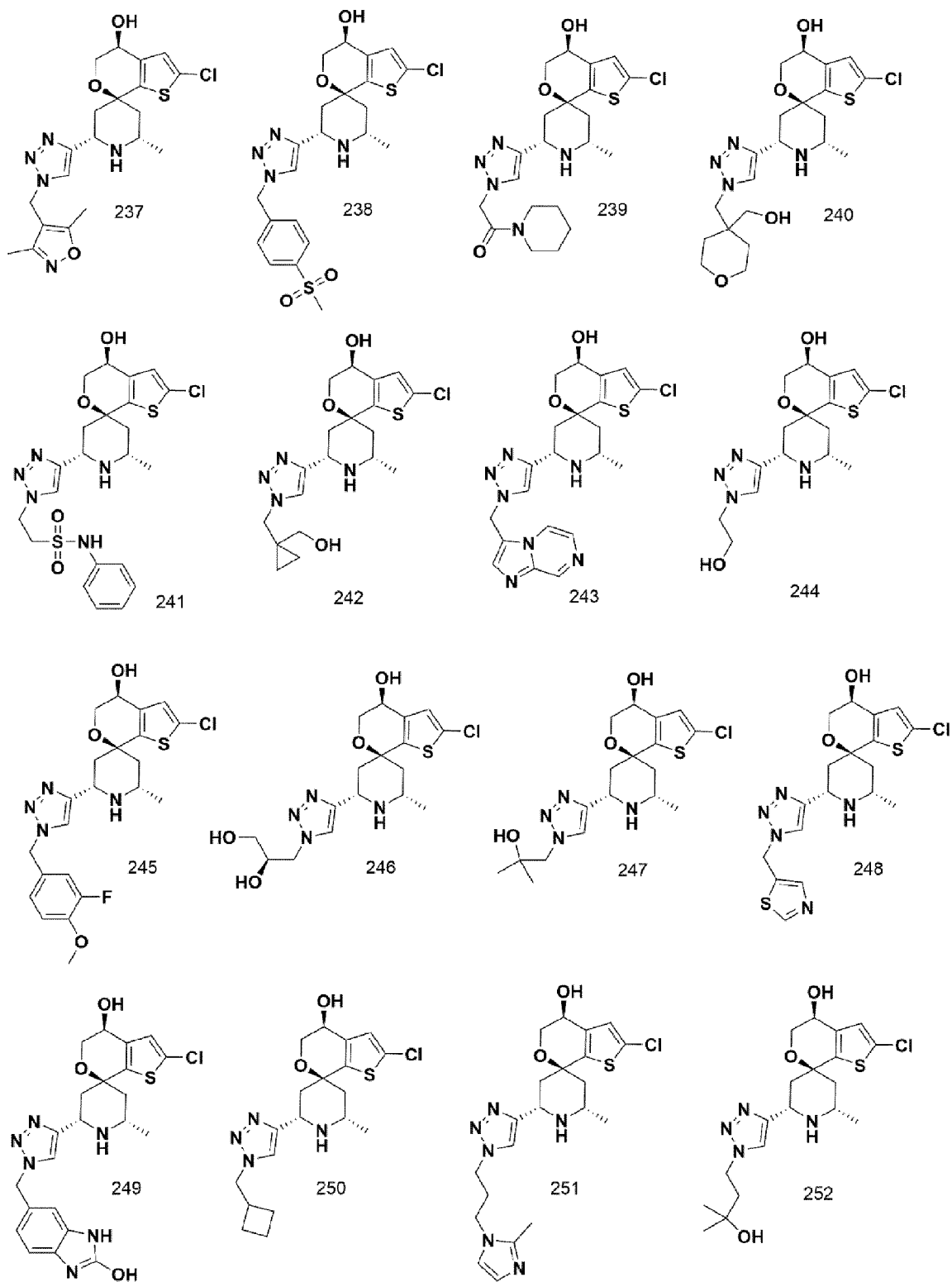
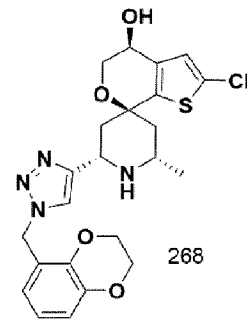
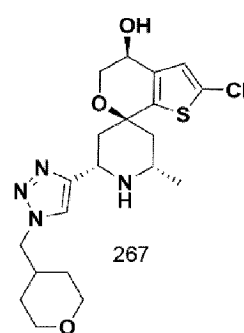
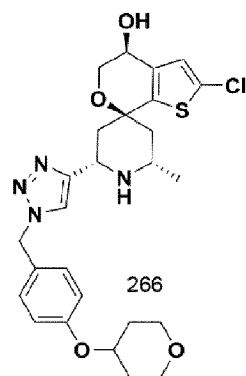
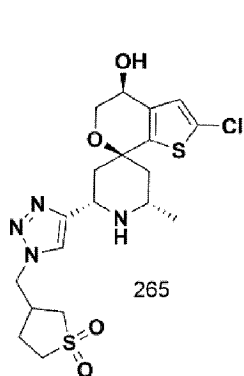
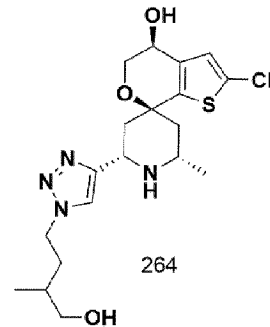
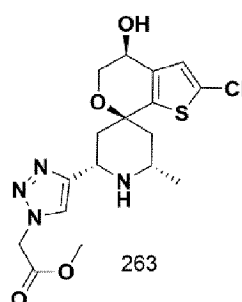
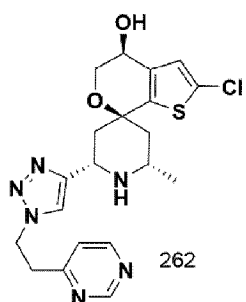
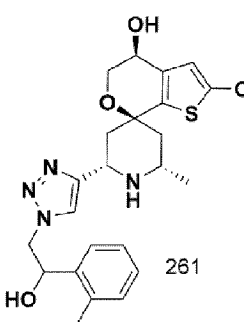
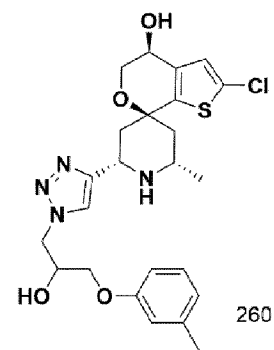
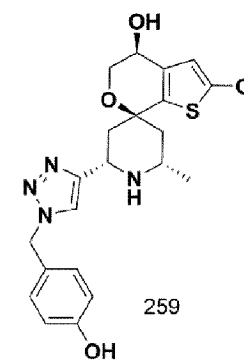
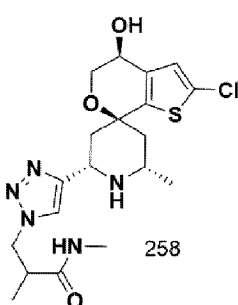
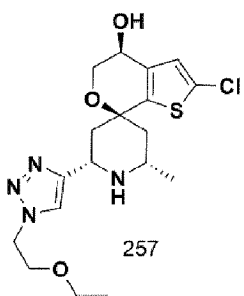
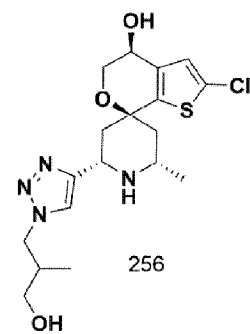
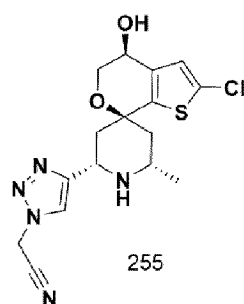
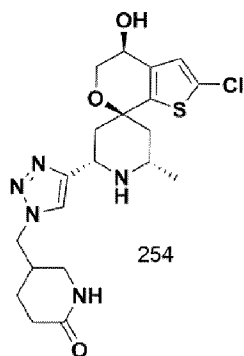
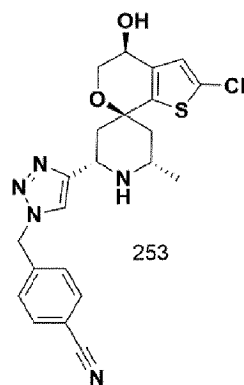
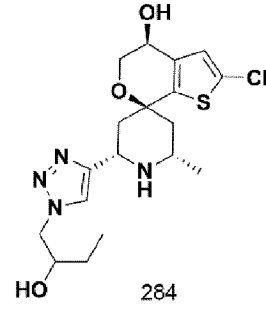
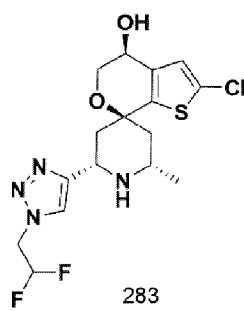
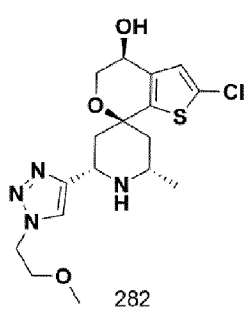
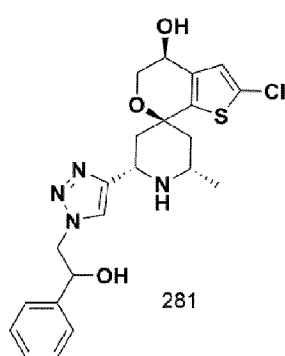
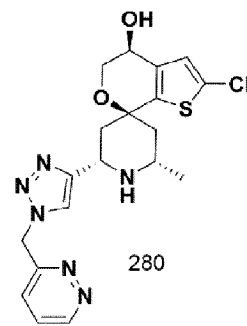
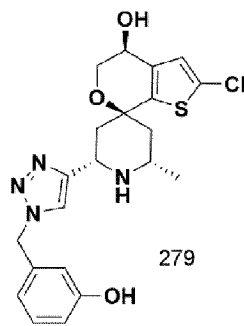
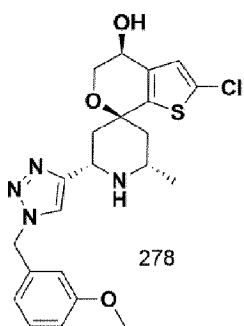
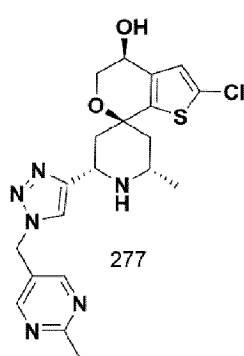
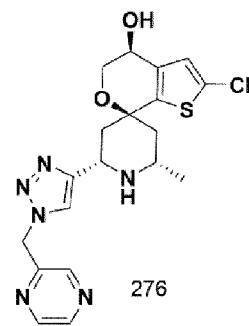
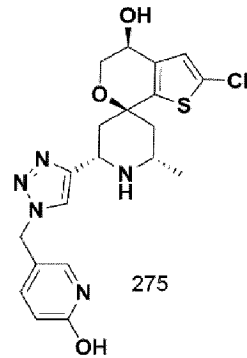
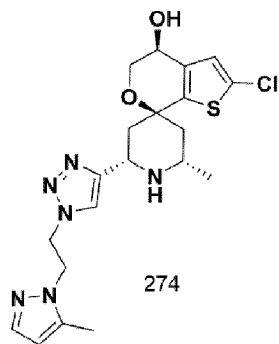
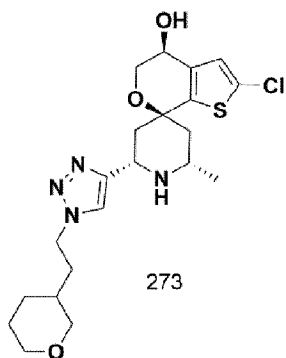
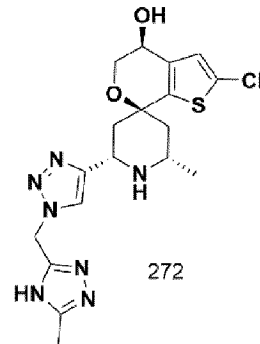
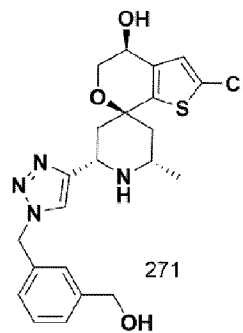
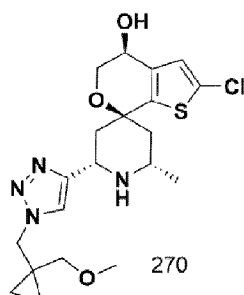
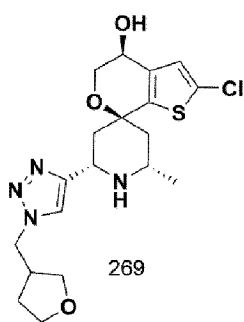


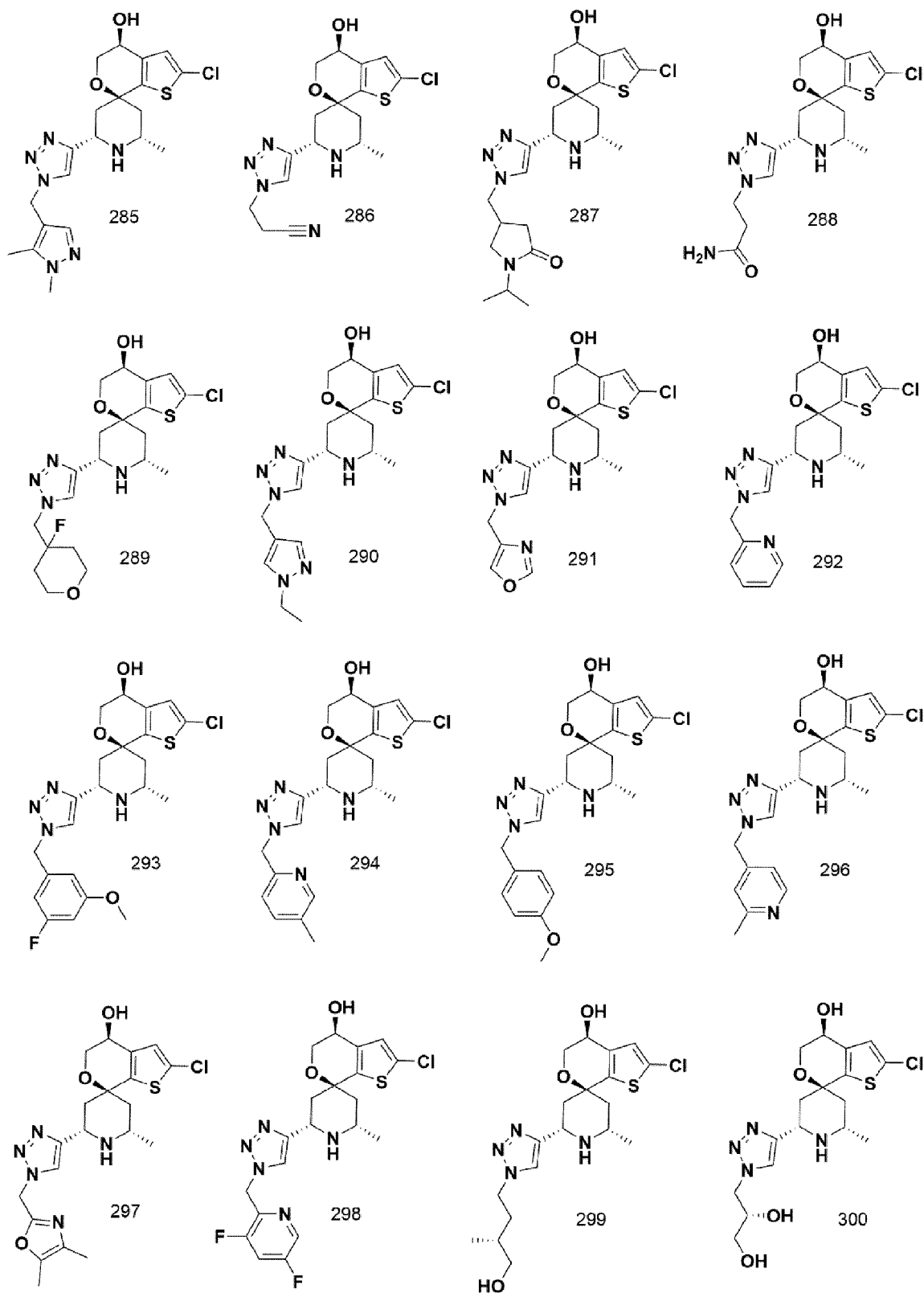
Таблица II. Соединения 221-391

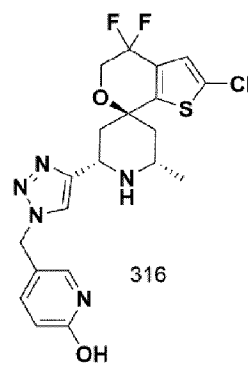
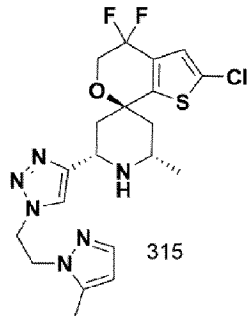
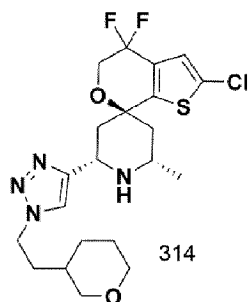
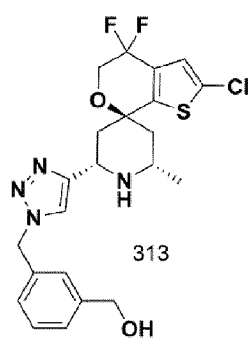
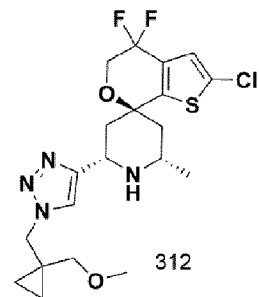
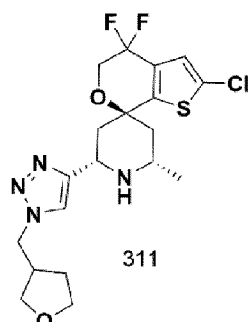
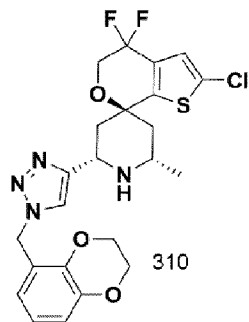
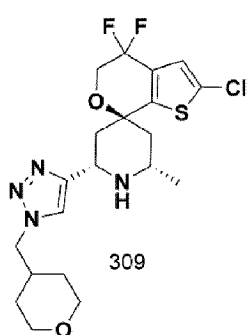
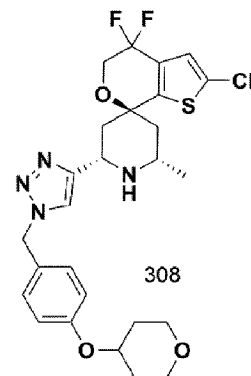
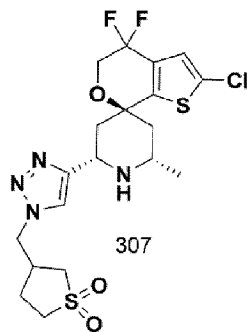
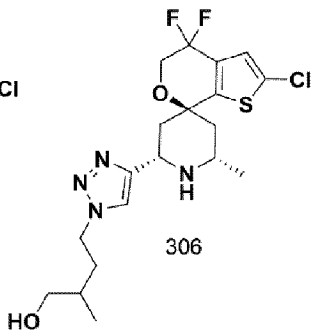
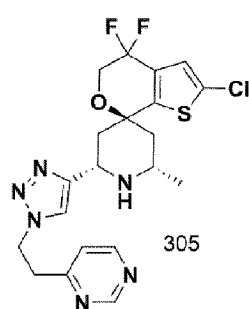
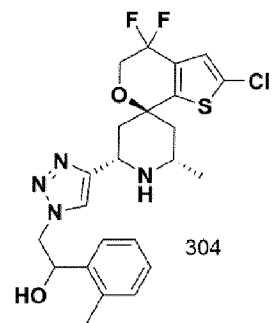
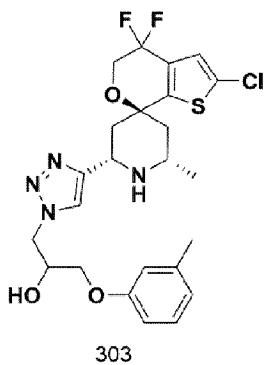
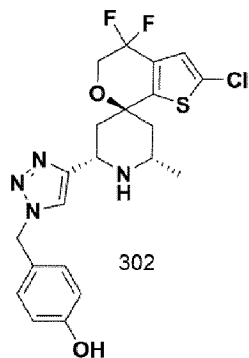
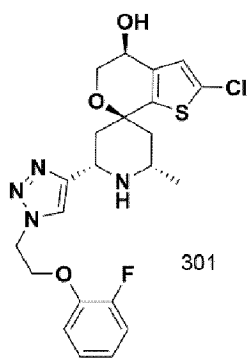


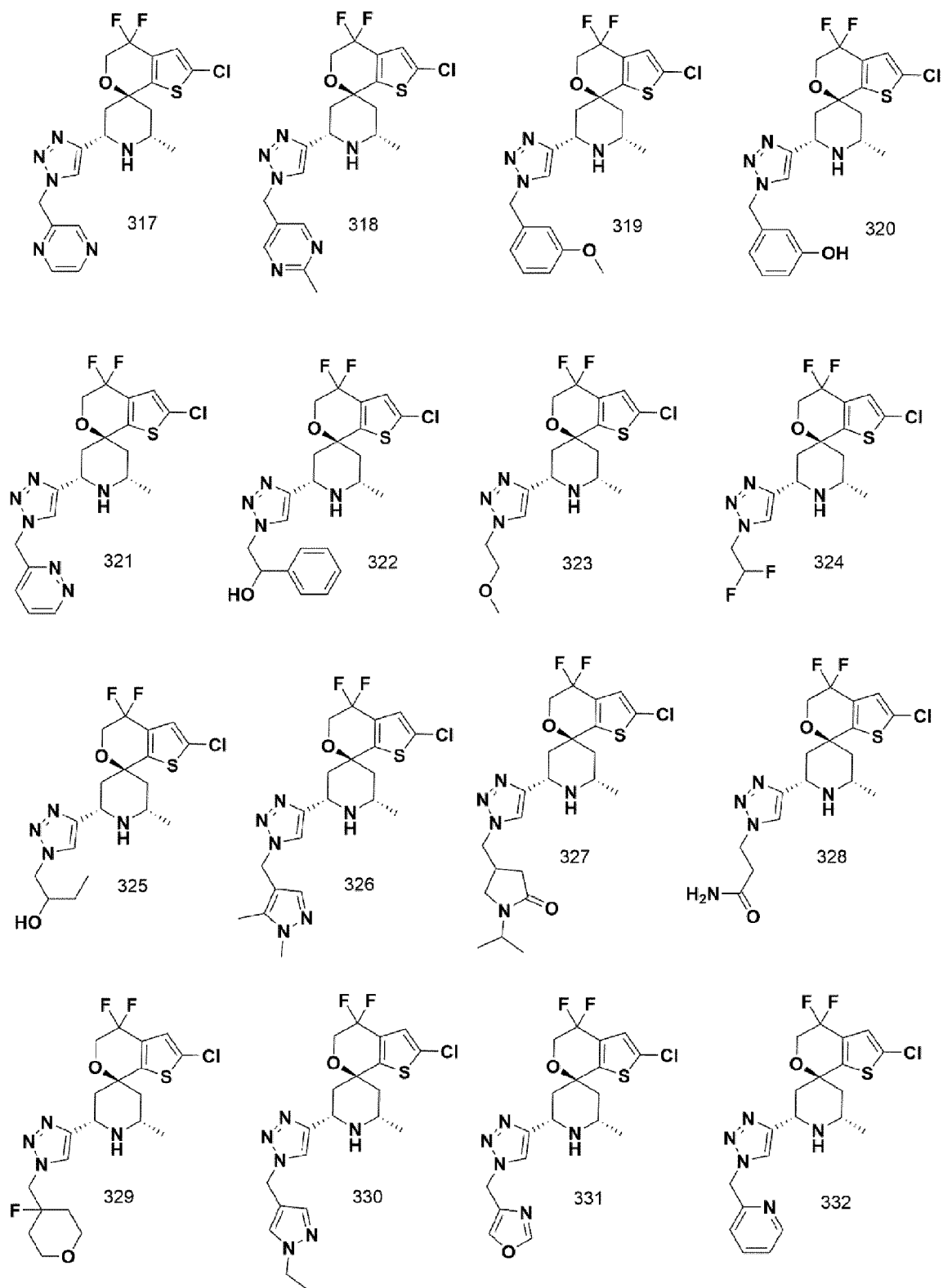


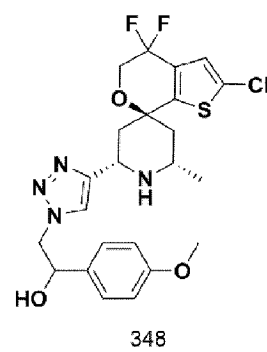
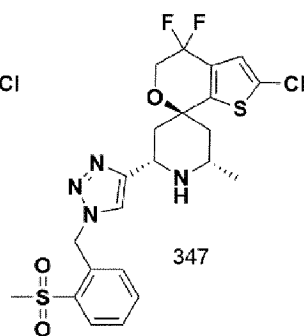
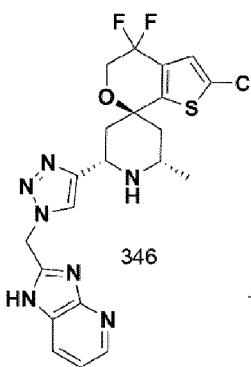
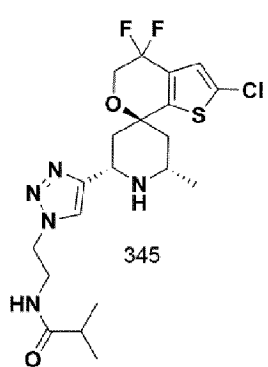
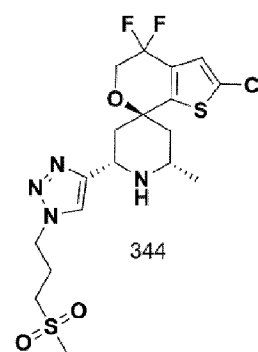
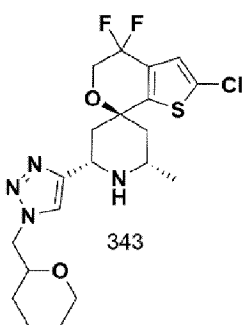
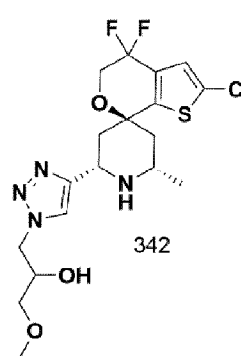
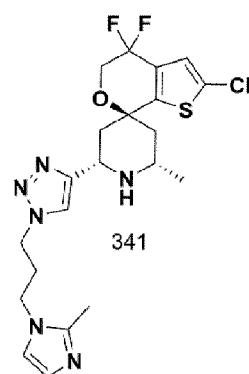
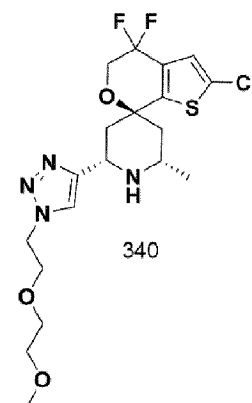
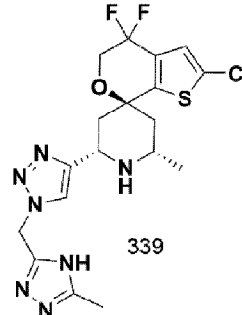
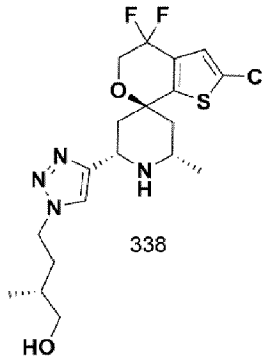
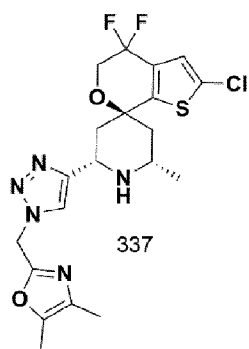
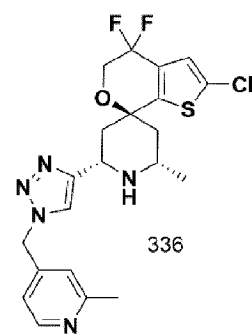
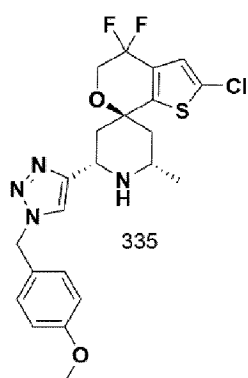
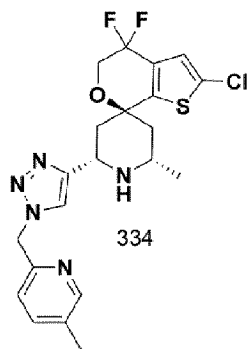
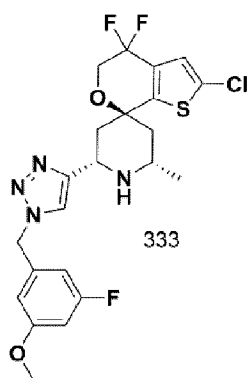


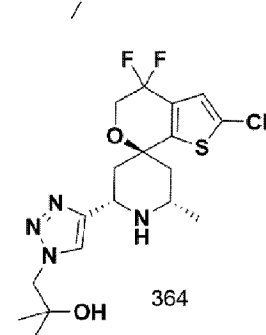
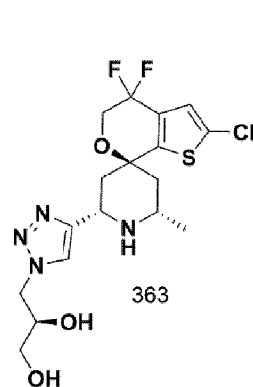
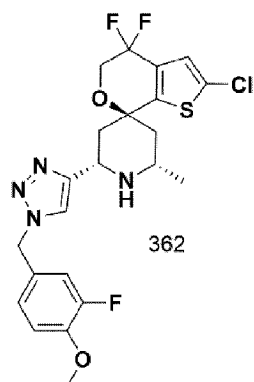
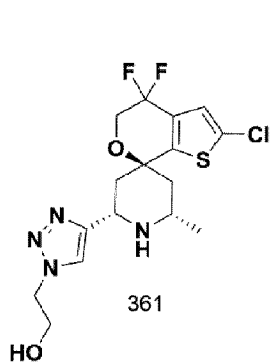
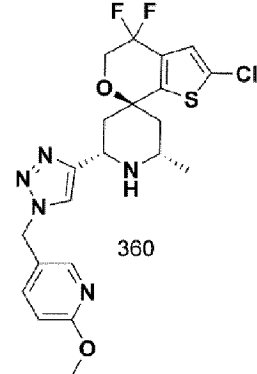
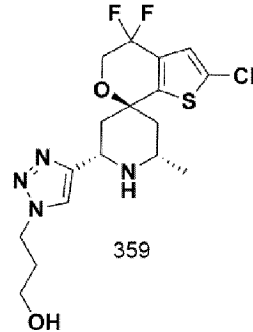
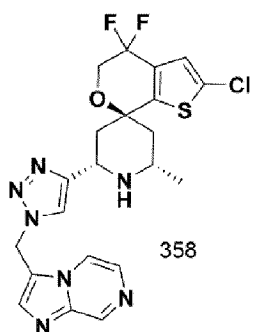
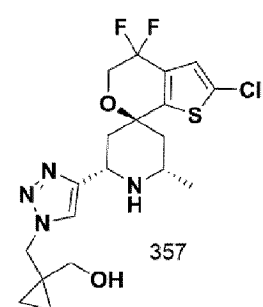
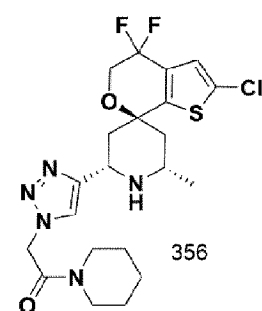
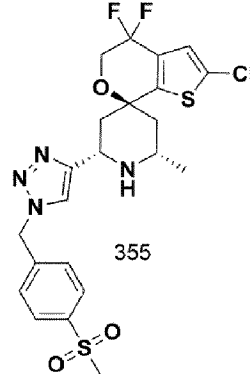
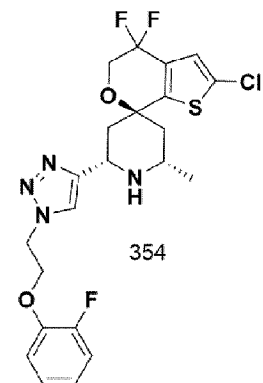
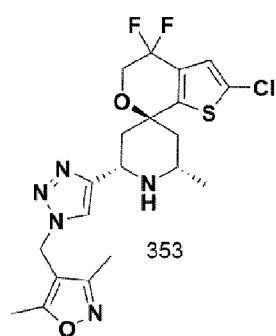
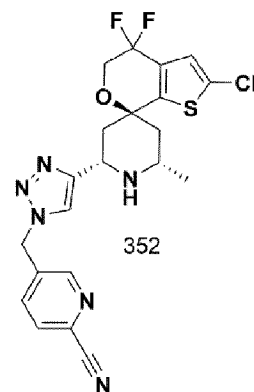
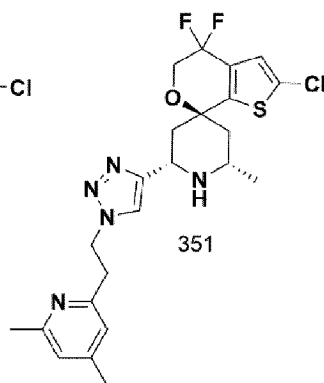
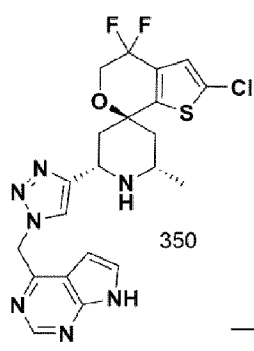
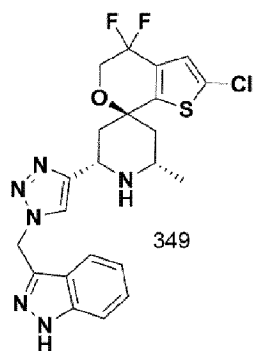


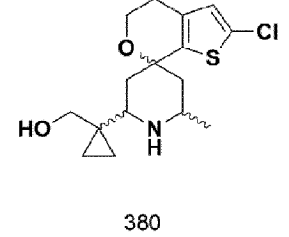
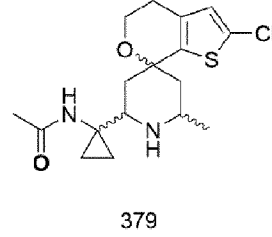
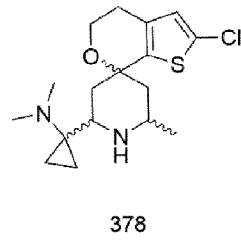
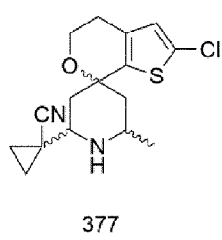
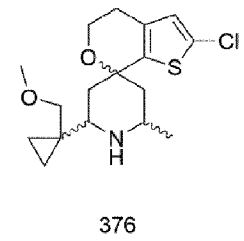
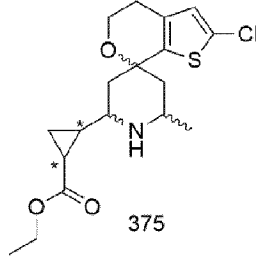
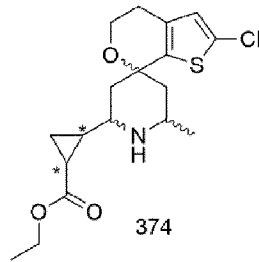
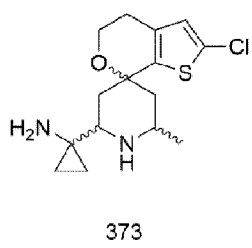
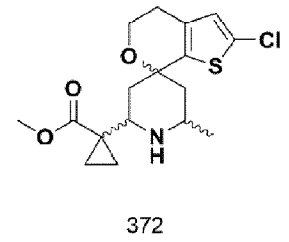
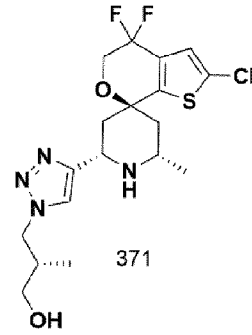
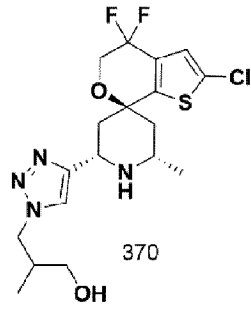
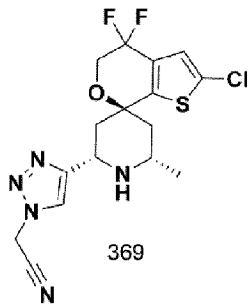
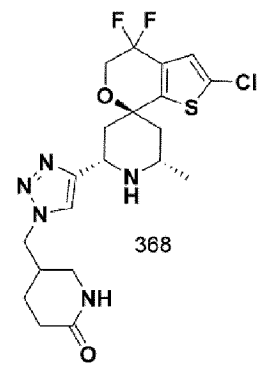
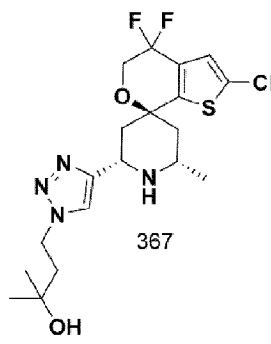
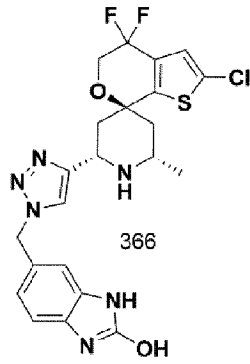
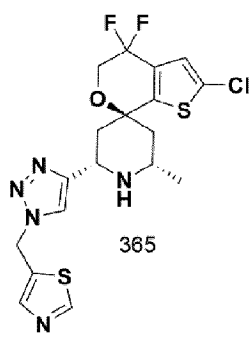












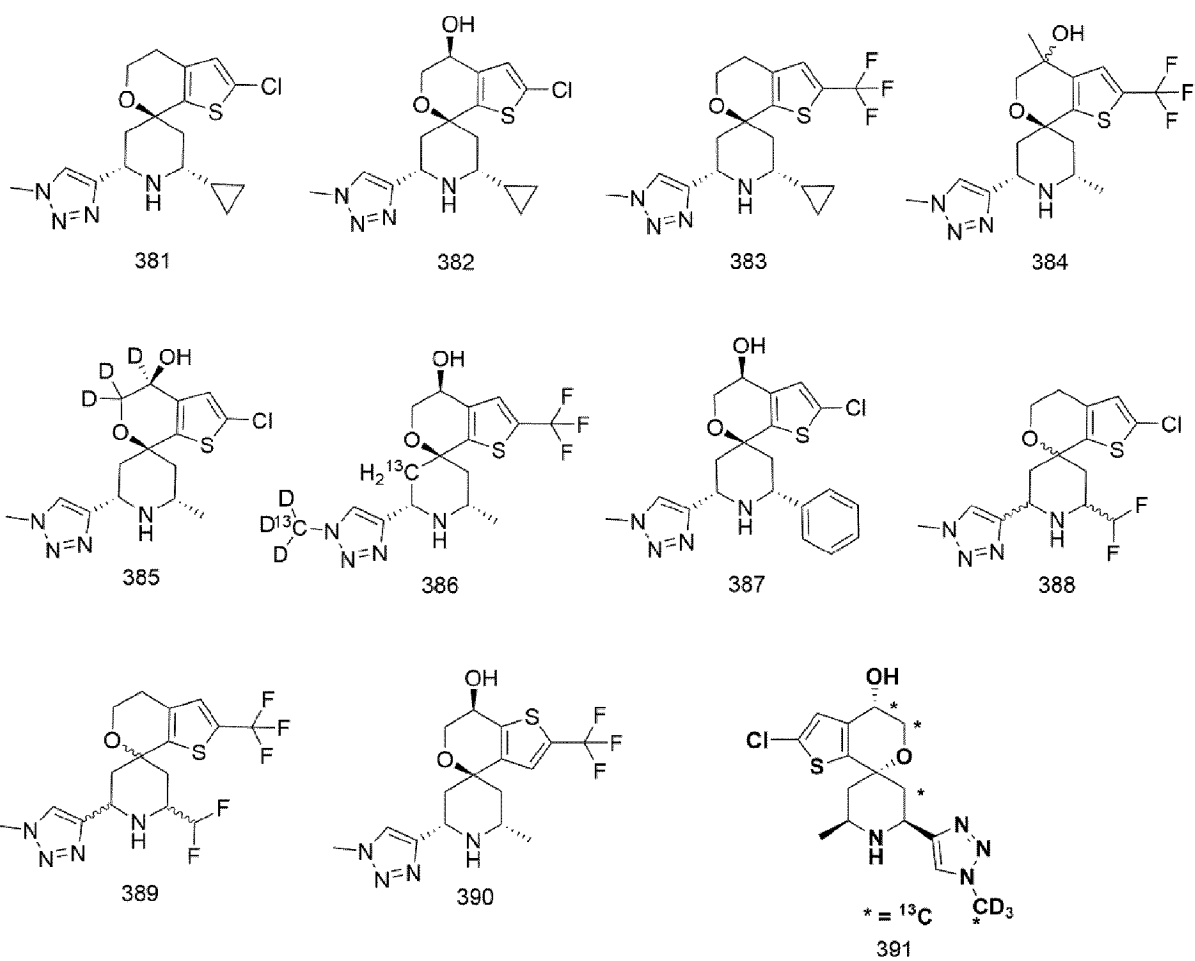
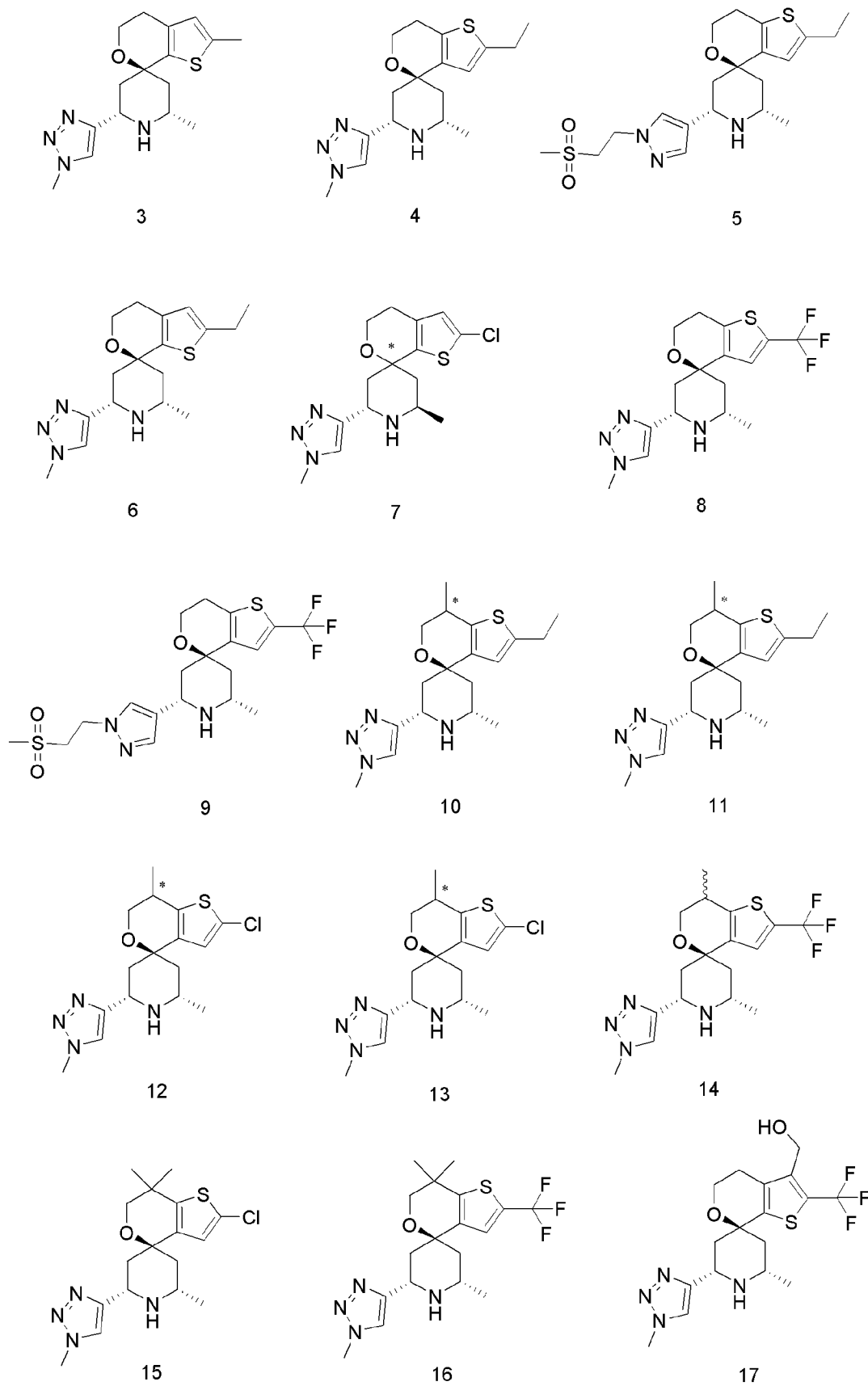
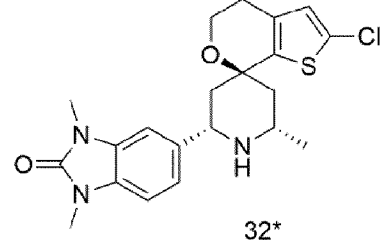
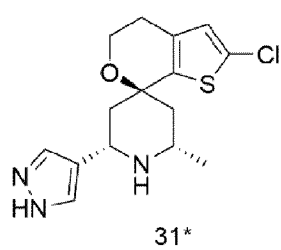
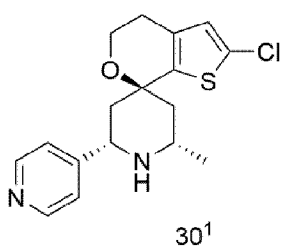
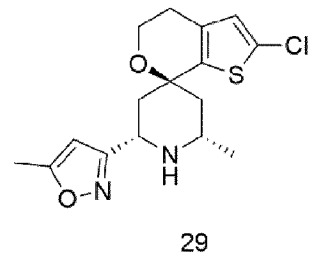
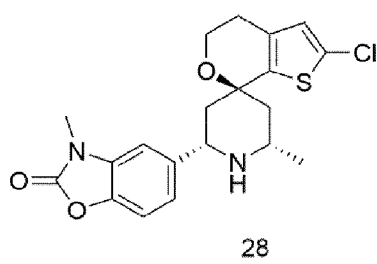
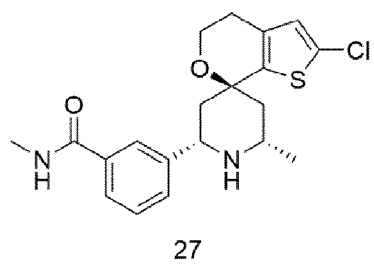
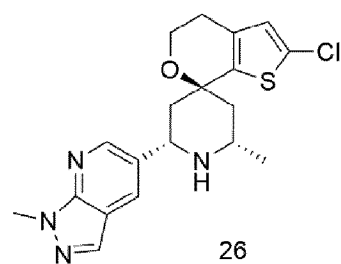
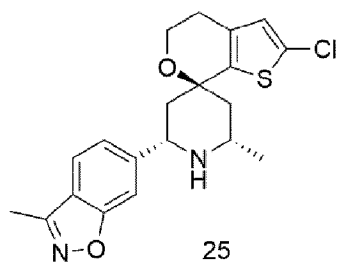
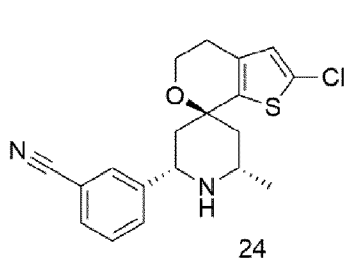
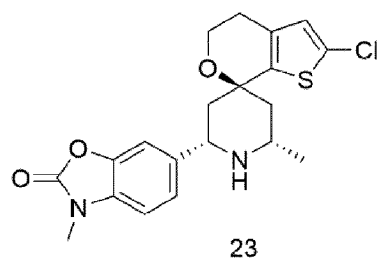
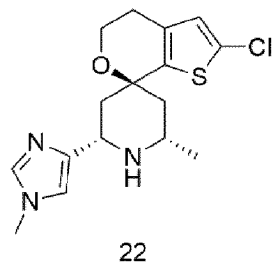
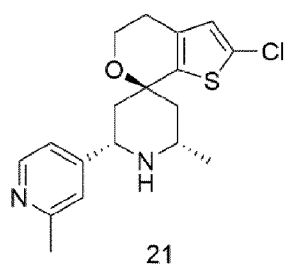
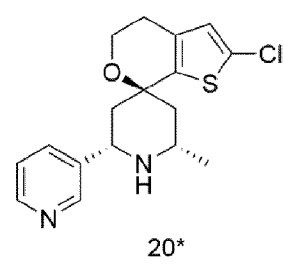
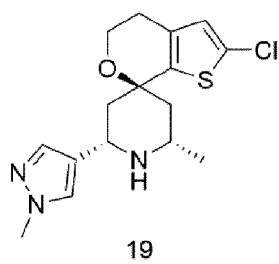
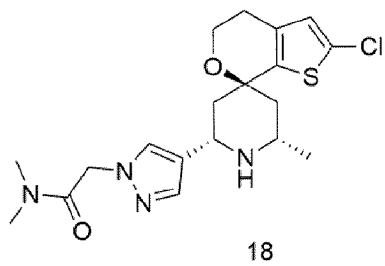
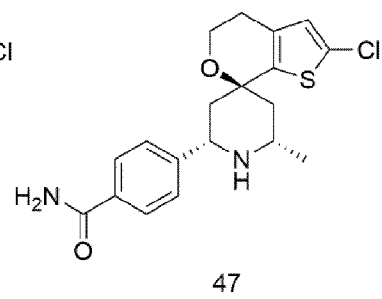
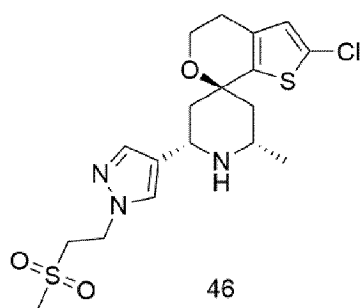
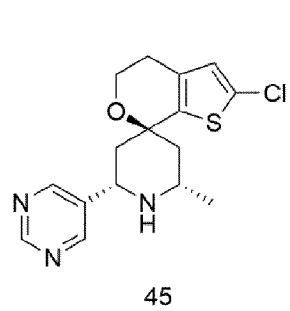
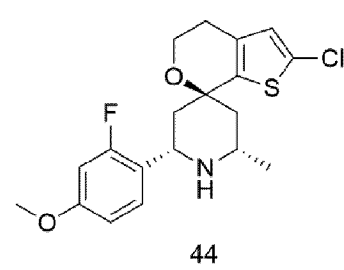
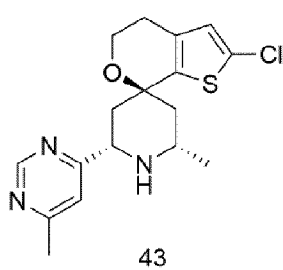
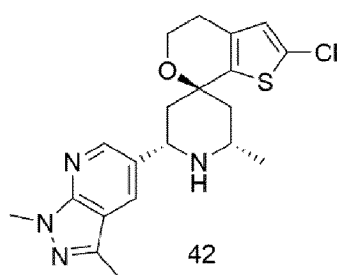
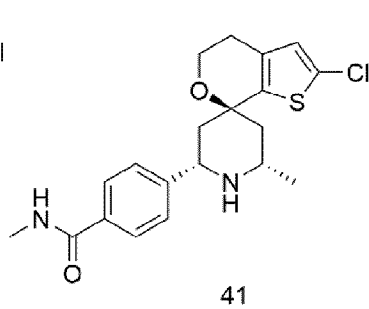
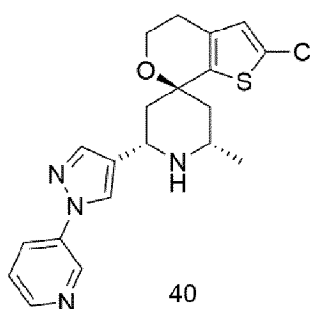
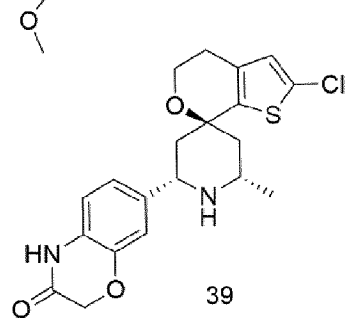
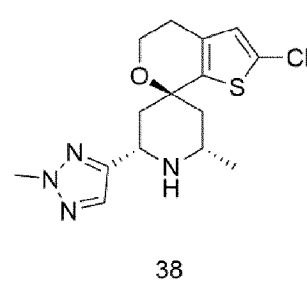
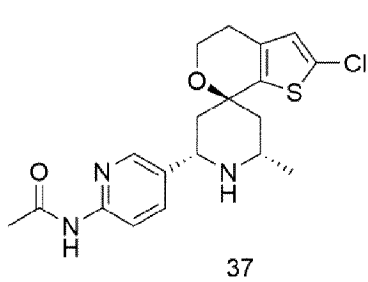
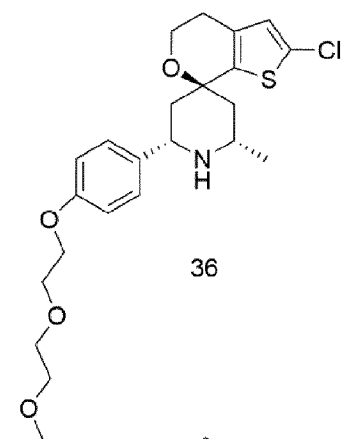
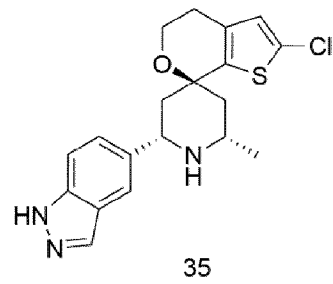
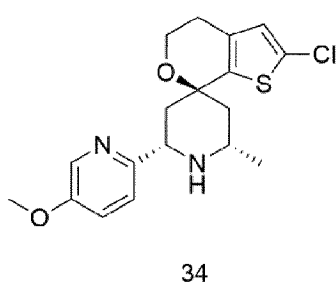
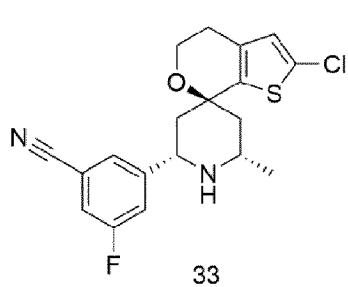
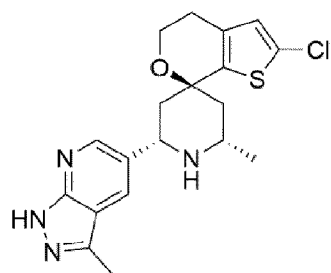


Таблица III. Предполагаемая стереохимия определенных соединений, приведенных в таблице I и таблице II

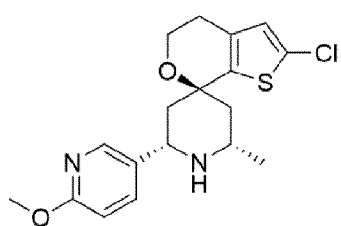




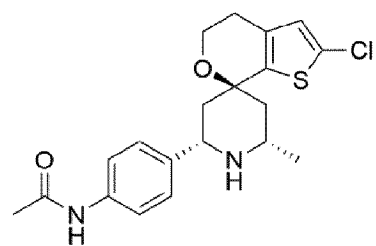




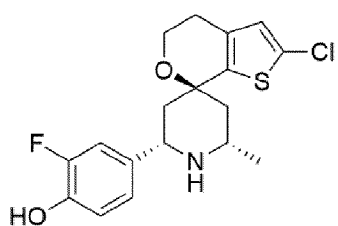
48



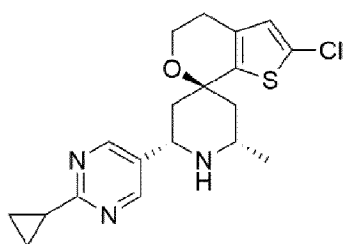
49



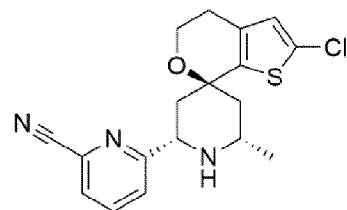
50



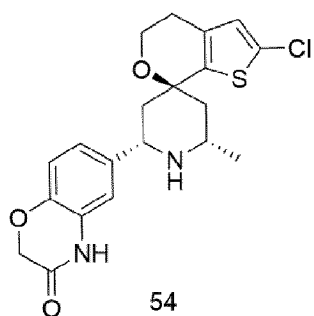
51



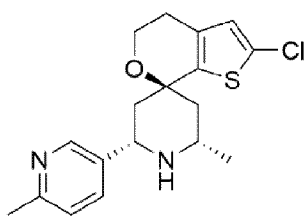
52



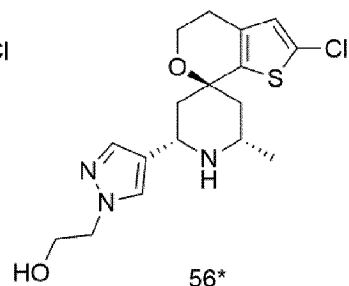
53



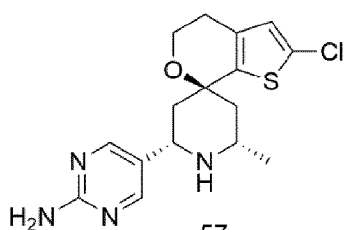
54



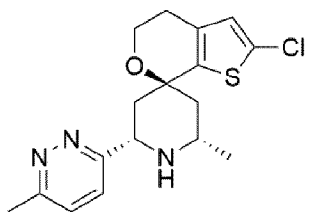
55*



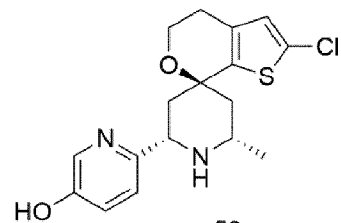
56*



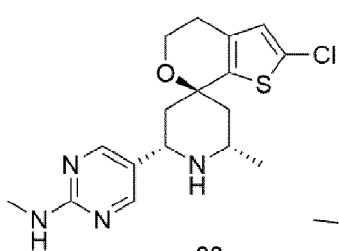
57



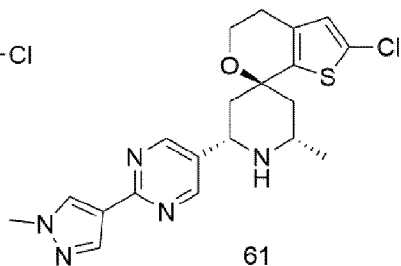
58



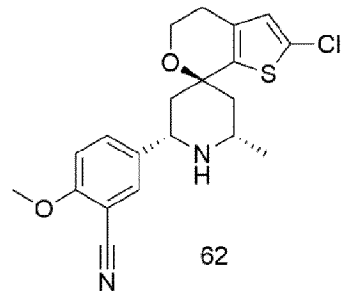
59



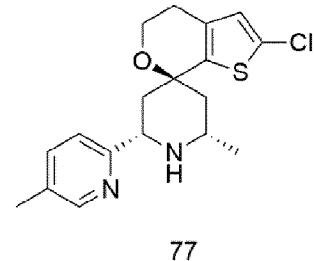
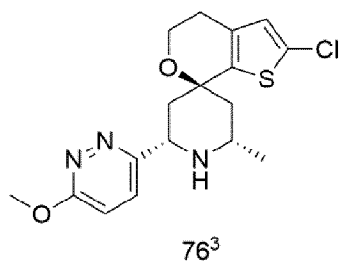
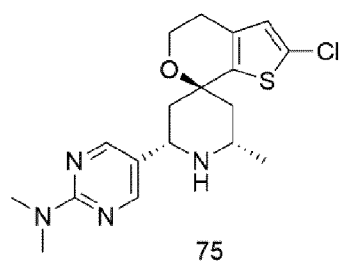
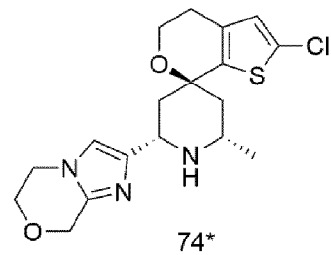
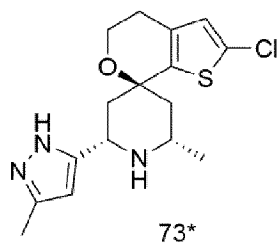
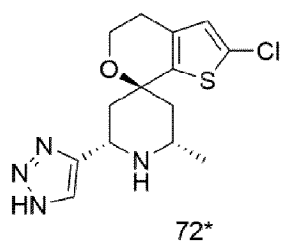
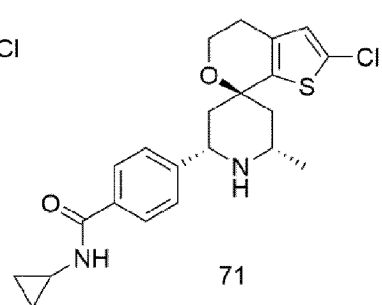
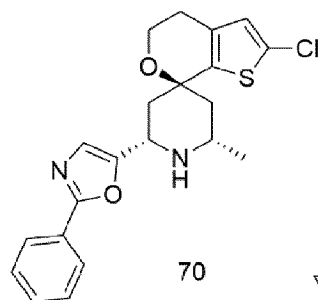
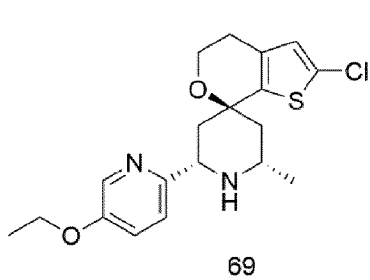
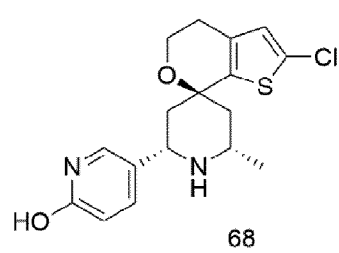
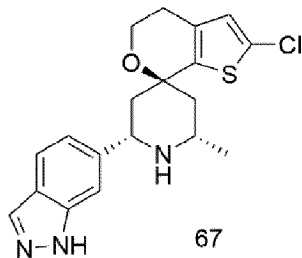
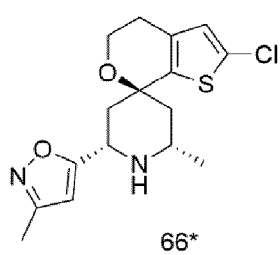
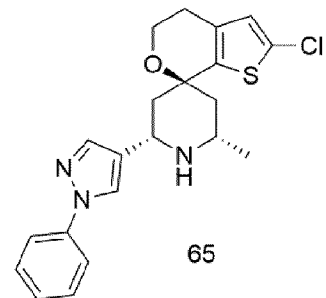
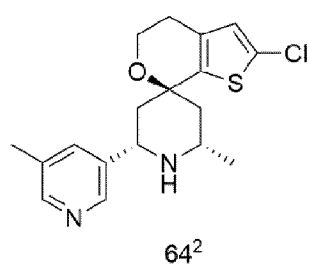
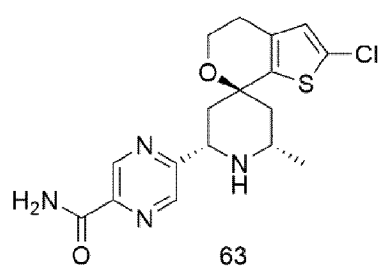
60

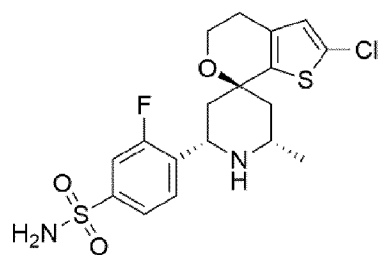


61

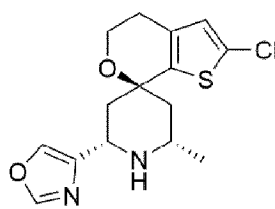
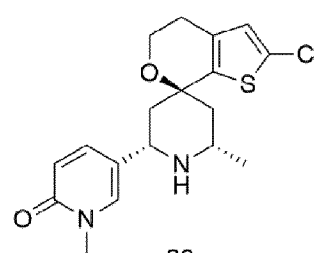


62

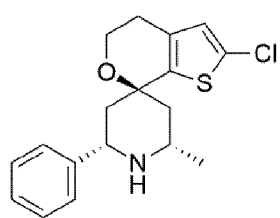




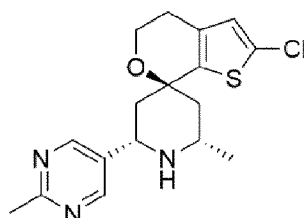
78

79⁴

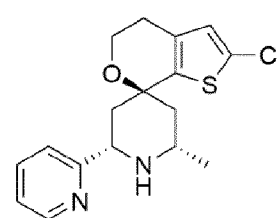
80



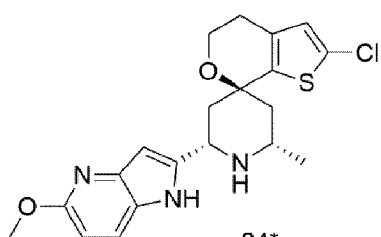
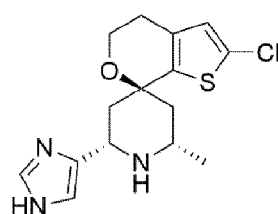
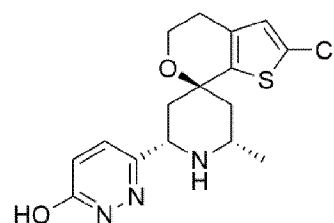
81



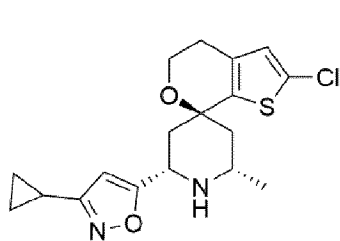
82



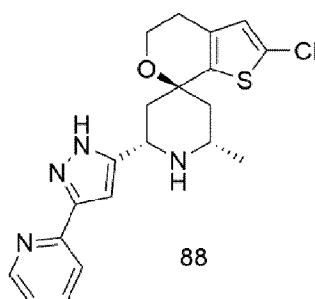
83

84^{*}85^{*}

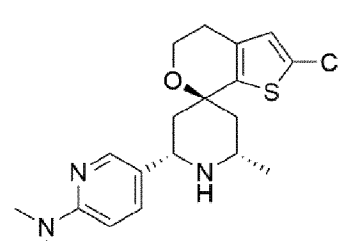
86



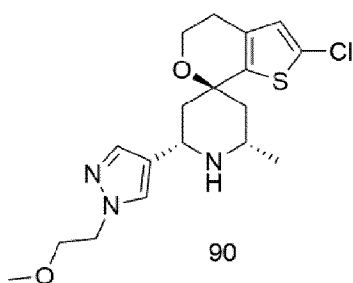
87



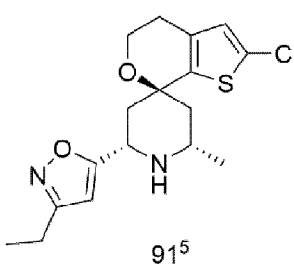
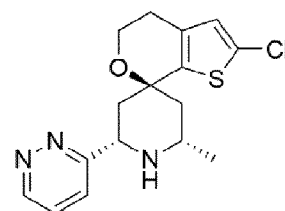
88

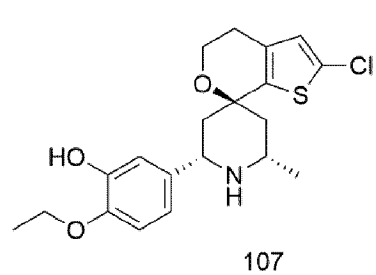
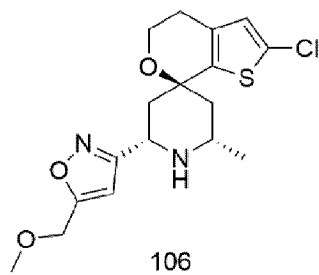
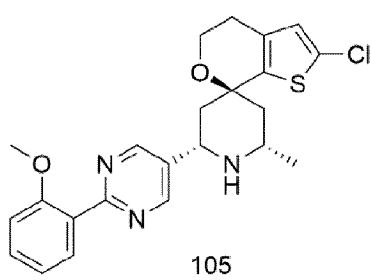
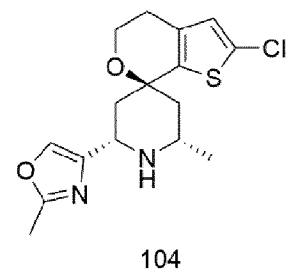
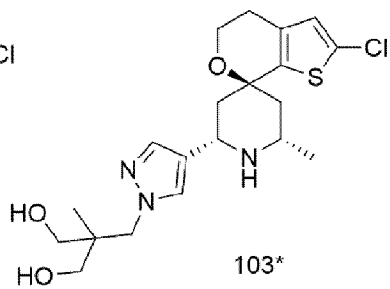
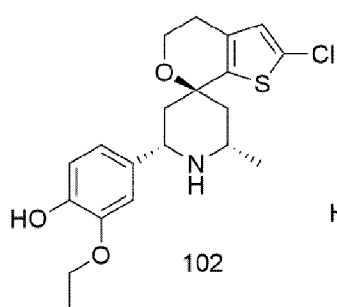
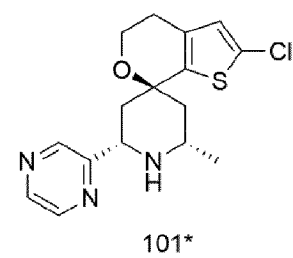
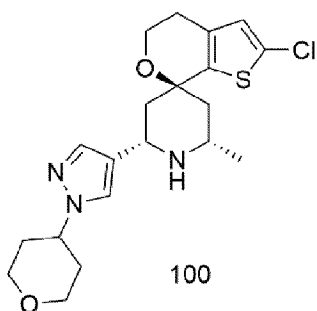
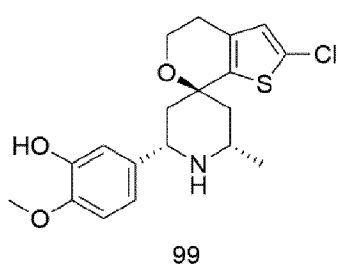
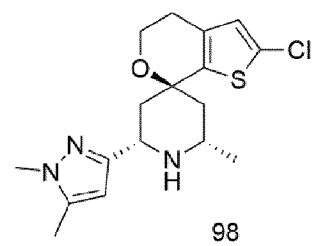
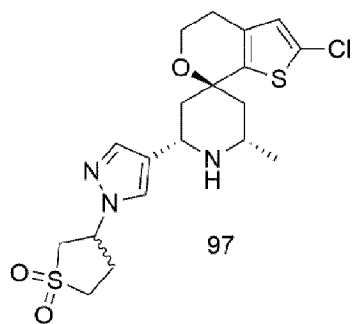
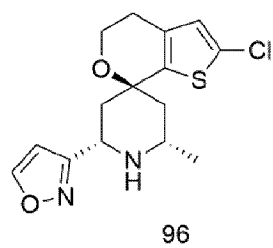
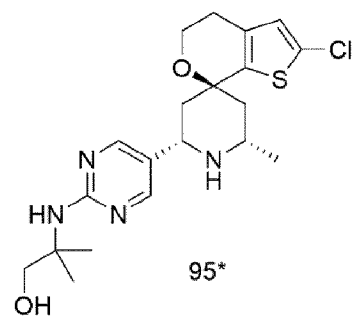
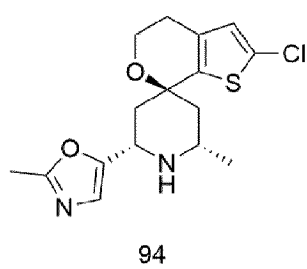
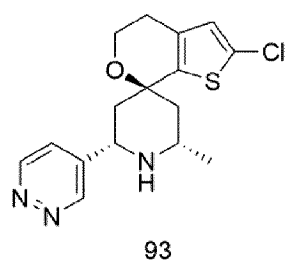


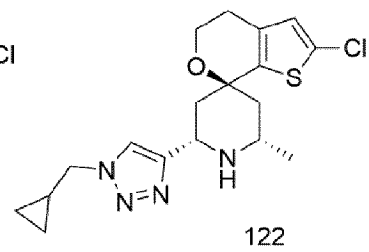
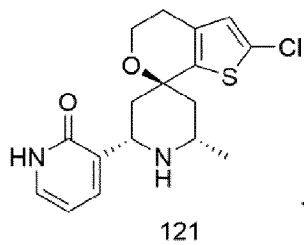
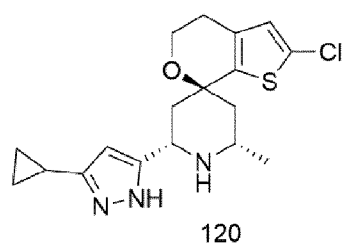
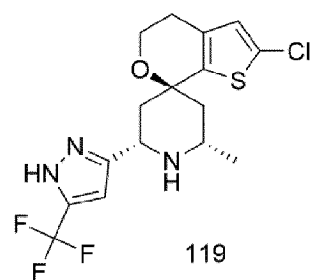
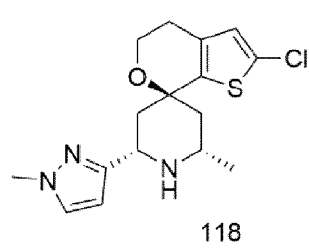
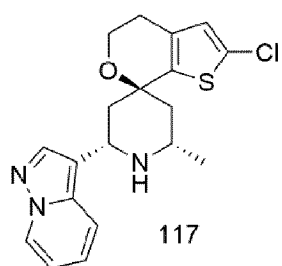
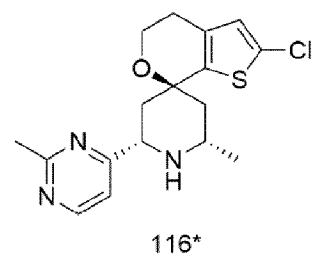
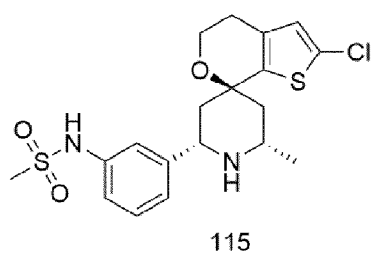
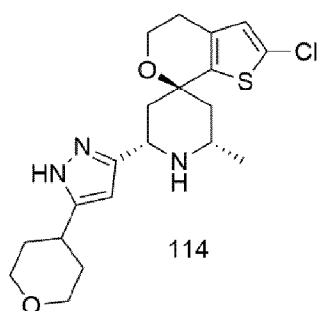
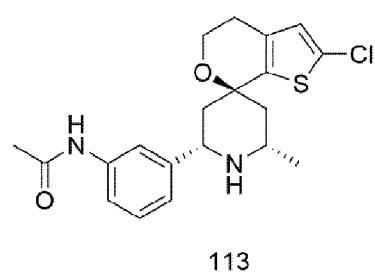
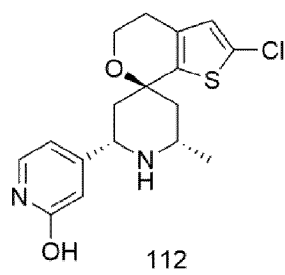
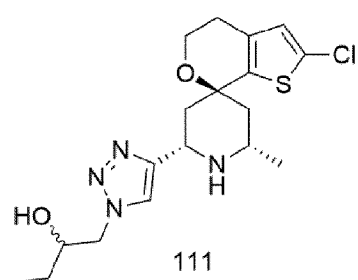
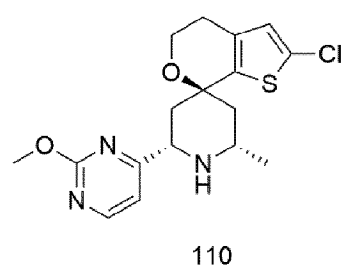
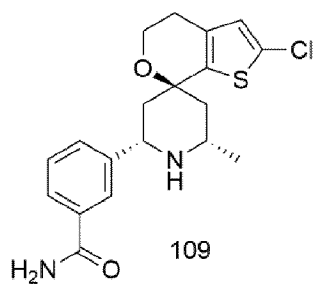
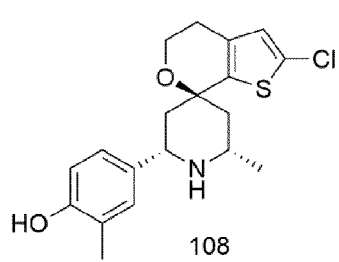
89

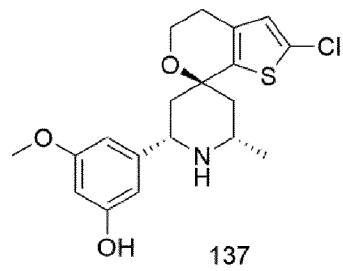
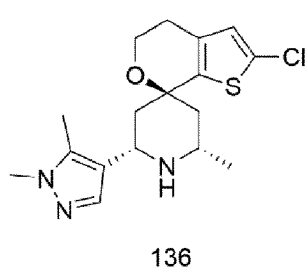
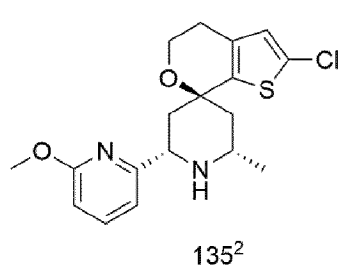
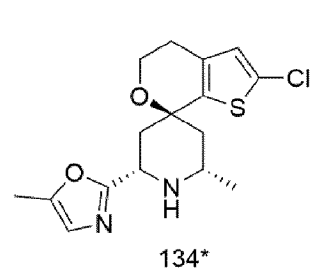
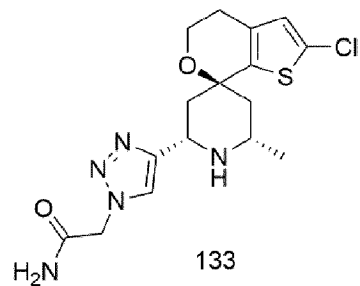
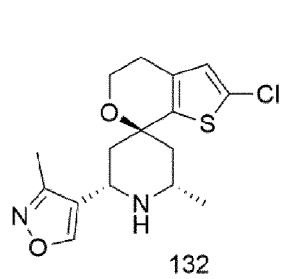
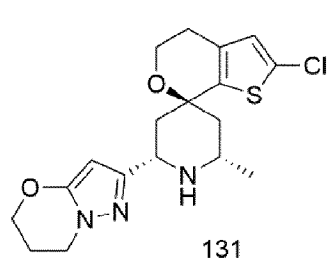
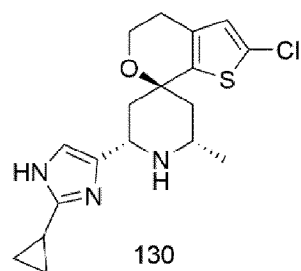
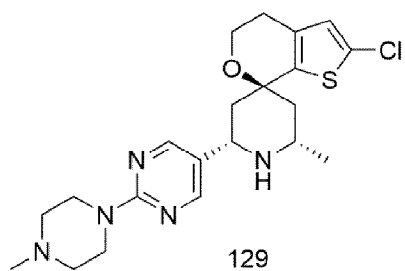
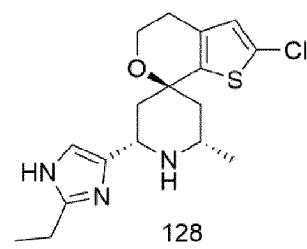
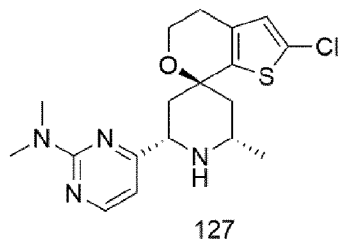
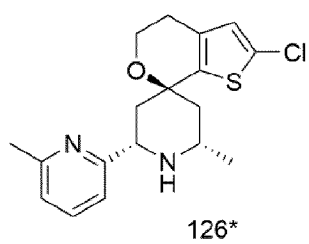
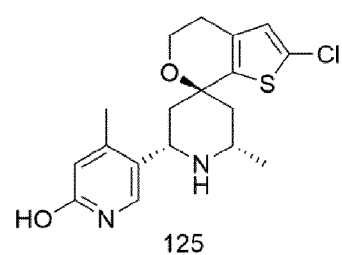
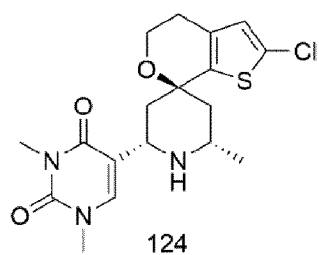
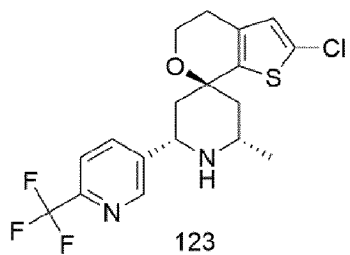


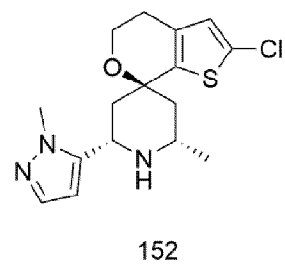
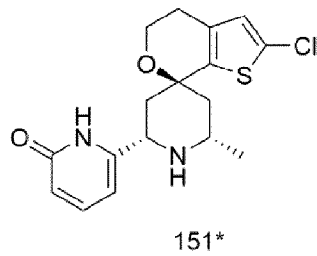
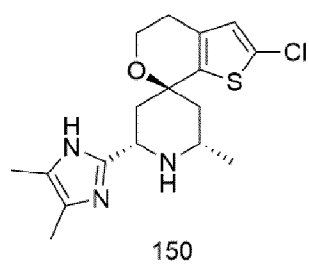
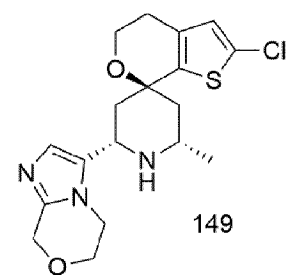
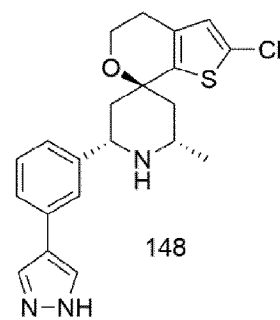
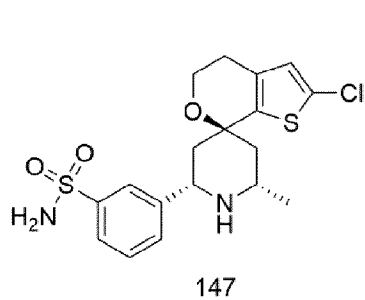
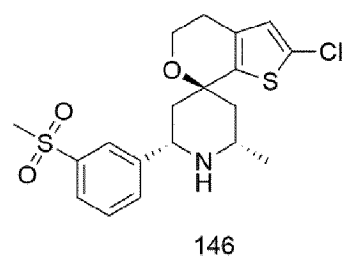
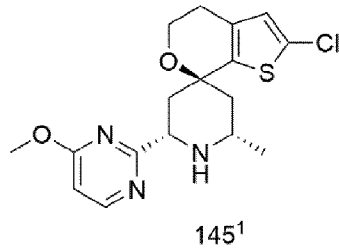
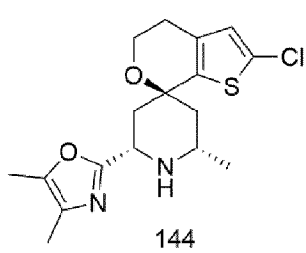
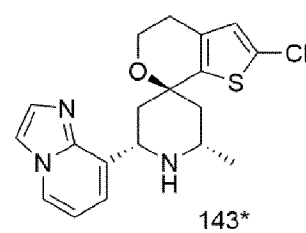
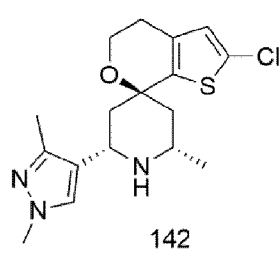
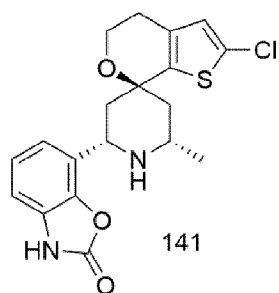
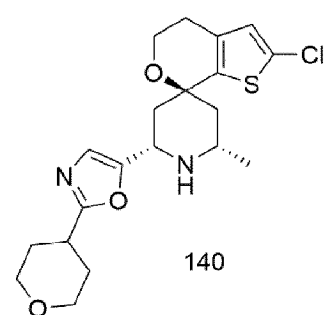
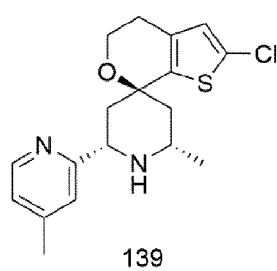
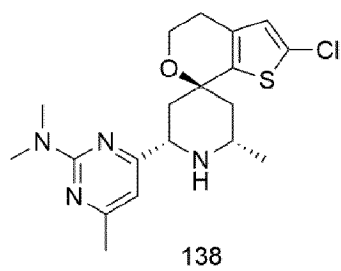
90

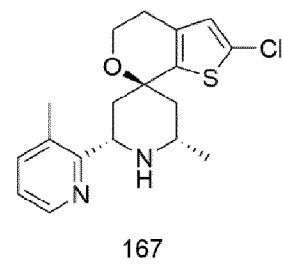
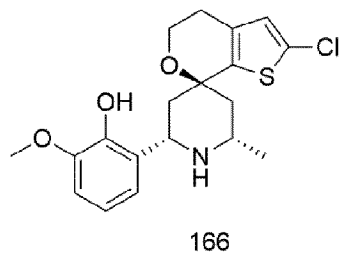
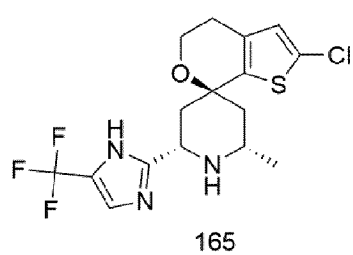
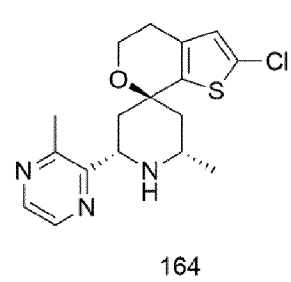
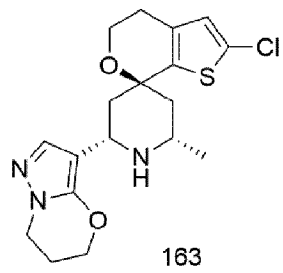
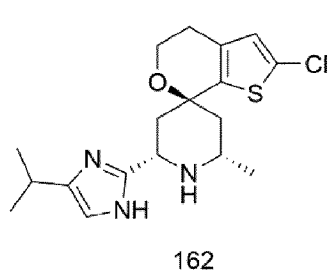
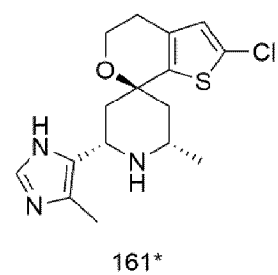
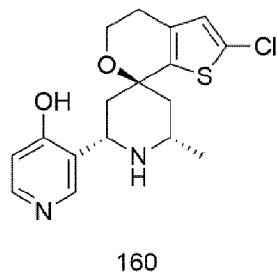
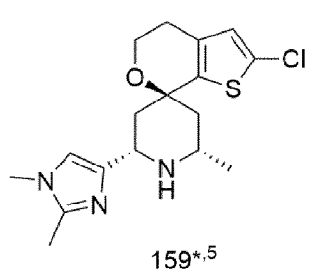
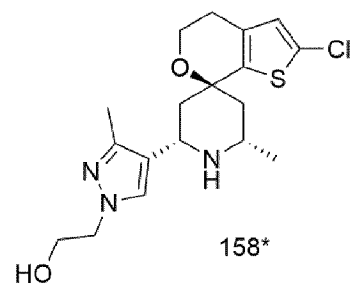
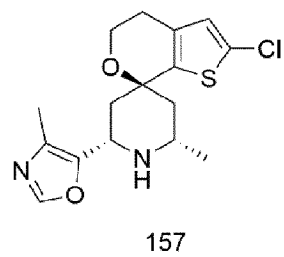
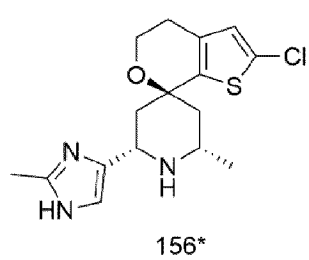
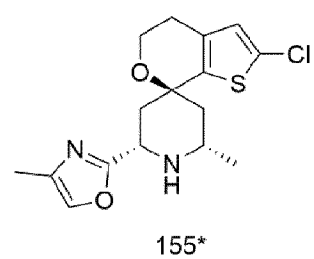
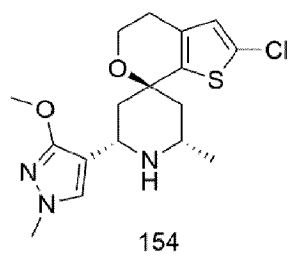
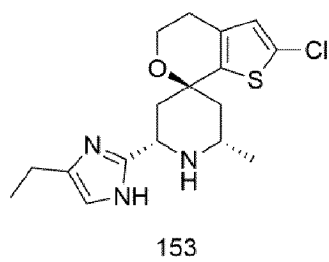
91⁵92⁶

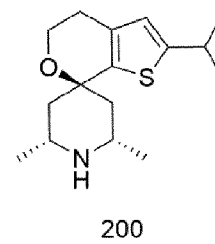
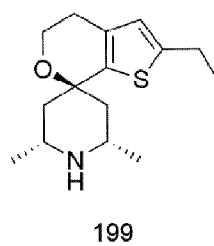
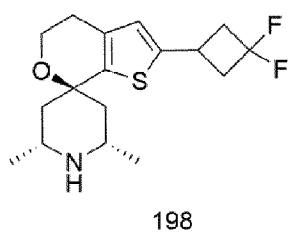
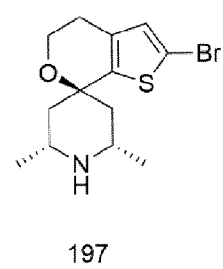
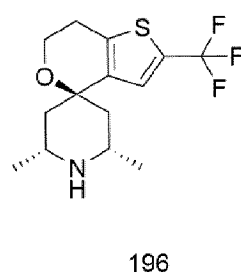
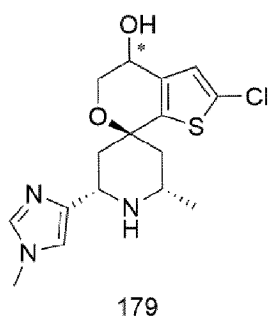
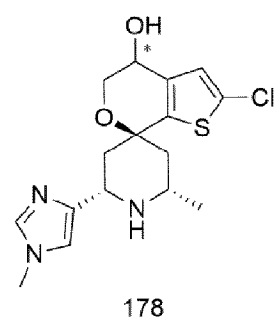
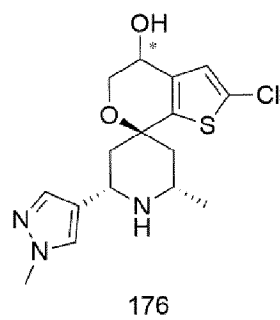
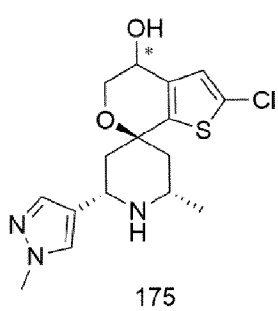
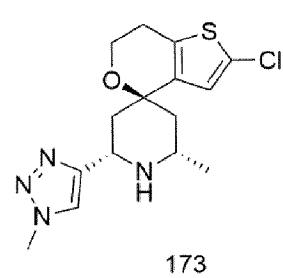
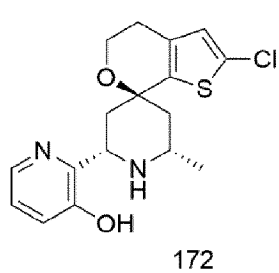
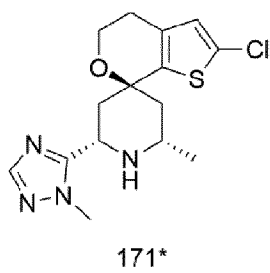
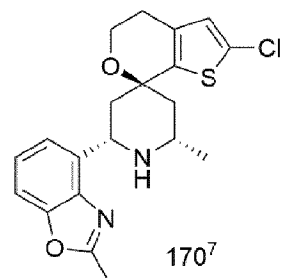
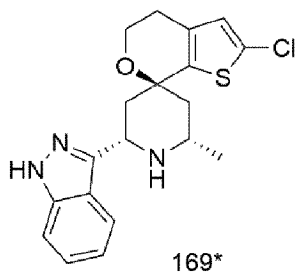
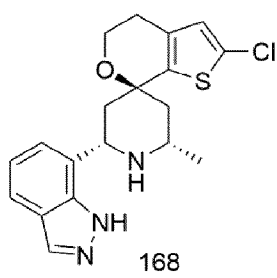


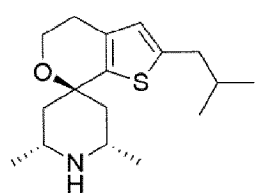




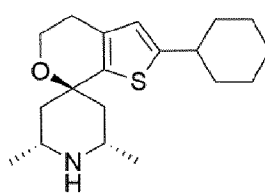




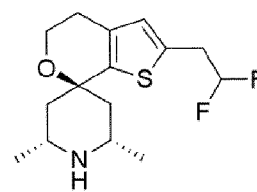




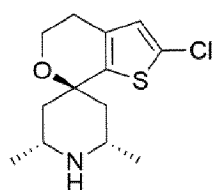
201



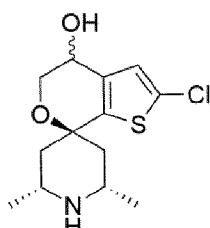
202



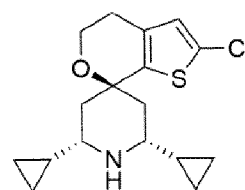
203



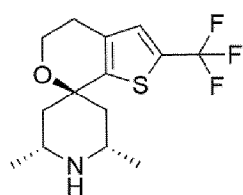
204



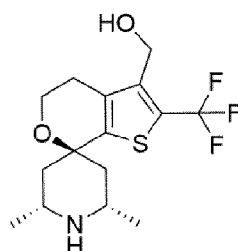
205



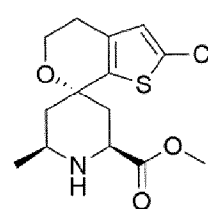
206



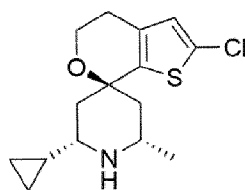
207



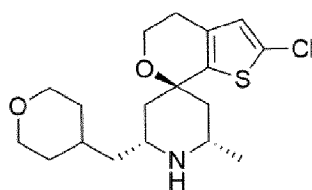
208



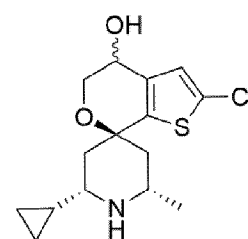
209



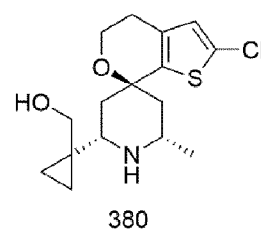
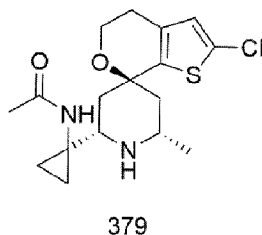
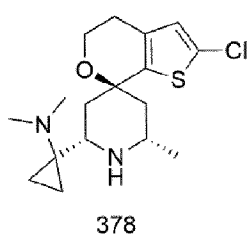
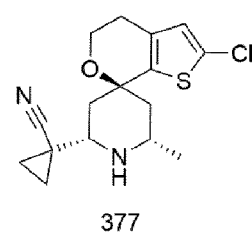
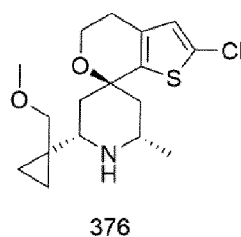
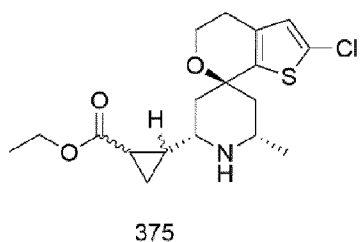
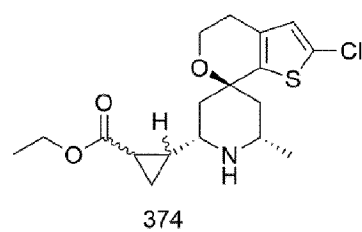
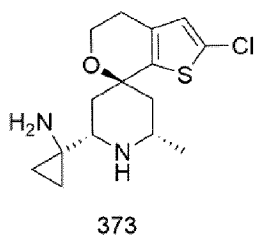
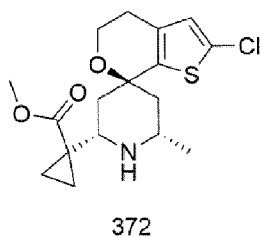
211



219



220



* Использовали рацемическое исходное вещество, изображена относительная стереохимия для смеси 2 энантимеров

¹ смесь 3:2

² смесь 4,5:1

³ смесь 2:1

⁴ смесь 3:1

⁵ смесь 5:1

⁶ смесь 3,5:1

⁷ смесь 2:1

[00161] Некоторые варианты реализации изобретения включают производные соединений 1-391 (например, соединений 1-220) или соединений формулы **I**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**, **Va**, **Vb**, **I'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIIa'**, **IIIb'**, **IVa'**, **IVb'**, **Va'**, **Vb'**, **IIa''**, **IIb''**, **IIIa''**, **IIIb''**, **IVa''**, **IVb''**, **IIa'''**, **IIb'''**, **IIIa'''**, **IIIb'''**, **IVa'''**, **IVb'''**, **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации производные представляют собой кремнийсодержащие производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-391

(например, соединений 1-220) или соединений формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, заменен на кремний. В некоторых вариантах реализации производные представляют собой борсодержащие производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-391 (например, соединений 1-220) или соединений формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, заменен на бор. В других вариантах реализации производные представляют собой фосфорсодержащие производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-391 (например, соединений 1-220) или соединений формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, заменен на фосфор.

[00162] В некоторых вариантах реализации производное представляет собой кремнийсодержащее производное, в котором один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-391 (например, соединений 1-220) или соединений формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, заменен на кремний или производное на основе кремния (например, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$ или $-\text{Si}(\text{OH})_2-$). Атом углерода, замененный на атом кремния, может представлять собой неароматический атом

углерода. В других вариантах реализации атом фтора заменен на производное на основе кремния (например, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). В некоторых вариантах реализации в кремнийсодержащих производных согласно изобретению один или более атомов водорода могут быть заменены на дейтерий. В некоторых вариантах реализации кремнийсодержащее производное соединения, выбранного из соединений 1-391 (например, соединений 1-220) или соединений формулы **I**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**, **Va**, **Vb**, **I'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIIa'**, **IIIb'**, **IVa'**, **IVb'**, **Va'**, **Vb'**, **IIa''**, **IIb''**, **IIIa''**, **IIIb''**, **IVa''**, **IVb''**, **IIa'''**, **IIb'''**, **IIIa'''**, **IIIb'''**, **IVa'''**, **IVb'''**, **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, может содержать атом кремния, встроенный в гетероциклическое кольцо.

[00163] В некоторых вариантах реализации производное представляет собой борсодержащее производное, в котором один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-391 (например, соединений 1-220) или соединений формулы **I**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**, **Va**, **Vb**, **I'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIIa'**, **IIIb'**, **IVa'**, **IVb'**, **Va'**, **Vb'**, **IIa''**, **IIb''**, **IIIa''**, **IIIb''**, **IVa''**, **IVb''**, **IIa'''**, **IIb'''**, **IIIa'''**, **IIIb'''**, **IVa'''**, **IVb'''**, **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, заменен на бор или производное на основе бора.

[00164] В некоторых вариантах реализации производное представляет собой фосфорсодержащее производное, в котором один атом углерода в соединении, выбранном из соединений 1-391 (например, соединений 1-220) или соединений формулы **I**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**, **Va**, **Vb**, **I'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIIa'**, **IIIb'**, **IVa'**, **IVb'**, **Va'**, **Vb'**, **IIa''**, **IIb''**, **IIIa''**, **IIIb''**, **IVa''**, **IVb''**, **IIa'''**, **IIb'''**, **IIIa'''**, **IIIb'''**, **IVa'''**, **IVb'''**, **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**, **IVa'₀**, **IVb'₀**, **Va'₀** и **Vb'₀**), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, заменен на фосфор или производное на основе фосфора.

[00165] Согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение любой из формул, выбранных из формулы **I**, **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb**, **IVa**, **IVb**, **Va**, **Vb**, **I'**, **IIa'**, **IIb'**, **IIIa'**, **IIIb'**, **IVa'**, **IVb'**, **Va'**, **Vb'**, **IIa''**, **IIb''**, **IIIa''**, **IIIb''**, **IVa''**, **IVb''**, **IIa'''**, **IIb'''**, **IIIa'''**, **IIIb'''**, **IVa'''**, **IVb'''**, **I₀**, **IIa₀**, **IIb₀**, **IIIa₀**, **IIIb₀**, **IVa₀**, **IVb₀**, **Va₀**, **Vb₀**, **I'₀**, **IIa'₀**, **IIb'₀**, **IIIa'₀**, **IIIb'₀**,

IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**) и соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**) и соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

[00166] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей и фармацевтически приемлемых адъювантов. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связывающих веществ и смазывающих веществ.

[00167] Также следует понимать, что фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять в способах комбинированной терапии; то есть, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный терапевтический агент. В качестве альтернативы, фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы **I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', IIa', IIb', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', IIa'', IIb'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', IIa''', IIb''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀** (например, из соединений формулы **I₀, IIa₀, IIb₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, IIa'₀, IIb'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀**), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений, можно вводить в качестве отдельной композиции одновременно с, до или после композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения

или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, можно вводить в качестве отдельной композиции одновременно с, до или после композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент.

[00168] Как описано выше, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и наполнителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в настоящем документе включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие наполнители, диспергирующие добавки, суспендирующие добавки, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связывающие вещества и смазывающие вещества, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21e издание, 2005, ред. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ред. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, описаны разные носители, применяемые для получения фармацевтических композиций, и известные способы их получения. Предполагается, что за исключением тех случаев, когда какой-либо традиционный носитель несовместим с соединениями согласно настоящему изобретению, например, приводит к какому-либо нежелательному биологическому эффекту или вступает в иное отрицательное взаимодействие с каким(-и)-либо другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции, применение таких носителей включено в объем настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются указанными, ионообменные материалы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как, например, человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как, например, фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты (такие как, например, сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как, например, лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как, например, кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы), порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как, например, масло какао и воски для суппозиторий), масла (такие как, например, арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как, например, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как, например, этилолеат и этиллаурат), агар, буферные агенты (такие как,

например, гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как, например, лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, агенты, способствующие высвобождению, агенты покрытий, подсластители, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[00169] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, применяют для лечения ФСГС и/или НДЗП. В некоторых вариантах реализации ФСГС опосредован APO1. В некоторых вариантах реализации НДЗП опосредовано APO1.

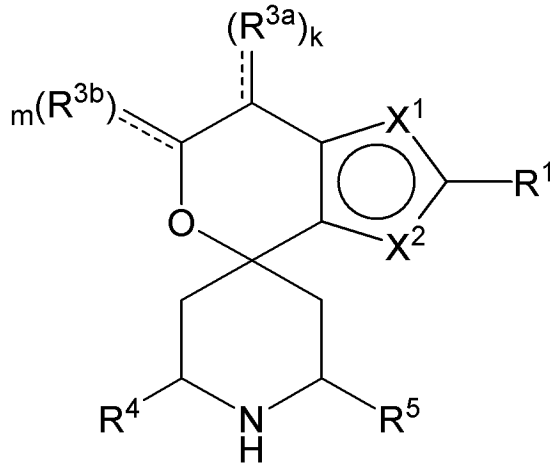
[00170] В некоторых вариантах реализации способы согласно изобретению включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной химической частицы, выбранной из соединений формулы I, II, III, IVa, IVb, Va, Vb, I', II', III', IVa', IVb', Va', Vb', II'', III'', IVa'', IVb'', II''', III''', IVa''', IVb''', I₀, II₀, III₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, II'₀, III'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, соединений формулы I₀, II₀, III₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, II'₀, III'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I выбрано из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации у пациента, нуждающегося в указанном введении, имеются генетические варианты APO1, т.е. G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

[00171] Согласно другому аспекту изобретения предложены способы ингибирования активности APO1, включающие приведение указанного APO1 в контакт по меньшей мере с одной химической частицей, выбранной из соединений формулы I, II, III, IVa, IVb, Va, Vb, I', II', III', IVa', IVb', Va', Vb', II'', III'', IVa'', IVb'', II''', III''', IVa''', IVb''', I₀, II₀, III₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, II'₀, III'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀ (например, соединений формулы I₀, II₀, III₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, II'₀, III'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀), таутомера указанного соединения, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений. В некоторых вариантах реализации способы ингибирования активности APO1 включают приведение указанного APO1 в контакт по меньшей мере с одной химической частицей, выбранной из соединений 1-391 (например, из соединений 1-220), таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений.

3. Неограничивающие примеры вариантов реализации 1

[00172] Без ограничения некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают:

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула I

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

X^1 выбран из S и $-CR^{2a}$, и X^2 выбран из S и $-CR^{2b}$, при этом:

один из X^1 и X^2 представляет собой S;

если X^1 представляет собой S, то X^2 представляет собой $-CR^{2b}$; и

если X^2 представляет собой S, то X^1 представляет собой $-CR^{2a}$;

R^1 выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила и фенила, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ и C_1-C_4 алкокси;

C_1-C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена;

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и C_1-C_4 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила;

R^{3a} выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила и $=O$; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными

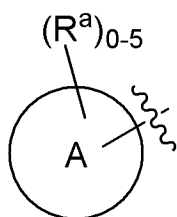
из галогена, циано и -ОН;

R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила и =О; при этом:

C_1-C_2 алкил в R^{3b} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

==== в каждом случае представляет собой простую связь, если R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН, C_1-C_6 алкила, или если R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила; или, в качестве альтернативы, ==== в каждом случае представляет собой двойную связь, если R^{3a} представляет собой =О, или если R^{3b} представляет собой =О;

R^4 выбран из C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2-C_6 алкинила и



при этом:

C_1-C_6 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3-C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила;

кольцо А выбрано из C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила, при этом **кольцо А** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или группами 5 R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

каждый C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3-C_6 карбоциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m);

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1-C_4 алкила, $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкила; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклила; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^{3b} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного -ОН), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного -ОН), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

если R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_6 алкила, то **k** равен 1 или 2; и

если R^{3a} представляет собой =O, то **k** равен 1;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

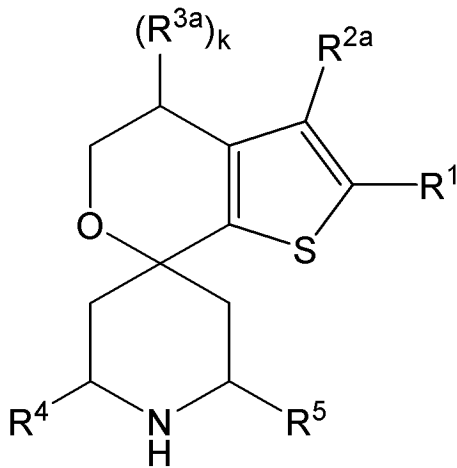
если R^{3b} выбран из C_1 - C_2 алкила, то **m** равен 1 или 2; и

если R^{3b} представляет собой =O, то **m** равен 1;

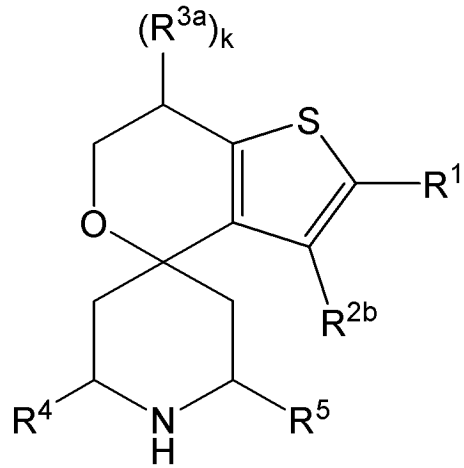
p представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

каждый **q** и **g** представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 1, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Ia



Формула Ib

или представляет собой таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, где:

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; при этом:

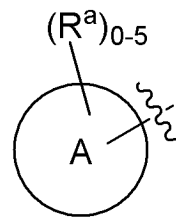
C_1 - C_4 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; и

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для варианта реализации 1.

3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 1 или варианту реализации 2,

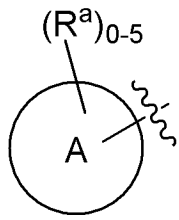


отличающиеся тем, что R^4 выбран из C_1 - C_4 алкила и ; где:

C_1 - C_4 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_2 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для варианта реализации 1 или варианта реализации 2.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-3, отличающиеся тем, что



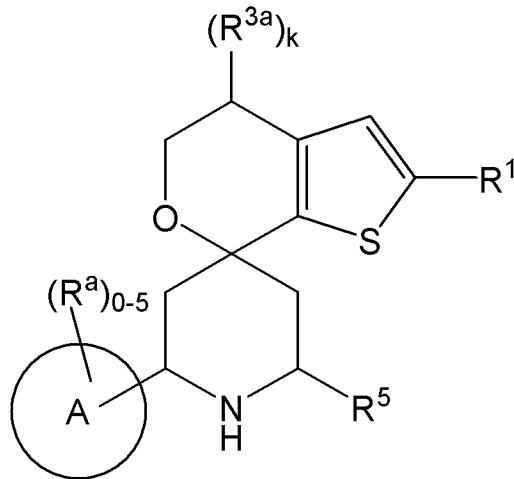
R^4 выбран из C_1 - C_2 алкила и где:

C_1 - C_2 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и 5-6-членного гетероциклила;

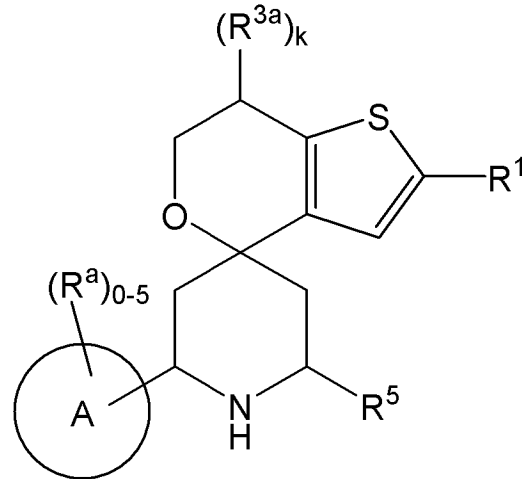
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-3.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающиеся тем, что R^4 выбран из $-CH_3$, $-CH_2OH$ и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4.

6. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-4, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IIIa



Формула IIIb

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо А в каждом случае выбрано из C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-5.

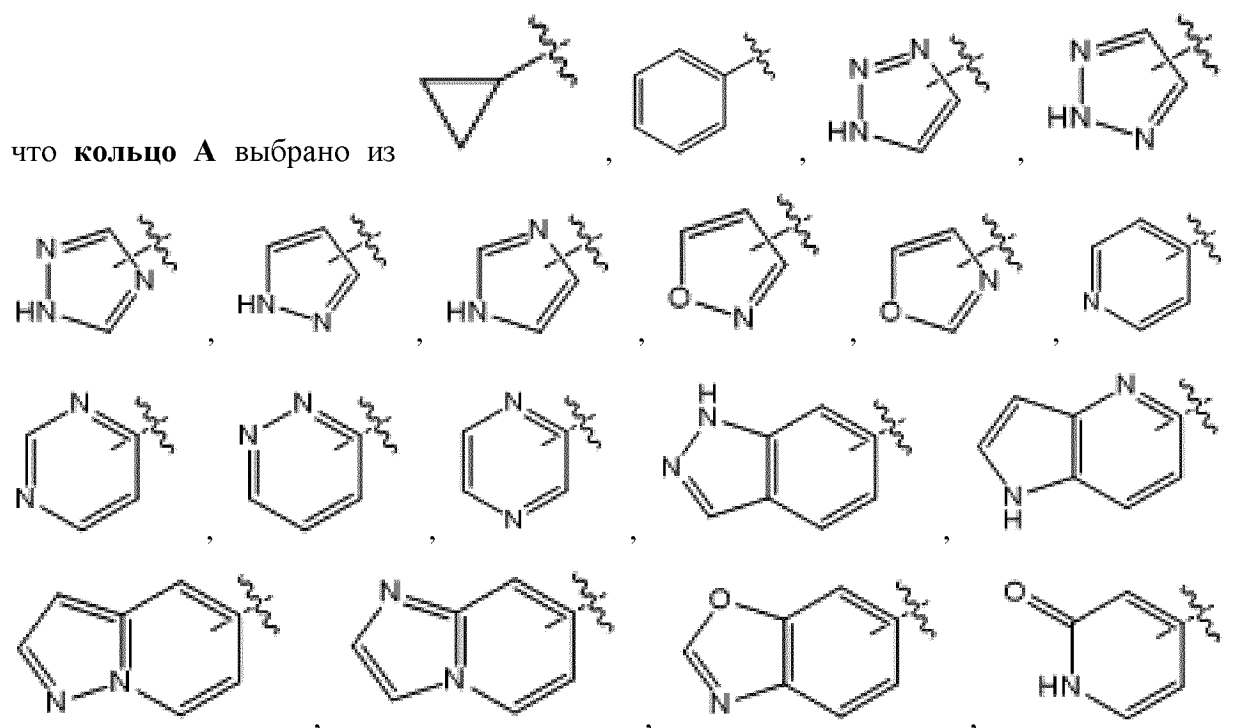
7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-9-

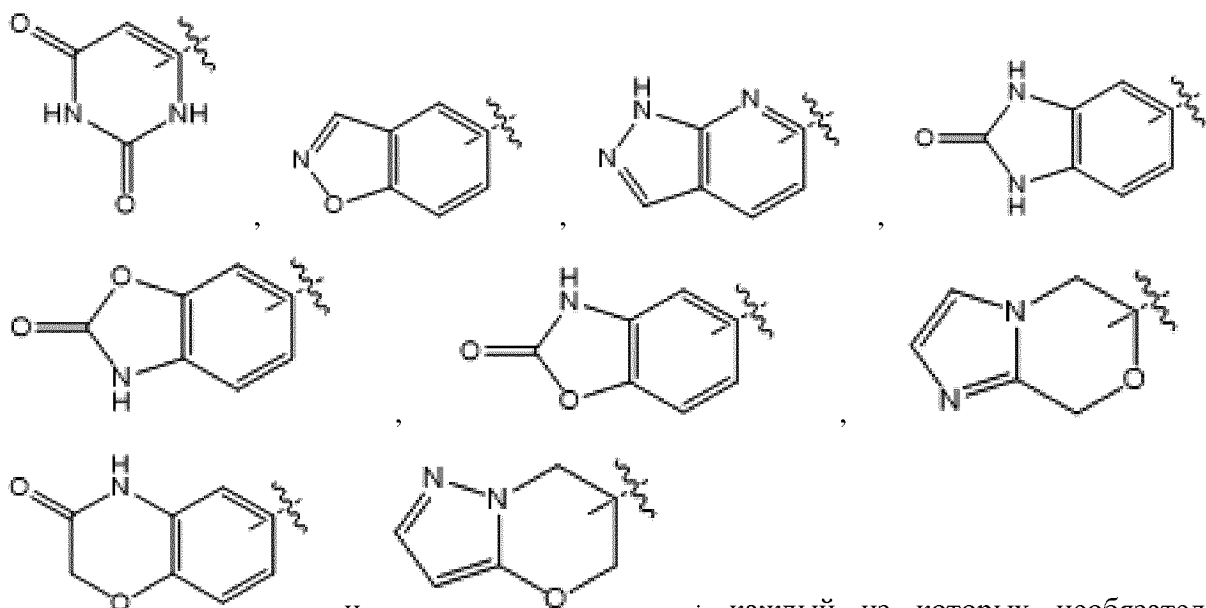
членного гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-6.

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4, 6 и 7, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-7.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-8, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 9-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила, 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и 9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-8.

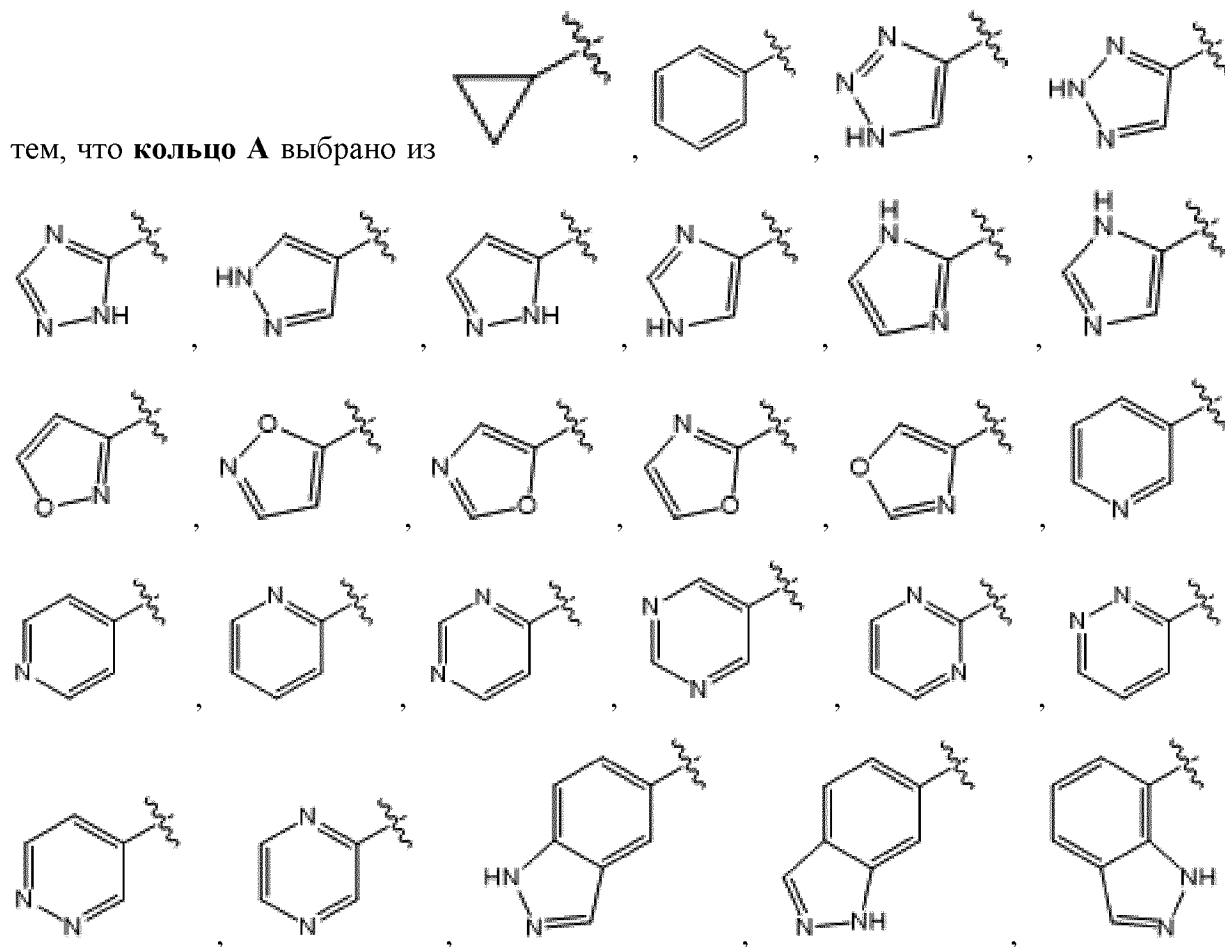
10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-9, отличающиеся тем,

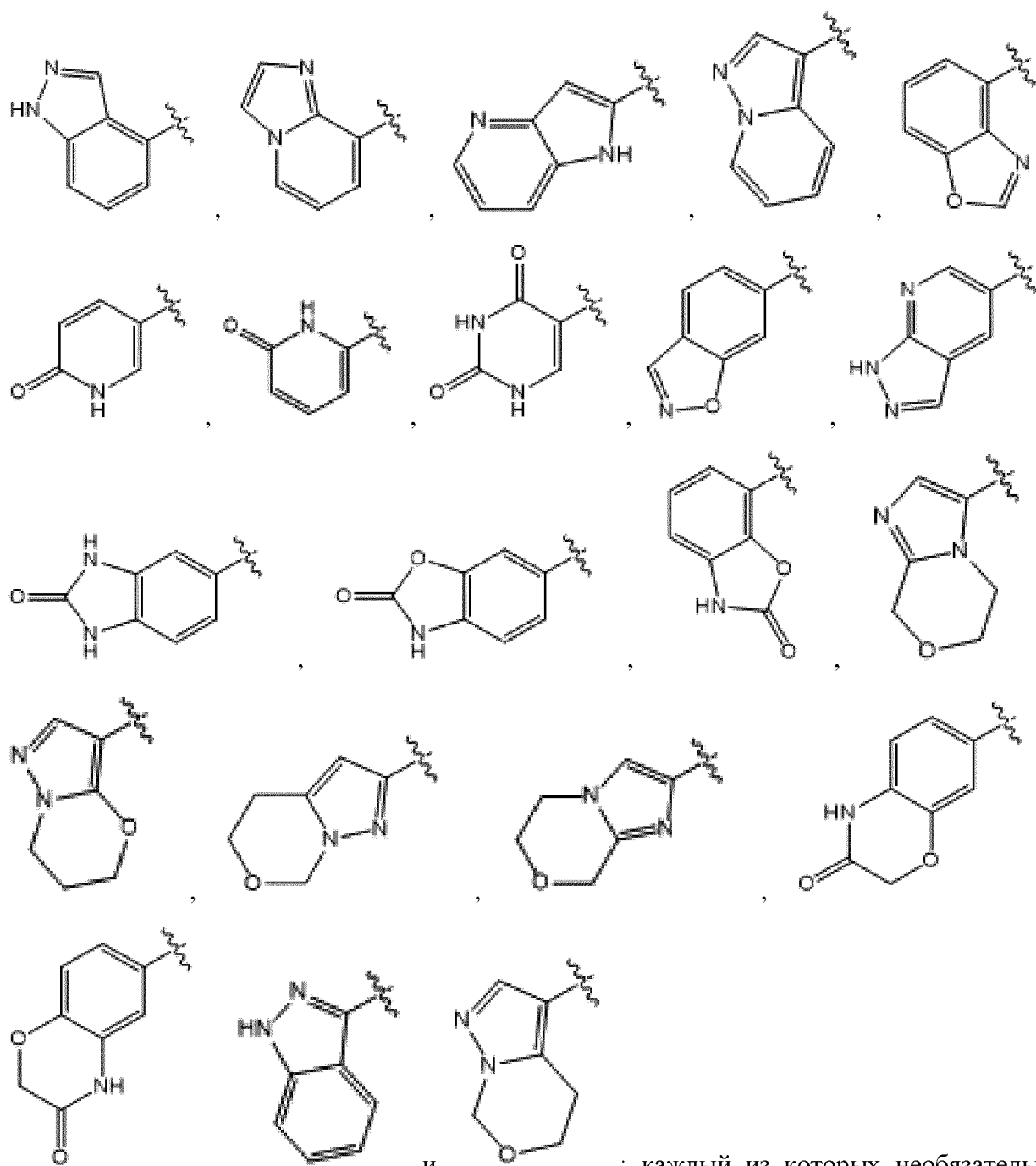




и ; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-9.

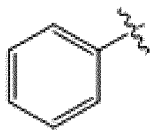
11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-10, отличающиеся

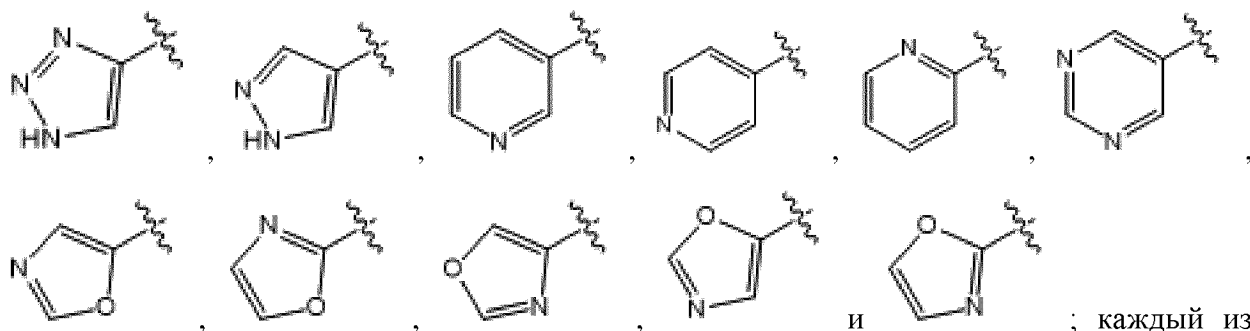




и ; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a , и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-10.

12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-11, отличающиеся

тем, что R^4 выбран из $-CH_3$ и кольца А; где кольцо А выбрано из ,



каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-11.

13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-12, отличающиеся тем, что R^5 выбран из C_1 - C_4 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_2 алкила), C_3 - C_6 циклоалкила и 5-10-членного гетероциклила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и C_1 - C_2 алкокси; и

каждый C_3 - C_6 циклоалкил и 5-10-членный гетероциклил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-12.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-13, отличающиеся тем, что R^5 выбран из C_1 - C_2 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_2 алкила), циклопропила, циклобутила и 5-6-членного гетероциклила; где:

C_1 - C_2 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, $-OH$ и C_1 - C_2 алкокси; и

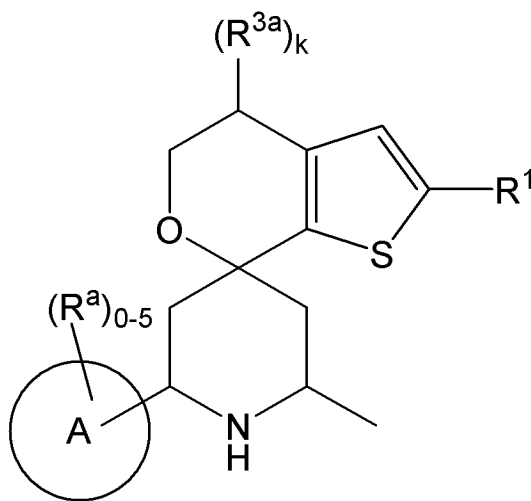
каждый циклопропил, циклобутил и 5-6-членный гетероциклил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, $-OH$, C_1 - C_2 алкила и C_1 - C_2 алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-13.

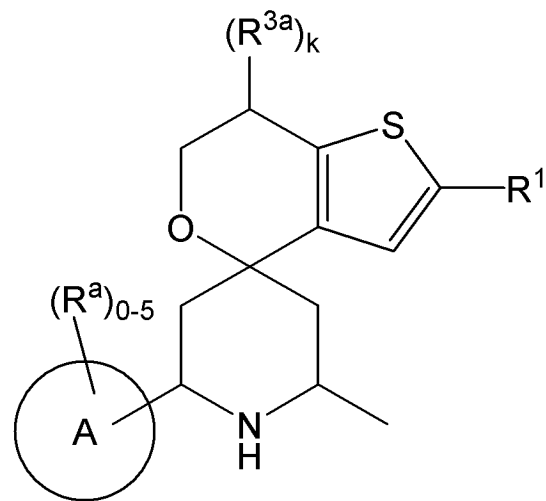
15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-14, отличающиеся тем, что R^5 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропила, дифторциклопропила и тетрагидро-2H-пиранила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-14.

16. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-15,

отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IVa



Формула IVb

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-15.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-16, отличающиеся тем, что R^1 выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-16.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающиеся тем, что R^1 выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются

такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-17.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-18, отличающиеся тем, что R^1 выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-18.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-18, отличающиеся тем, что R^1 выбран из Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, дифторциклобутила и циклогексила.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-20, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой Cl; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-20.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-21, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из галогена, -ОН и C_1 - C_4 алкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-21.

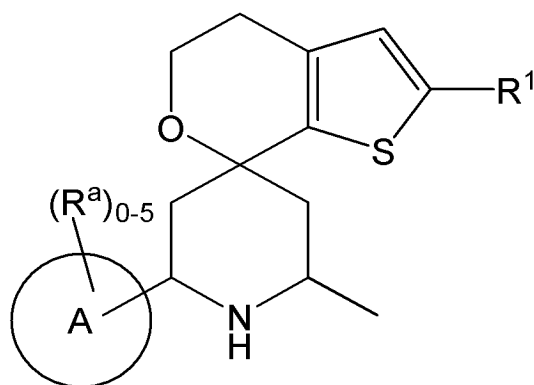
23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-22, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из F, Cl, Br, -ОН и C_1 - C_2 алкила; где:

C_1 - C_2 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и -ОН;

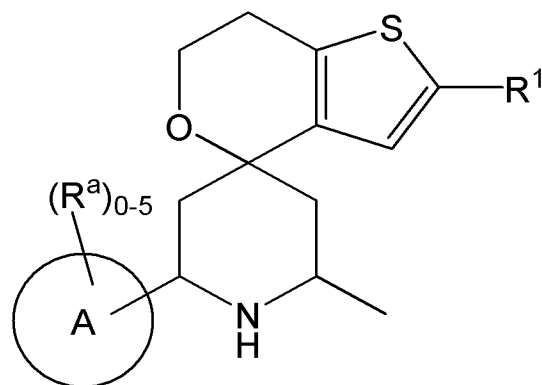
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-22.

24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-23, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из F, -ОН, $-CH_3$, $-CHF_2$ и CH_2OH ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-23.

25. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-24, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Va



Формула Vb

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-24.

26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-25, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-8-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый C_3 - C_6 циклоалкил, 5-10-членный гетероциклил, фенил и 5-8-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила и $-OR^k$, при этом:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_2 алкила, циклопропила и циклобутила; причем:

C_1 - C_2 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила; причем:

C_1 - C_4 алкил в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-25.

27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-26, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$,

$-\text{OR}^k$, $-\text{[O(CH}_2\text{)}_q\text{]}_r\text{O(C}_1\text{-C}_4\text{ алкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^k$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^h\text{R}^i$, циклопропила, циклобутила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где:

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-\text{C(=O)NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{OR}^k$, циклопропила и циклобутила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ и $-\text{OCH}_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-\text{CH}_3$, циклопропила и циклобутила; причем:

$-\text{CH}_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-\text{OH}$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-\text{CH}_3$; причем:

$-\text{CH}_3$ в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-\text{OH}$;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-26.

28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-27, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_2$ галогеналкила, $-\text{C(=O)NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C(=O)R}^k$, $-\text{OR}^k$, $-\text{[O(CH}_2\text{)}_q\text{]}_r\text{O(C}_1\text{-C}_2\text{ алкила)}$, $-\text{S(=O)}_2\text{R}^k$, $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^h\text{R}^i$, циклопропила, циклобутила, 5-членного гетероциклила, фенила и 6-членного гетероарила; где:

$\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-\text{C(=O)NR}^h\text{R}^i$, $-\text{OR}^k$ и циклопропила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ и $-\text{OCH}_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-\text{CH}_3$ и циклопропила; причем:

$-\text{CH}_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-\text{OH}$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-\text{CH}_3$; и

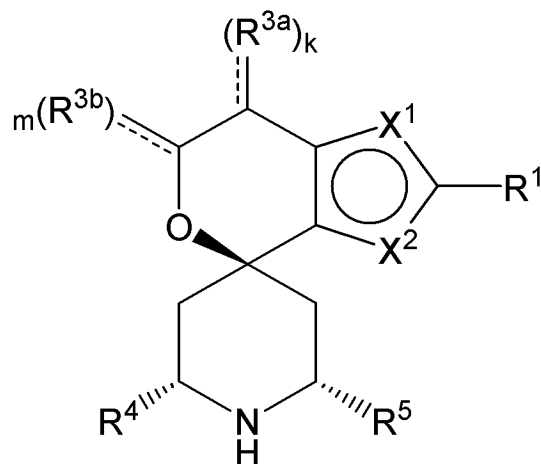
каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-27.

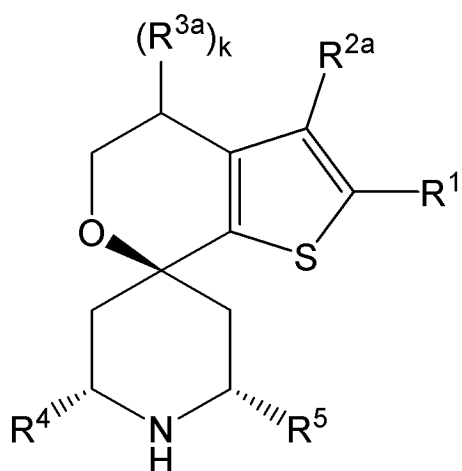
29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-4 и 6-28, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, циано, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{[O(CH}_2\text{)}_2\text{]}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C(=O)NHCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C(=O)N(CH}_3\text{)}_2$, -

CH₂(циклопропила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(циклопропила), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₂CH₂OH, -NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, циклопропила, 2-метоксифенила, N-метилпиперазина, тетрагидро-2H-пиридила, метилпиразолила, пиридинила и 1,1-диоксида тетрагидротиофенила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4 и 6-28.

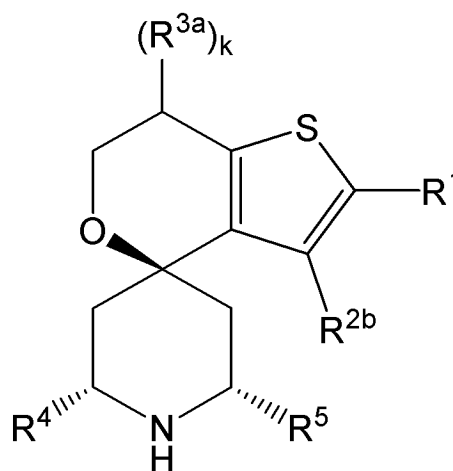
30. Соединение согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



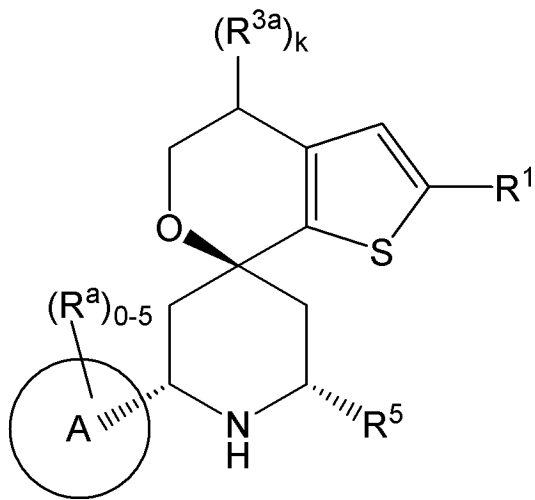
Формула I'



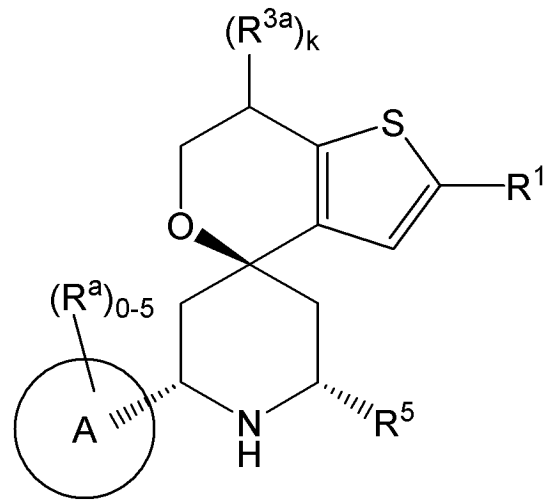
Формула IIa'



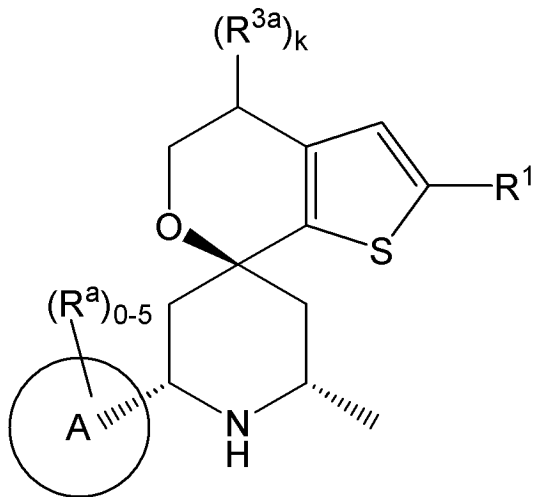
Формула IIb'



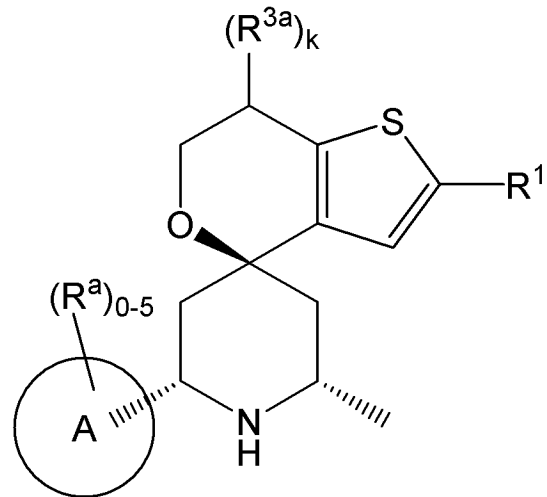
Формула IIIa'



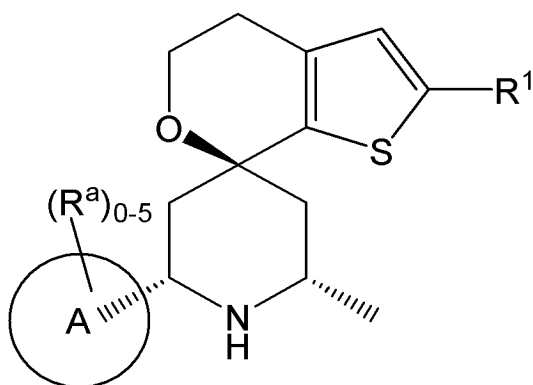
Формула IIIb'



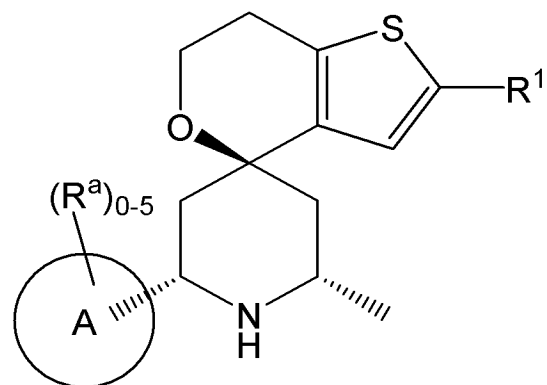
Формула IVa'



Формула IVb'



Формула Va'



Формула Vb'

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих

вариантов реализации.

31. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в таблице I, их таутомеров, дейтерированного производного указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

32. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в таблице II, их таутомеров, дейтерированного производного указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

33. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в таблице III, их таутомеров, дейтерированного производного указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов реализации 1-33 и фармацевтически приемлемый носитель.

35. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 34.

36. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 34 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

37. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 34 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

38. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт по меньшей мере с одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 34.

39. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 34 для получения лекарственного средства для ингибирования активности APOL1.

40. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-33

или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 34 для применения для ингибирования активности APO1.

41. Способ лечения заболевания, опосредованного APO1 (, например, заболевания почек, опосредованного APO1), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 34.

42. Способ согласно варианту реализации 41, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак.

43. Способ согласно варианту реализации 41 или варианту реализации 42, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак поджелудочной железы.

44. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 34 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APO1 (например, заболевания почек, опосредованного APO1).

45. Применение согласно варианту реализации 44, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак.

46. Применение согласно варианту реализации 44 или варианту реализации 45, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак поджелудочной железы.

47. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 34 для применения для лечения заболевания, опосредованного APO1 (например, заболевания почек, опосредованного APO1).

48. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль для применения или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 47, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак.

49. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль для применения или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 47 или варианту реализации 48, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак поджелудочной железы.

50. Способ ингибирования активности APO1, включающий приведение указанного APO1 в контакт по меньшей мере с одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 34.

51. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 34 для получения лекарственного средства для ингибирования активности APOL1.

52. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-33 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 34 для применения для ингибирования активности APOL1.

53. Кремнийсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-33.

54. Фармацевтическая композиция, содержащая кремнийсодержащее производное согласно варианту реализации 53.

55. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного согласно варианту реализации 53 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 54.

56. Применение кремнийсодержащего производного согласно варианту реализации 53 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 54 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

57. Кремнийсодержащее производное согласно варианту реализации 53 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 54 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

58. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного согласно варианту реализации 53 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 54.

59. Способ согласно варианту реализации 58, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

60. Способ согласно варианту реализации 58 или варианту реализации 59, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

61. Применение кремнийсодержащего производного согласно варианту реализации 53 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 54 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

62. Применение согласно варианту реализации 61, отличающееся тем, что

указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

63. Применение согласно варианту реализации 61 или варианту реализации 62, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

64. Кремнийсодержащее производное согласно варианту реализации 53 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 54 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

65. Кремнийсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 64, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

66. Кремнийсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 64 или варианту реализации 65, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

67. Борсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-33.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая борсодержащее производное согласно варианту реализации 67.

69. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, борсодержащего производного согласно варианту реализации 67 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 68.

70. Применение борсодержащего производного согласно варианту реализации 67 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 68 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

71. Борсодержащее производное согласно варианту реализации 67 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 68 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

72. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, борсодержащего производного согласно варианту реализации 67 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 68.

73. Способ согласно варианту реализации 72, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

74. Способ согласно варианту реализации 72 или варианту реализации 73, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет

собой рак поджелудочной железы.

75. Применение борсодержащего производного согласно варианту реализации 67 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 68 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

76. Применение согласно варианту реализации 75, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

77. Применение согласно варианту реализации 75 или варианту реализации 76, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

78. Борсодержащее производное согласно варианту реализации 67 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 68 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

79. Борсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 78, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

80. Борсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 78 или варианту реализации 79, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

81. Фосфорсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, тауомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-33.

82. Фармацевтическая композиция, содержащая фосфорсодержащее производное согласно варианту реализации 81.

83. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фосфорсодержащего производного согласно варианту реализации 81 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 82.

84. Применение фосфорсодержащего производного согласно варианту реализации 81 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 82 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

85. Фосфорсодержащее производное согласно варианту реализации 81 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 82 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

86. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом,

фосфорсодержащего производного согласно варианту реализации 81 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 82.

87. Способ согласно варианту реализации 86, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак.

88. Способ согласно варианту реализации 86 или варианту реализации 87, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак поджелудочной железы.

89. Применение фосфорсодержащего производного согласно варианту реализации 81 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 82 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APO1 (например, заболевания почек, опосредованного APO1).

90. Применение согласно варианту реализации 89, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак.

91. Применение согласно варианту реализации 89 или варианту реализации 90, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак поджелудочной железы.

92. Фосфорсодержащее производное согласно варианту реализации 81 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 82 для применения для лечения заболевания, опосредованного APO1 (например, заболевания почек, опосредованного APO1).

93. Фосфорсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 92, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак.

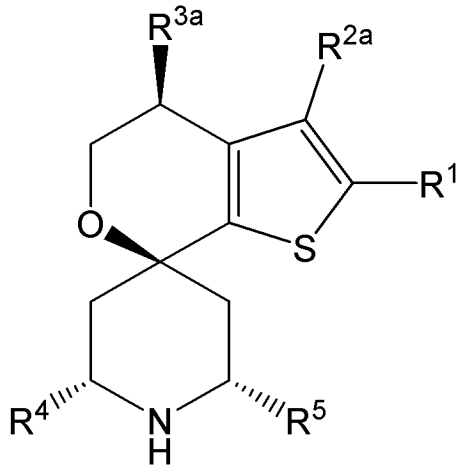
94. Фосфорсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 92 или варианту реализации 93, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак поджелудочной железы.

95. Способ лечения пациента; химическая частица (например, соединение, таутомер, дейтерированное производное, фармацевтически приемлемая соль, кремнийсодержащее производное, борсодержащее производное, фосфорсодержащее производное) или фармацевтическая композиция для применения для лечения пациента; или применение химической частицы или фармацевтической композиции для лечения пациента, такие как описано в любом из вариантов реализации в настоящем документе, отличающиеся тем, что у указанного пациента имеются 2 аллеля риска APO1.

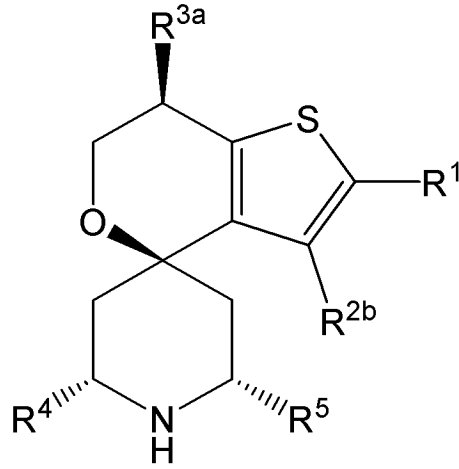
96. Способ лечения пациента; химическая частица (например, соединение, таутомер, дейтерированное производное, фармацевтически приемлемая соль, кремнийсодержащее производное, борсодержащее производное, фосфорсодержащее производное) или фармацевтическая композиция для применения для лечения пациента; или применение химической частицы или фармацевтической композиции для лечения пациента, такие как описано в любом из вариантов реализации в настоящем документе,

отличающиеся тем, что у указанного пациента имеется 1 аллель риска APOL1.

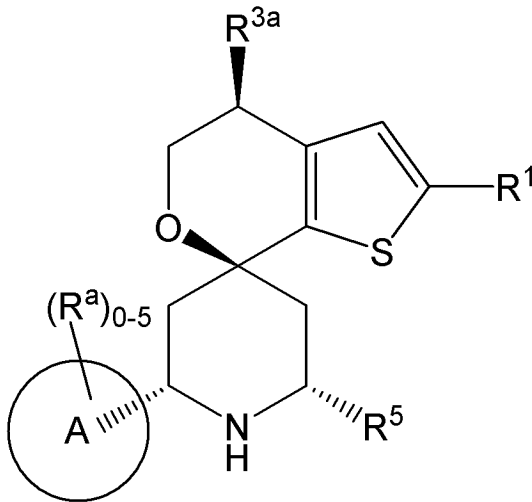
97. Соединение согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



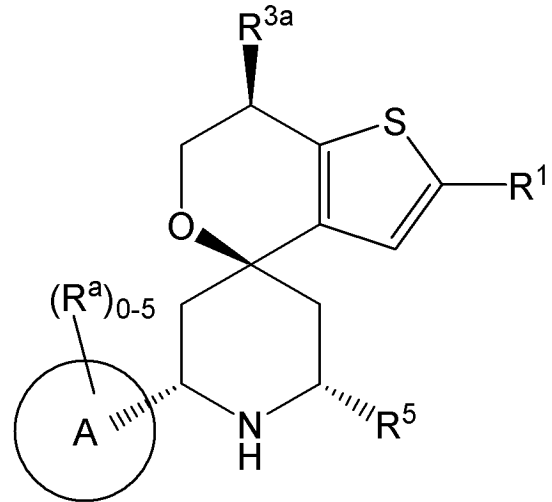
Формула IIIa''



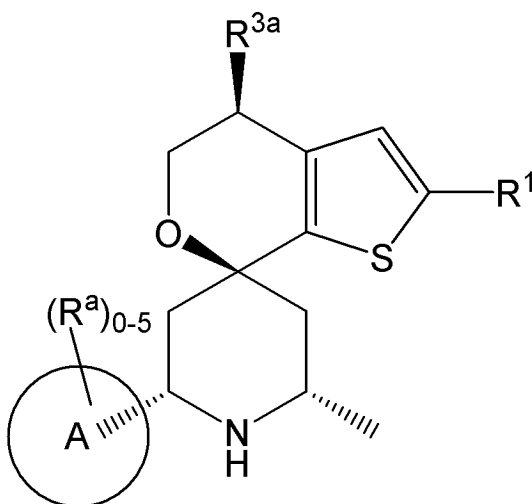
Формула IIIb''



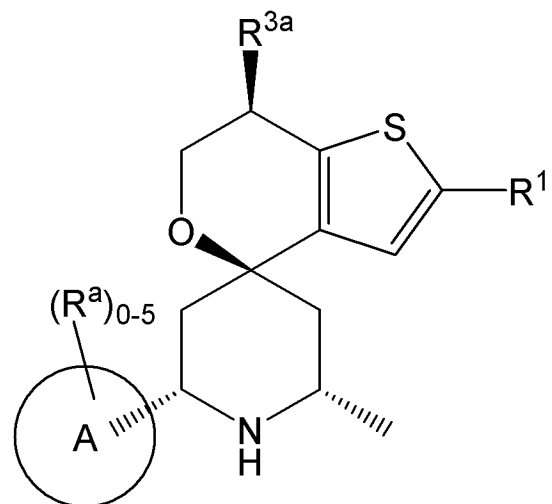
Формула IIIa'''



Формула IIIb'''



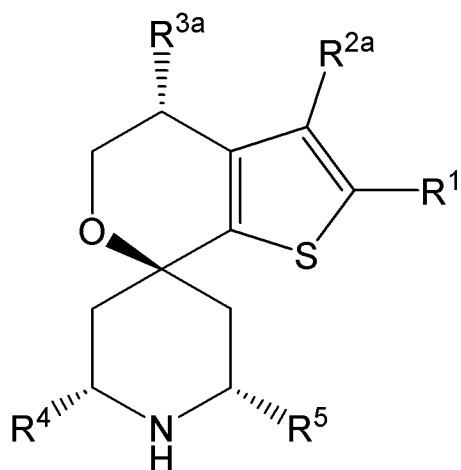
Формула IVa'''



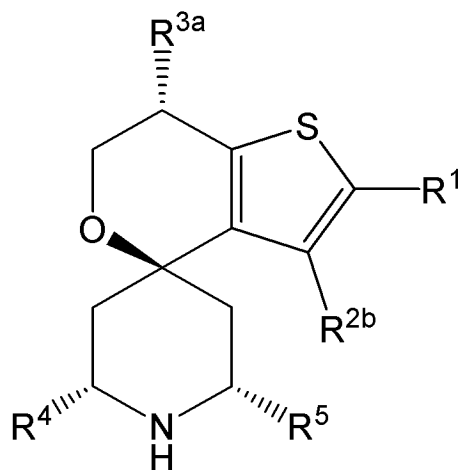
Формула IVb'''

таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

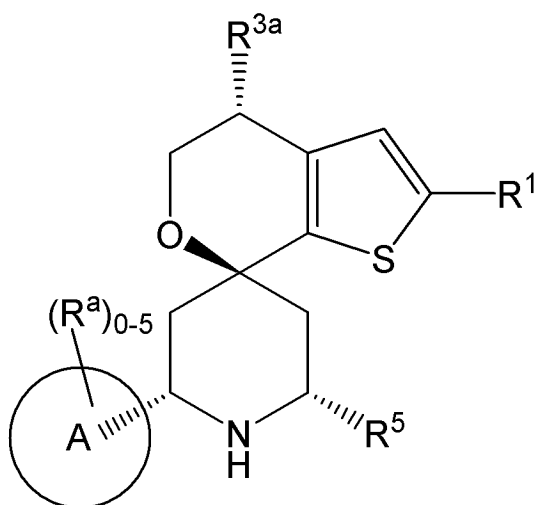
98. Соединение согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



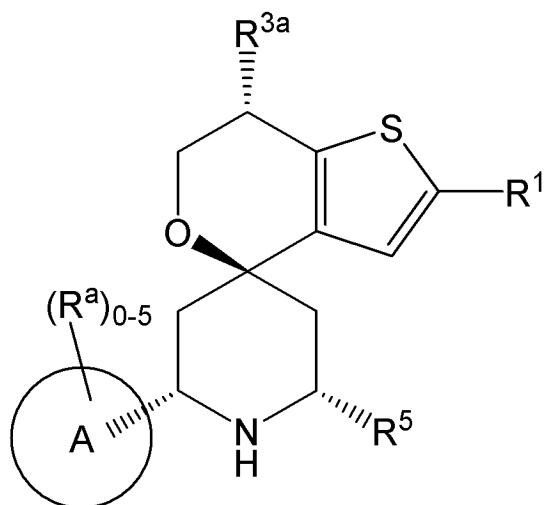
Формула IIa'''



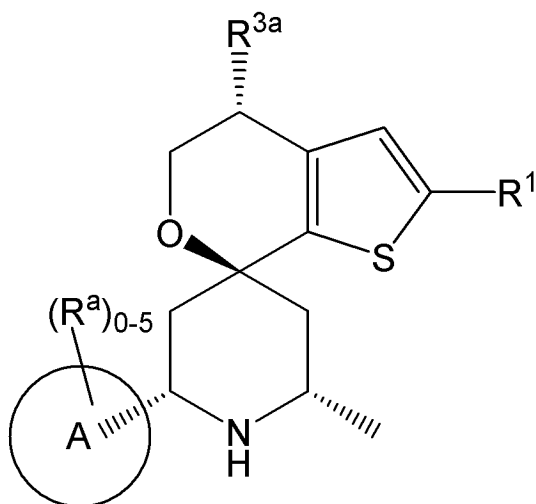
Формула IIb'''



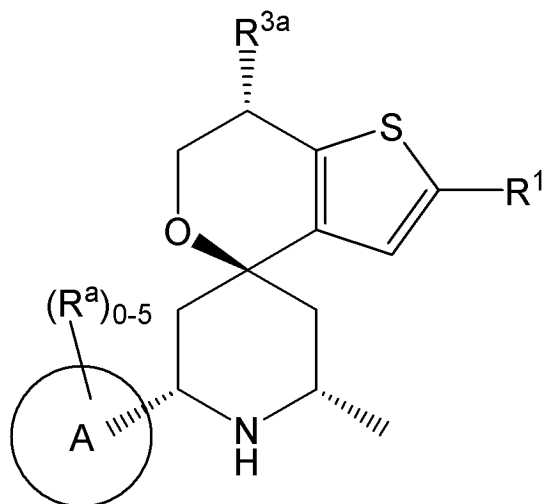
Формула IIIa'''



Формула IIIb'''



Формула IVa'''



Формула IVb'''

таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных

выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих вариантов реализации.

99. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 и фармацевтически приемлемый носитель.

100. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 99.

101. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 99 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

102. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 99 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

103. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт по меньшей мере с одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 99.

104. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 99 для получения лекарственного средства для ингибирования активности APOL1.

105. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 99 для применения для ингибирования активности APOL1.

106. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом,

по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 99.

107. Способ согласно варианту реализации 106, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

108. Способ согласно варианту реализации 106 или варианту реализации 107, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

109. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 99 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

110. Применение согласно варианту реализации 109, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

111. Применение согласно варианту реализации 109 или варианту реализации 110, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

112. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 99 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1 (например, заболевания почек, опосредованного APOL1).

113. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль для применения или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 112, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

114. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль для применения или фармацевтическая композиция для применения согласно варианту реализации 112 или варианту реализации 113, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

115. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт по меньшей мере с одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композицией согласно варианту реализации 99.

116. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно

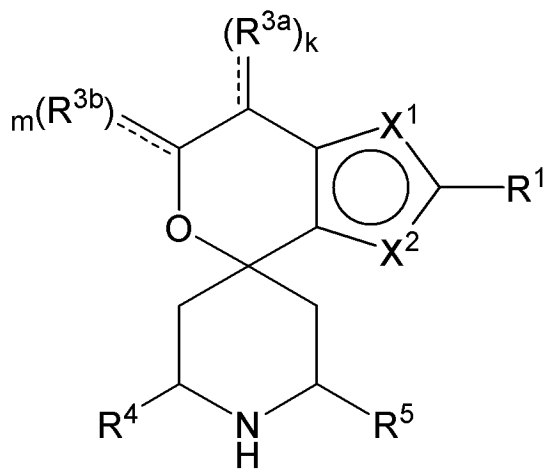
варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 99 для получения лекарственного средства для ингибирования активности APOL1.

117. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 97 или варианту реализации 98 или фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 99 для применения для ингибирования активности APOL1.

4. Неограничивающие примеры вариантов реализации 2

[00173] Без ограничения некоторые варианты реализации/положения настоящего изобретения включают:

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула I₀

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

каждый X^1 и X^2 выбран из S и $-CR^2$, при этом:

один из X^1 и X^2 представляет собой S;

если X^1 представляет собой S, то X^2 представляет собой $-CR^{2b}$; и

если X^2 представляет собой S, то X^1 представляет собой $-CR^{2a}$;

R^1 выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила и фенила; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ и C_1 - C_4 алкокси;

C_1 - C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена;

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4

алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$ и $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$;

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и C_1-C_4 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила;

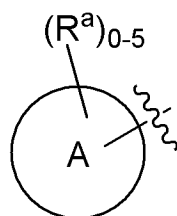
R^{3a} выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила и $=O$; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-OH$;

R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила и $=O$; при этом:

C_1-C_2 алкил в R^{3b} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-OH$;

\equiv в каждом случае представляет собой простую связь, если R^{3a} выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила, или если R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила; или, в качестве альтернативы, \equiv в каждом случае представляет собой двойную связь, если R^{3a} представляет собой $=O$, или если R^{3b} представляет собой $=O$;



R^4 выбран из C_1-C_6 алкила и ; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, C_3-C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила;

кольцо А выбран из C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила, при этом **кольцо А** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

C_1-C_6 алкил и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3-C_6 циклоалкила;

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена,

циано, C₁-C₄ алкила, -NR^hRⁱ и -OR^k, причем:

R^h, **Rⁱ** и **R^j** в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из **R^h**, **Rⁱ** и **R^j** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из **R^k** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R⁵ выбран из C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

C₁-C₆ алкил в **R⁵** необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в **R⁵** необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

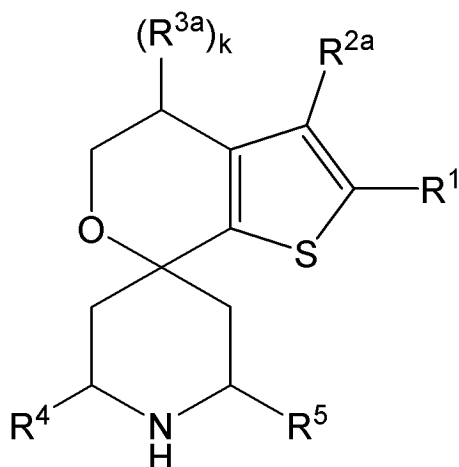
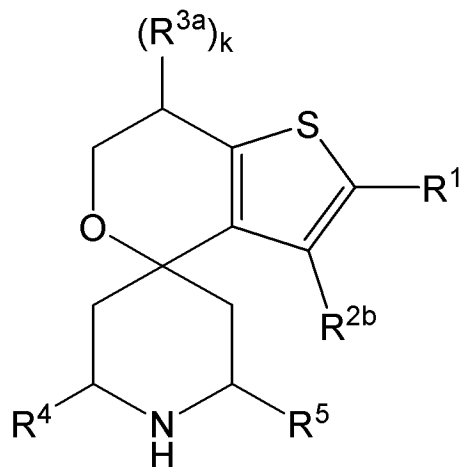
k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, если **R^{3a}** выбран из галогена, циано, -ОН, C₁-C₆ алкила; или, в качестве альтернативы, **k** представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1, если **R^{3a}** представляет собой =O;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, если **R^{3b}** выбран из C₁-C₂ алкила; и если **R^{3b}** представляет собой =O, то **m** представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

p представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

каждый **q** и **r** представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно пункту 1, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:

Формула IIa₀Формула IIb₀

или представляет собой таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, где:

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; при этом:

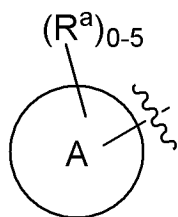
C_1 - C_4 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; и

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для пункта 1.

3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно пункту 1 или пункту 2, отличающиеся тем, что R^4 выбран из

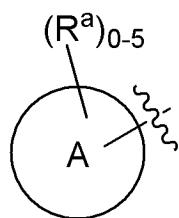


C_1 - C_4 алкила и ; где:

C_1 - C_4 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, - NH_2 , - $NH(C_1-C_4$ алкила), - $N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_2 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для пункта 1 или пункта 2.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-3, отличающиеся тем, что R^4 выбран из



C_1-C_2 алкила и

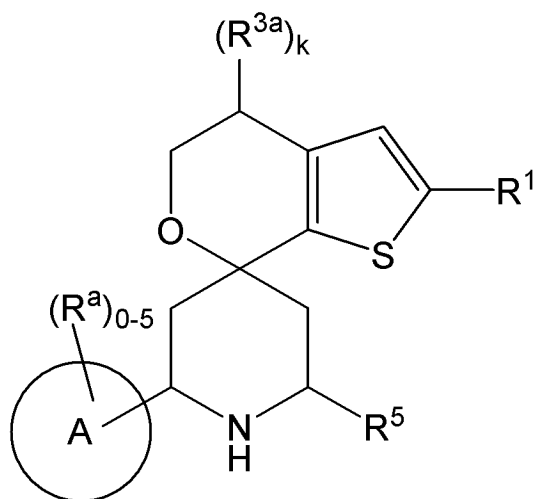
где:

C_1-C_2 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, $-OH$ и 5-6-членного гетероциклила;

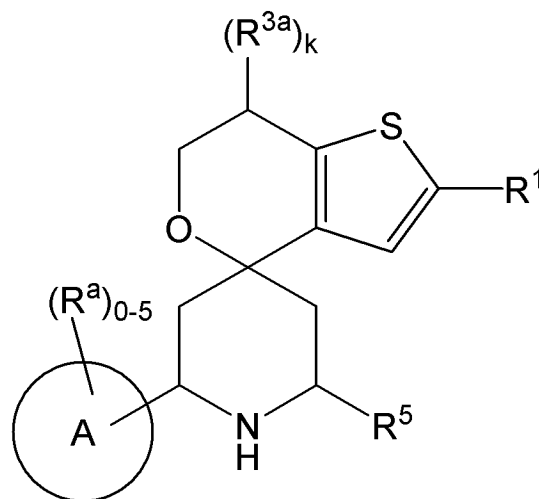
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-3.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4, отличающиеся тем, что R^4 выбран из $-CH_3$, $-CH_2OH$ и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4.

6. Соединение согласно любому из пунктов 1-4, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IIIa₀



Формула IIIb₀

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо А в каждом случае выбрано из C_3-C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-5.

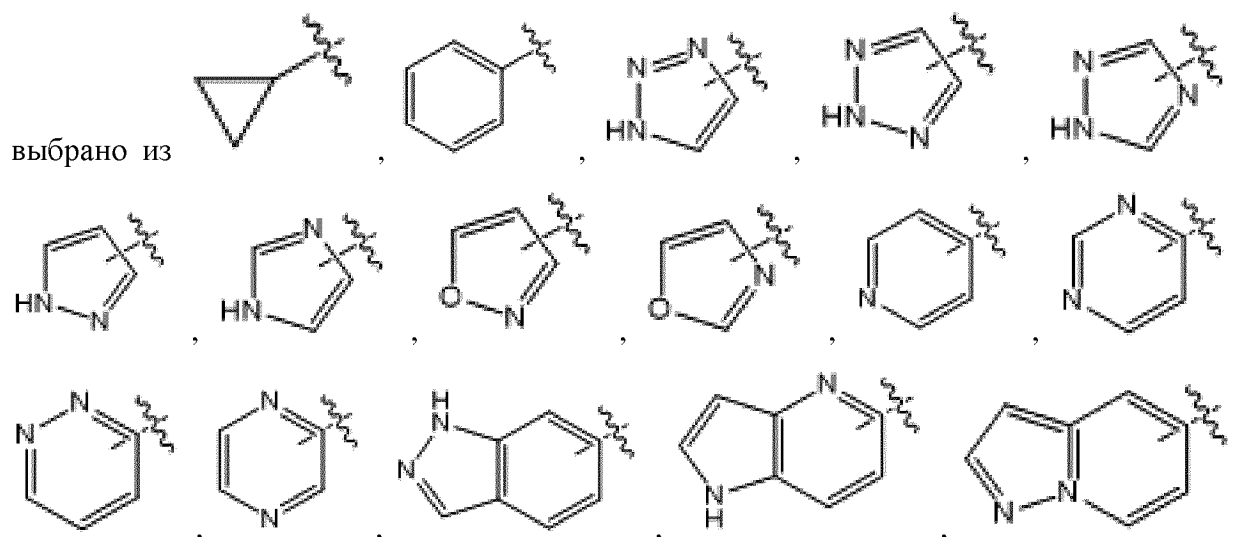
7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-9-членного

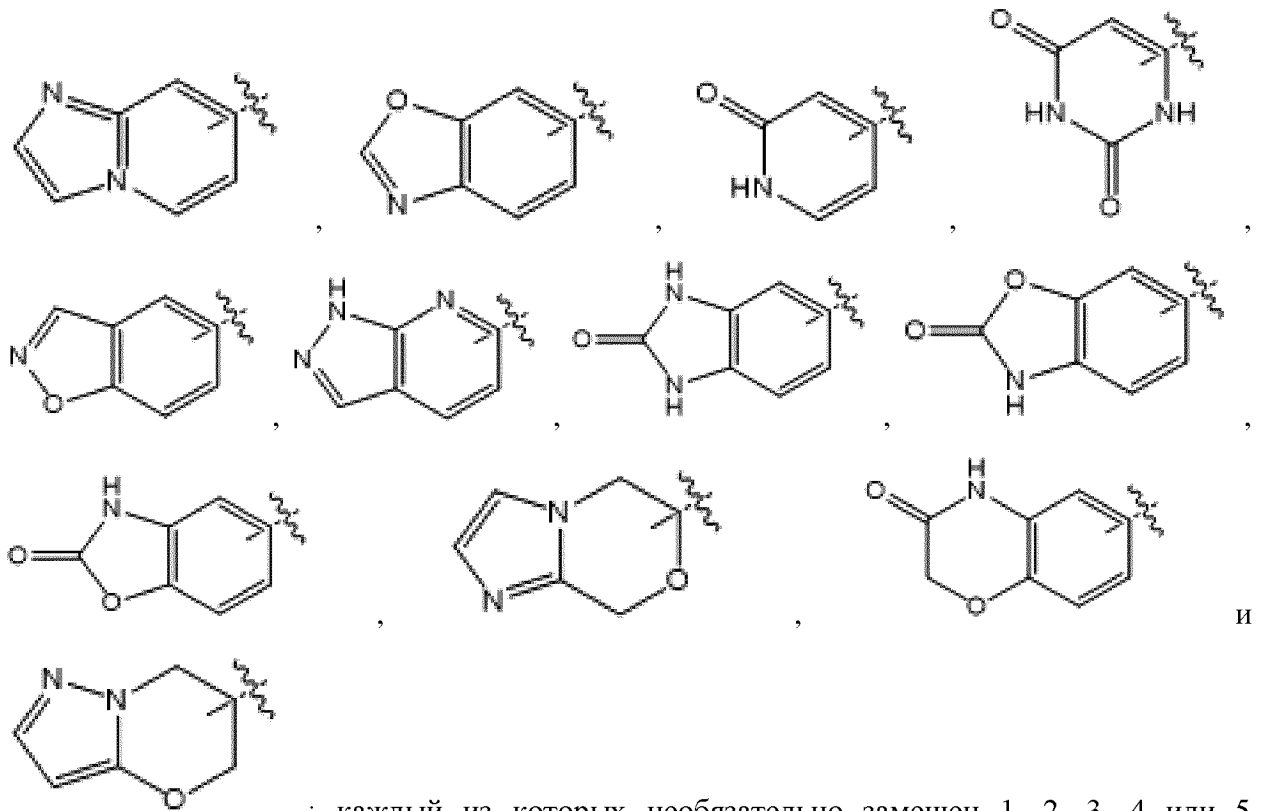
гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-6.

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4, 6 и 7, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-7.

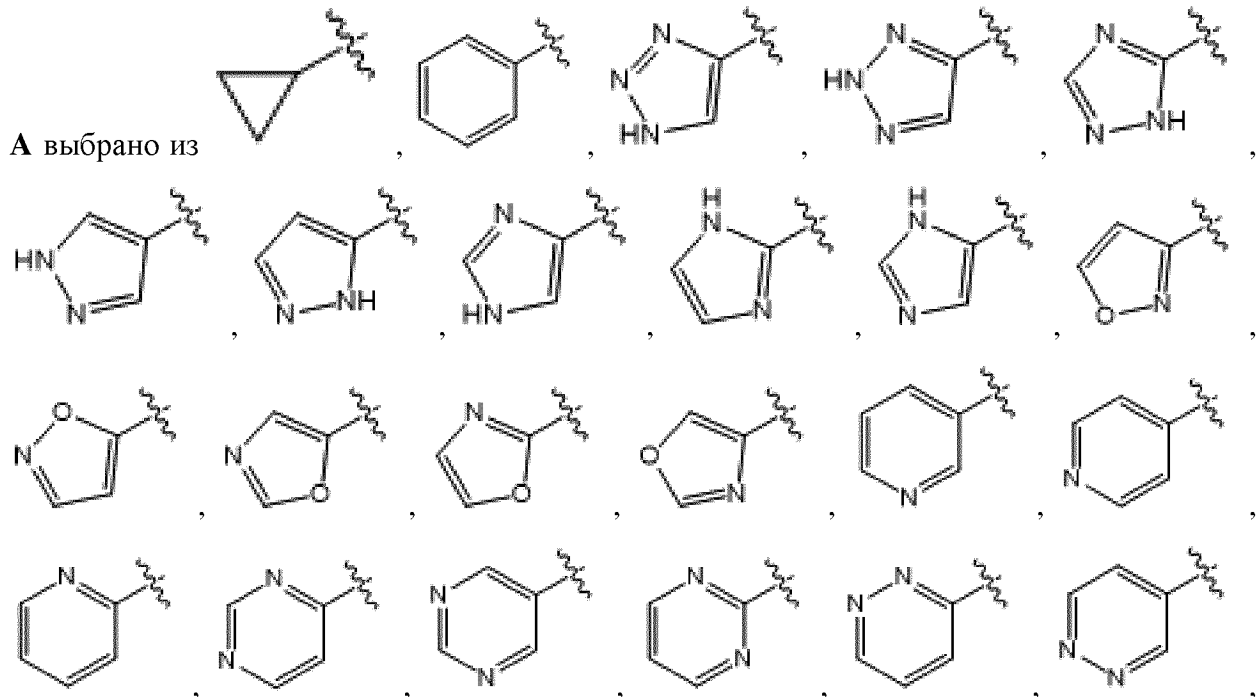
9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-8, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 9-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила, 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и 9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-8.

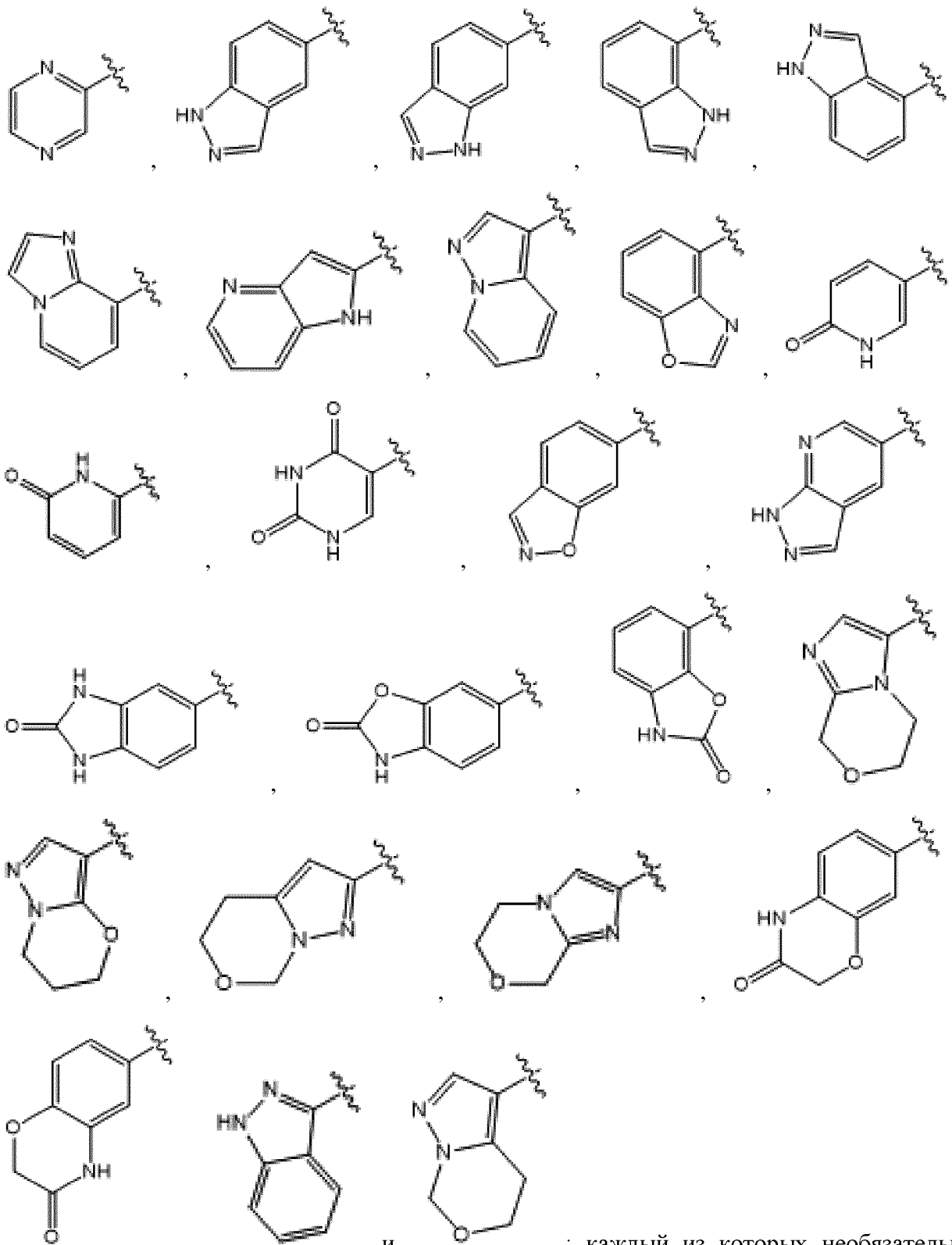
10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-9, отличающиеся тем, что **кольцо А**





11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-10, отличающиеся тем, что **КОЛЬЦО**

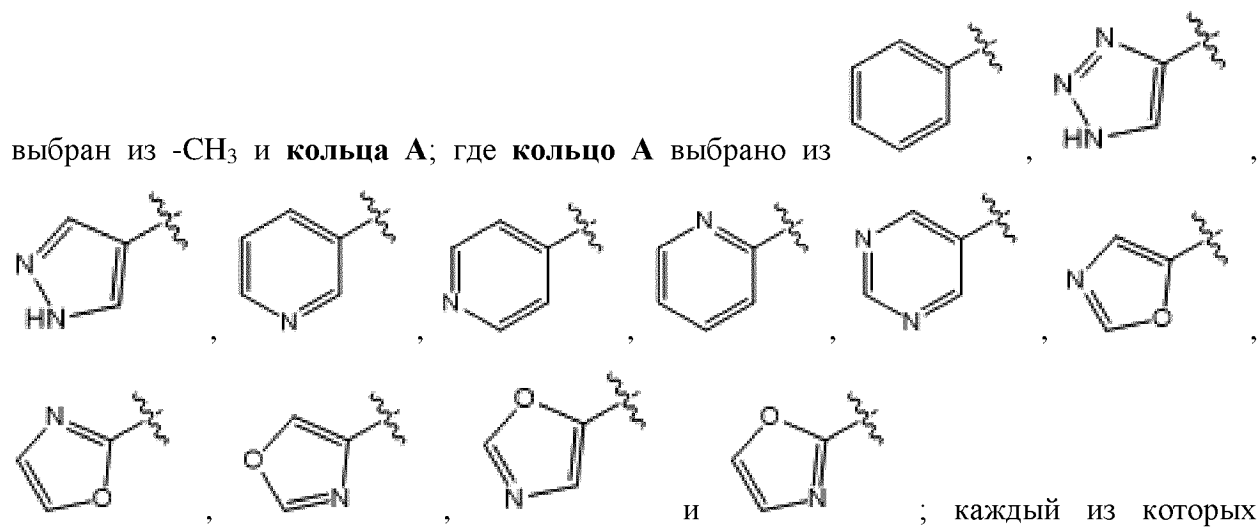




и ; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-10.

12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-11, отличающиеся тем, что R^4

выбран из $-\text{CH}_3$ и кольца **A**; где кольцо **A** выбрано из



необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами \mathbf{R}^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-11.

13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-12, отличающиеся тем, что \mathbf{R}^5 выбран из $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила), $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и 5-10-членного гетероцикла; где:

$\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил в \mathbf{R}^5 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$ и $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси; и

каждый $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил и 5-10-членный гетероцикл в \mathbf{R}^5 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-12.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-13, отличающиеся тем, что \mathbf{R}^5 выбран из $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила), циклопропила, циклобутила и 5-6-членного гетероцикла; где:

$\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил в \mathbf{R}^5 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из F, Cl, Br, циано, $-\text{OH}$ и $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси; и

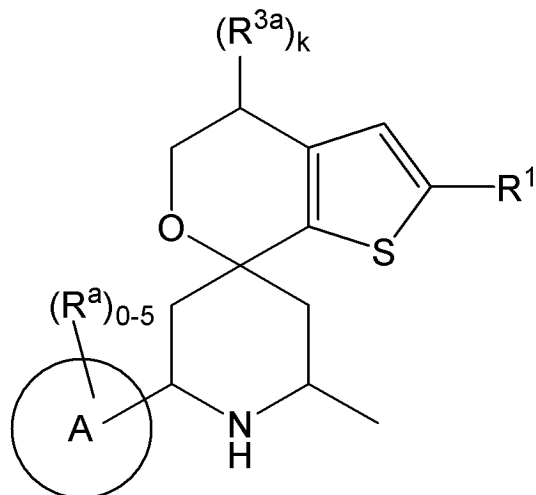
каждый циклопропил, циклобутил и 5-6-членный гетероцикл в \mathbf{R}^5 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из F, Cl, Br, циано, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-13.

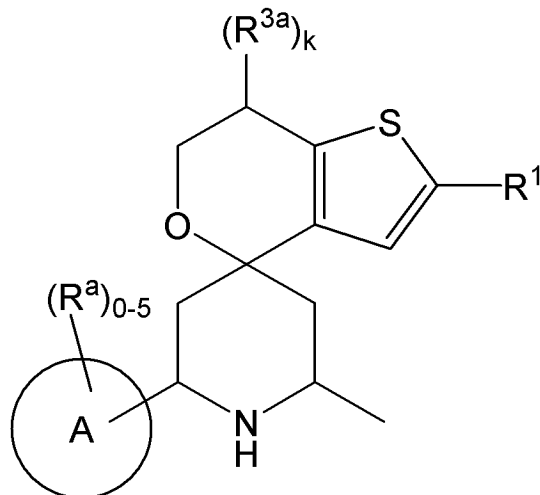
15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-14, отличающиеся тем, что \mathbf{R}^5 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, циклопропила,

дифторциклопропила и тетрагидро-2H-пиридила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-14.

16. Соединение согласно любому из пунктов 1-4 и 6-15, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IVa₀



Формула IVb₀

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-15.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-16, отличающиеся тем, что R^1 выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-16.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-17, отличающиеся тем, что R^1 выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и -ОН; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются

такими, как определено для любого из пунктов 1-17.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-18, отличающиеся тем, что R^1 выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-18.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-18, отличающиеся тем, что R^1 выбран из Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, дифторциклобутила и циклогексила.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-20, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой Cl; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-20.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-21, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из галогена, -ОН и C_1 - C_4 алкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-21.

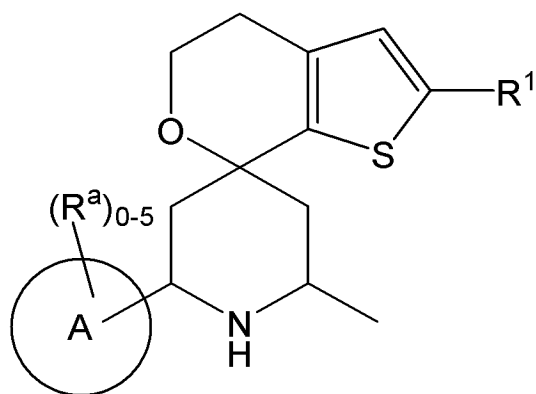
23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-22, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из F, Cl, Br, -ОН и C_1 - C_2 алкила; где:

C_1 - C_2 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из F, Cl и -ОН;

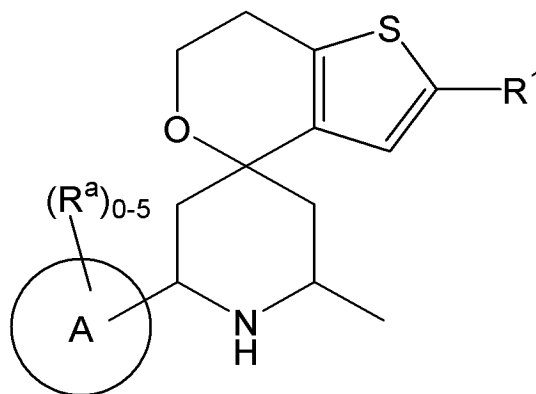
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-22.

24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-23, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из F, -ОН, $-CH_3$, $-CHF_2$ и CH_2OH ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-23.

25. Соединение согласно любому из пунктов 1-4 и 6-24, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Va0



Формула Vb0

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-24.

26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-25, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-8-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый C_3 - C_6 циклоалкил, 5-10-членный гетероциклил, фенил и 5-8-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила и $-OR^k$; при этом:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_2 алкила, циклопропила и циклобутила; причем:

C_1 - C_2 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила; причем:

C_1 - C_4 алкил в R^k необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и $-OH$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-25.

27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-26, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4

галогеналкила, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, циклопропила и циклобутила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$, циклопропила и циклобутила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; причем:

$-CH_3$ в R^k необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена и $-OH$;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-26.

28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-27, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкила, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_2$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-членного гетероциклила, фенила и 6-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$ и циклопропила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$ и циклопропила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; и

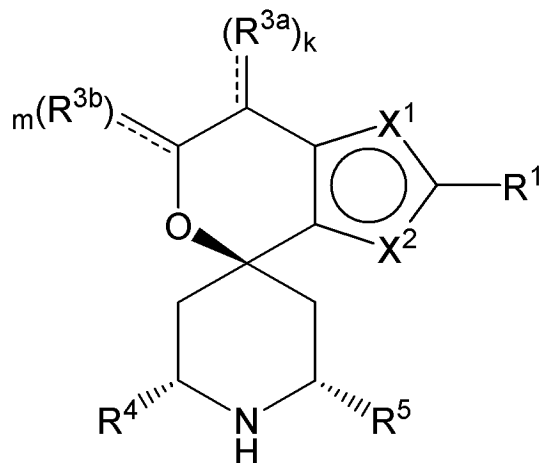
каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-27.

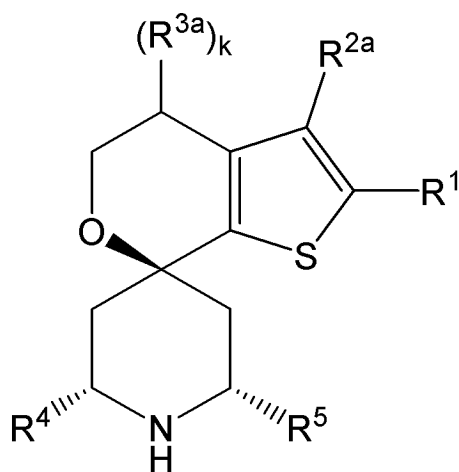
29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-4 и 6-28, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, циано, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, -

CH₂(циклопропила), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(циклопропила), -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₂CH₂OH, -NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, циклопропила, 2-метоксифенила, N-метилпиперазина, тетрагидро-2H-пирана, метилпиразолила, пиридинила и 1,1-диоксида тетрагидротиофенила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-4 и 6-28.

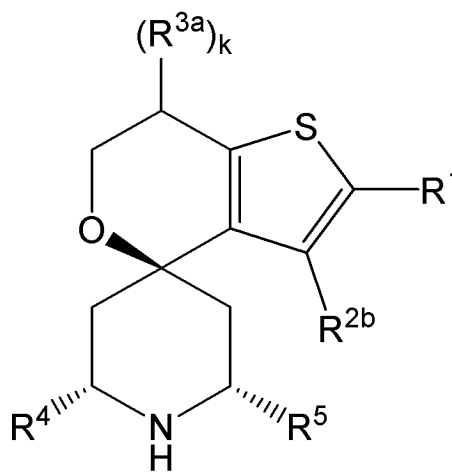
30. Соединение согласно пункту 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



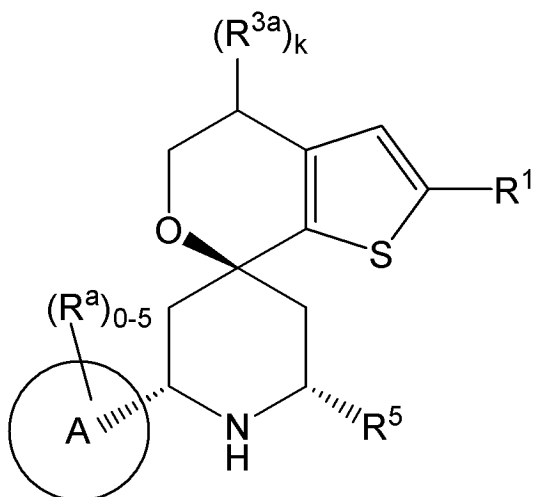
Формула I'0



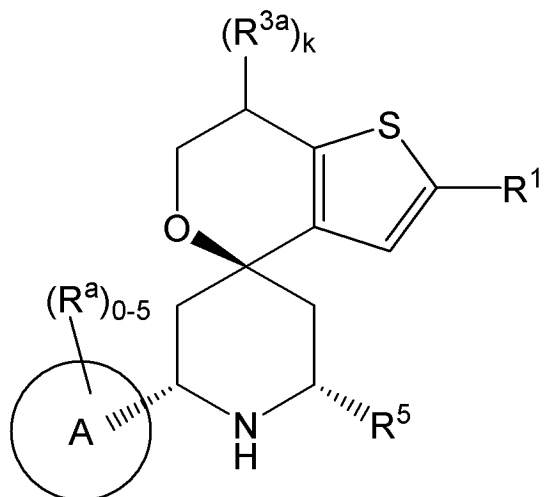
Формула IIa'0



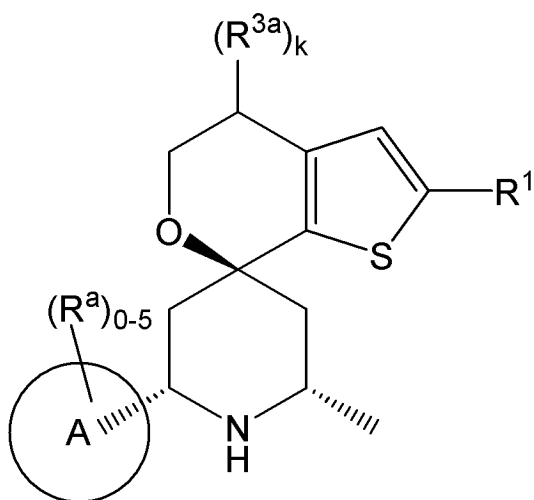
Формула IIb'0



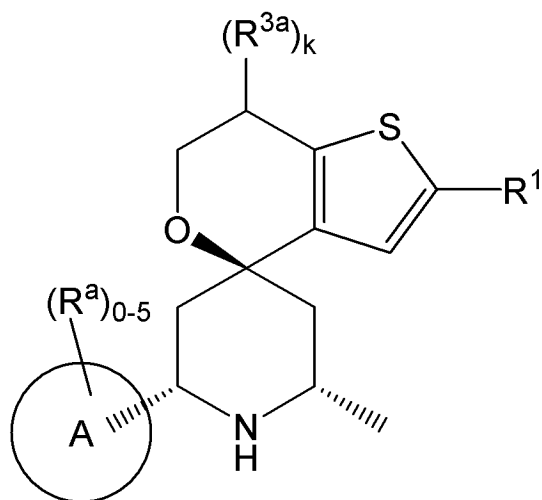
Формула IIIa'0



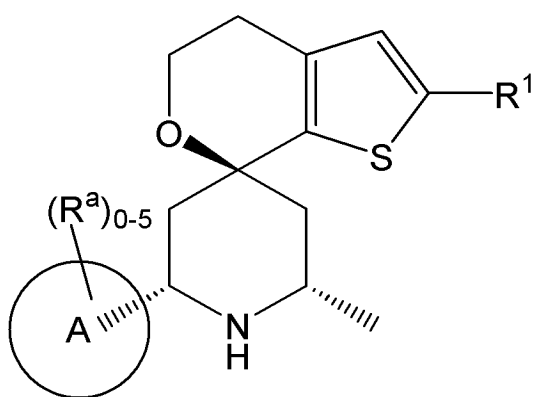
Формула IIIb'0



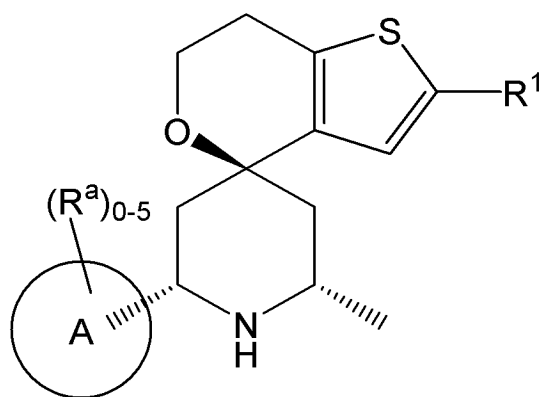
Формула IVa'0



Формула IVb'0



Формула Va'0



Формула Vb'0

таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном параграфе, являются такими, как определено для любого из предыдущих пунктов.

31. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в таблице I, их таутомеров, дейтерированного производного указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль согласно любому из пунктов 1-31 и фармацевтически приемлемый носитель.

33. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения согласно любому из пунктов 1-31 или фармацевтической композиции согласно пункту 32.

34. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-31 или фармацевтической композиции согласно пункту 32 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

35. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-31 или фармацевтическая композиция согласно пункту 32 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

36. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт по меньшей мере с одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью согласно любому из пунктов 1-31 или фармацевтической композицией согласно пункту 32.

37. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-31 или фармацевтической композиции согласно пункту 32 для получения лекарственного средства для ингибирования активности APOL1.

38. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль согласно любому из пунктов 1-31 или фармацевтическая композиция согласно пункту 32 для применения для ингибирования активности APOL1.

39. Кремнийсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-31.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая кремнийсодержащее производное согласно пункту 39.

41. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного согласно пункту 39 или

фармацевтической композиции согласно пункту 40.

42. Применение кремнийсодержащего производного согласно пункту 39 или фармацевтической композиции согласно пункту 40 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

43. Кремнийсодержащее производное согласно пункту 39 или фармацевтическая композиция согласно пункту 40 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

44. Борсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-31.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая борсодержащее производное согласно пункту 44.

46. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, борсодержащего производного согласно пункту 44 или фармацевтической композиции согласно пункту 45.

47. Применение борсодержащего производного согласно пункту 44 или фармацевтической композиции согласно пункту 45 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

48. Борсодержащее производное согласно пункту 44 или фармацевтическая композиция согласно пункту 45 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

49. Фосфорсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-31.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая фосфорсодержащее производное согласно пункту 48.

51. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фосфорсодержащего производного согласно пункту 48 или фармацевтической композиции согласно пункту 49.

52. Применение фосфорсодержащего производного согласно пункту 48 или фармацевтической композиции согласно пункту 49 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

53. Фосфорсодержащее производное согласно пункту 48 или фармацевтическая композиция согласно пункту 49 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

ПРИМЕРЫ

[00174] Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем документе, представлены следующие примеры. Следует понимать, что указанные примеры предназначены исключительно для иллюстративных задач и их не следует толковать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

[00175] Соединения согласно изобретению могут быть получены согласно стандартным химическим способам или согласно приведенному в настоящем документе описанию. В последующих схемах синтеза и описании получения соединений формулы I, Ia, Ib, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, I', Ia', Ib', IIIa', IIIb', IVa', IVb', Va', Vb', Ia'', Ib'', IIIa'', IIIb'', IVa'', IVb'', Ia''', Ib''', IIIa''', IIIb''', IVa''', IVb''', I₀, Ia₀, Ib₀, IIIa₀, IIIb₀, IVa₀, IVb₀, Va₀, Vb₀, I'₀, Ia'₀, Ib'₀, IIIa'₀, IIIb'₀, IVa'₀, IVb'₀, Va'₀ и Vb'₀, соединений 1-391, таутомера указанных соединений, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений используют следующие сокращения:

1. Сокращения

AIBN=азобисизобутиронитрил

ARP=планшет, готовый для исследования

BVBPY=4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил

BF₃=трифторид бора

BF₃.OEt₂=диэтилэфират трифторида бора

Boc₂O=ди-трет-бутил-дикарбонат

BzCl=бензилхлорформиат

CDMT=2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин

DAST=трифторид диэтиламиносеры

DBU=1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен

DXM=дихлорметан

DIBAL-H=гидрид диизобутилалюминия

DIPEA=N, N-диизопропилэтиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

DMAP=диметиламинопиридин

DMAA=диметилацетамид

DMЭ=диметоксиэтан

DMEM=среда Игла в модификации Дульбекко

DMФА=диметилформаид

DMPU=N, N'-диметилпропиленмочевина

DMCO=диметилсульфоксид

DRPA=дифенилфосфорилазид

EtOAc=этилацетат

EtOH=этанол

Et₂O=диэтиловый эфир

ЭБС=эмбриональная бычья сыворотка

FLU=единицы флуоресценции
 HATU=[диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]диметиламмония (гексафторфосфатный анион)
 HDMC=N-[(5-хлор-3-оксидо-1H-бензотриазол-1-ил)-4-морфолинилметилен]-N-метилметанаминия гексафторфосфат
 HEPES=4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислота
 HBSS=сбалансированный солевой раствор Хэнкса
 IPA=изопропиловый спирт
 $\text{Ir}[\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ =гексафторид фосфора
 LDA=диизопропиламид лития
 LED=светодиод
 MeCN=ацетонитрил
 MeI=метилюдиодид
 MeOH=метанол
 MsOH=метансульфокислота
 МТБЭ или ТБМЭ=метил-*трет*-бутиловый эфир
 $n\text{-BuLi}$ =*n*-бутиллитий
 NBS=N-бромсукцинимид
 NMM=N-метилморфолин
 NMP=N-метилпирролидин
 ФБР=фосфатный буферный раствор
 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ =[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II)
 ПП=полипропилен
 ПТСК=моногидрат *n*-толуолсульфокислоты
 ТЗР=2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
 ТВАФ=фторид тетра-*n*-бутиламмония
 TBSCl=трет-бутилдиметилсилилхлорид
 ТЭА=триэтиламин
 ТЕТ=тетрациклин
 ТФУК=трифторуксусная кислота
 TfOH=трифторметансульфокислота
 ТГФ=тетрагидрофуран
 2-Ме-ТГФ=2-метилтетрагидрофуран
 ТГП=тетрагидропиран
 TMSCl=триметилсилилхлорид
 TMSS=трис(триметилсилил)силан

2. Пример 1. Синтез соединений

[00176] Все конкретные и общие соединения и описанные промежуточные соединения для получения указанных соединений рассматривают как часть изобретения,

описанного в настоящем документе.

Синтез исходных веществ

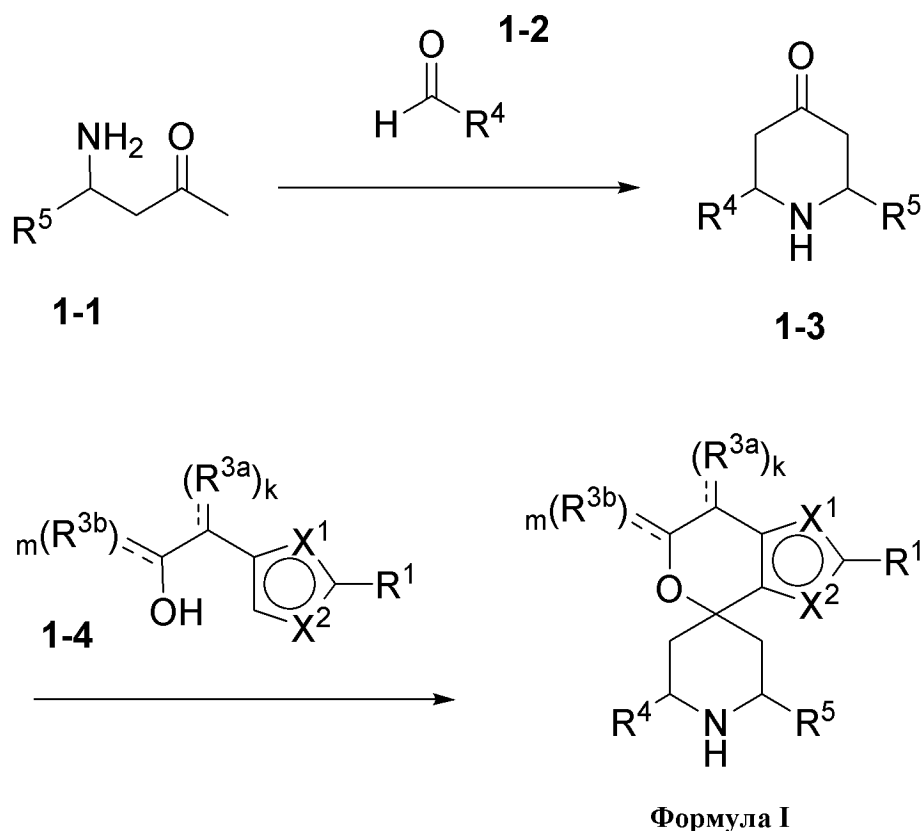
[00177] В примерах получения описаны способы синтеза промежуточных соединений, применяемых для синтеза соединений 1-391.

Общие схемы

[00178] В некоторых вариантах реализации способы получения соединений формулы **I** включают реакции, описанные на схемах 1-6.

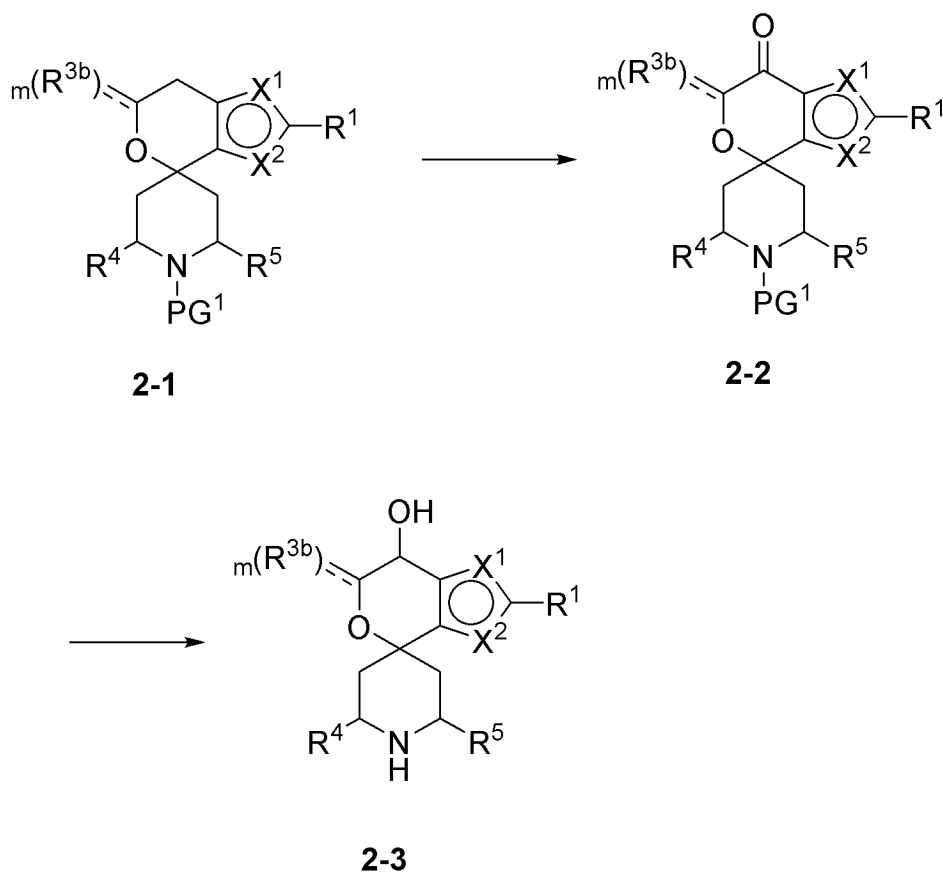
[00179] На схеме 1 показан способ получения соединений формулы **I**. R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , m и k являются такими, как определено выше. Аминокетон формулы **1-1** можно подвергать взаимодействию с альдегидом формулы **1-2** с получением пиперидона формулы **1-3**. В некоторых вариантах реализации взаимодействие можно проводить в присутствии аминового катализатора, такого как L-пролин, и основания, такого как триэтиламин, и сульфата магния в качестве реагента. Соединения формулы **1-3** могут быть получены любым подходящим способом получения пиперидона. Соединение формулы **1-3** может быть получено из пиперидона формулы **1-3** и спирта формулы **1-4** в любых условиях, подходящих для проведения реакции Пикте-Шпенглера. Например, взаимодействие можно проводить в присутствии кислоты, такой как трифторметансульфокислота, и растворителя, такого как 1,4-диоксан. В альтернативном варианте реализации можно применять кислоту, такую как метансульфокислота. Взаимодействие можно проводить в растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии подводимого тепла (например, 40°C).

Схема 1



[00180] На схеме 2 изображены способы получения соединений формулы **2-3**. PG¹ представляет собой любую подходящую защитную группу атома азота. Например, в некоторых вариантах реализации PG¹ представляет собой трифторацетатную группу. Соединение формулы **2-2** может быть получено из **2-1** любым подходящим способом бензильного окисления. Например, в некоторых вариантах реализации взаимодействие проводят в присутствии газообразного кислорода под давлением, нагнетаемым из баллона, N-гидроксифталамида и диацетата кобальта в качестве катализатора. В некоторых вариантах реализации взаимодействие проводят в присутствии ацетонитрила. Взаимодействие можно проводить в присутствии подводимого тепла (например, при 60°C). Соединения формулы **2-3** могут быть получены из соединения формулы **2-2** любым подходящим способом восстановления кетона до спирта. Например, можно применять катализатор Кори-Бакши-Шибата (катализатор CBS) в присутствии восстановителя, такого как боран. В альтернативных вариантах реализации можно применять систему гидрирования с переносом водорода, катализируемую переходным металлом. В присутствии хирального лиганда реакция гидрирования с переносом водорода, катализируемая переходным металлом, может приводить к асимметричному восстановлению кетона.

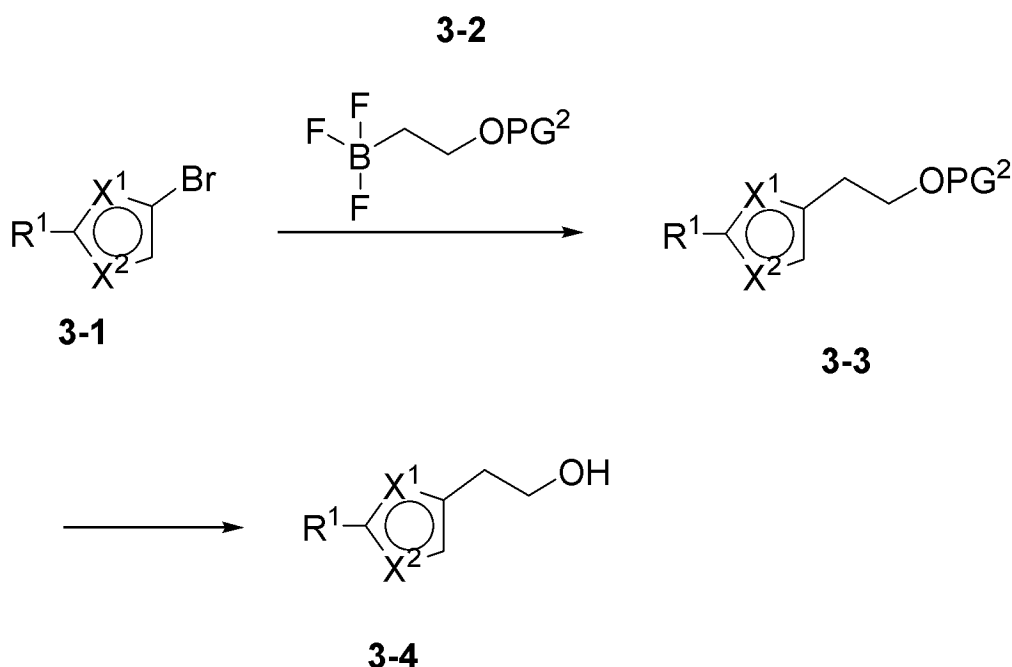
Схема 2



[00181] На схеме 3 показаны способы получения соединений формулы **3-4**. PG² представляет собой любую подходящую защитную группу спирта, например, ТГП. Можно проводить сочетание гетероциклического бромида формулы **3-1** с

трифторборатной солью формулы **3-2** любым подходящим способом сочетания галогенида с алкилборонатом. Например, в некоторых вариантах реализации взаимодействие можно проводить в присутствии каталитической системы, такой как дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан-палладий (II)-метансульфонат-N-метил-2-фениланилин, и основания, такого как Cs₂CO₃. Взаимодействие можно проводить в присутствии подводимого тепла (например, при 100°C). В некоторых вариантах реализации взаимодействие проводят в растворителе, таком как толуол. Любой подходящий способ удаления защитной группы спирта можно применять для получения соединения формулы **3-4**. Например, если PG² представляет собой ТГП, то можно применять кислоту, такую как п-толуолсульфокислота, в растворителе, таком как метанол. Взаимодействие можно проводить при комнатной температуре.

Схема 3

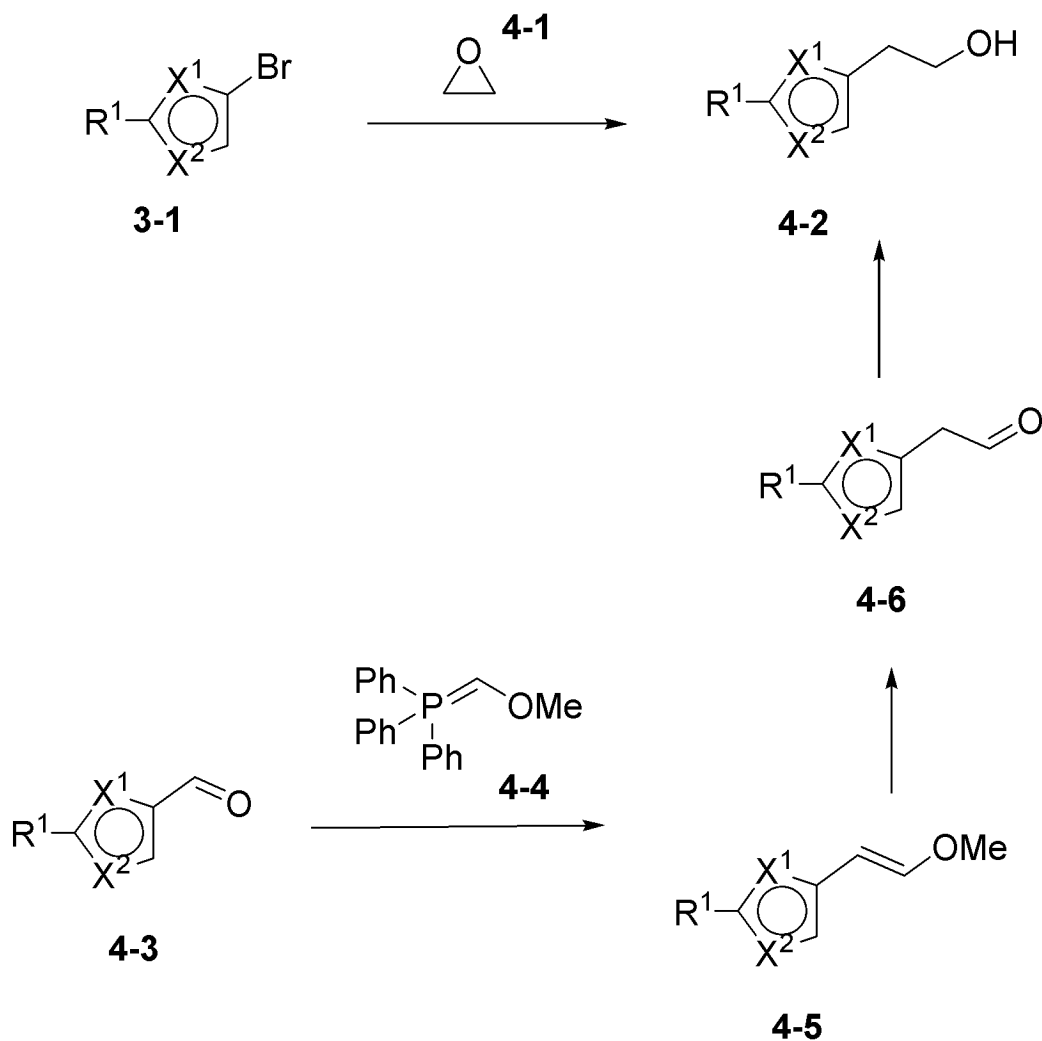


[00182] На схеме 4 показаны способы получения спиртов формулы **4-5** из арилгалогенидов формулы **3-1**. Любой подходящий реагент для проведения обмена литий-галоген в гетероарилбромиде, такой как н-бутиллитий, можно применять для получения металлорганического гетероарильного реагента *in situ*. Взаимодействие можно проводить в растворителе, таком как ТГФ или диэтиловый эфир, при низкой температуре (например, от 0 до -78°C). Присоединение металлорганического реагента к эпоксиду, такому как этиленоксид, в присутствии кислоты Льюиса, такой как диэтилэфират трифторида бора, приводит к получению спиртов формулы **4-2**. В некоторых вариантах реализации реакцию обмена литий-галоген можно проводить в непрерывном режиме.

[00183] В альтернативном способе получения соединений формулы **4-2** альдегид формулы **4-3** можно обрабатывать по реакции Виттига реагентом, таким как илид формулы **4-4**, с получением простого енольного эфира формулы **4-5**. В некоторых

вариантах реализации взаимодействие проводят в присутствии основания, такого как трет-бутоксид калия, в растворителе, таком как диэтиловый эфир. В некоторых вариантах реализации простые енольные эфиры формулы **4-5** могут быть превращены в соединения формулы **4-6** путем обработки кислотой, такой как HCl. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **4-2** может быть получено из соединения формулы **4-6** с применением любого подходящего реагента для восстановления альдегида до спирта, например, можно применять боргидрид натрия в метаноле.

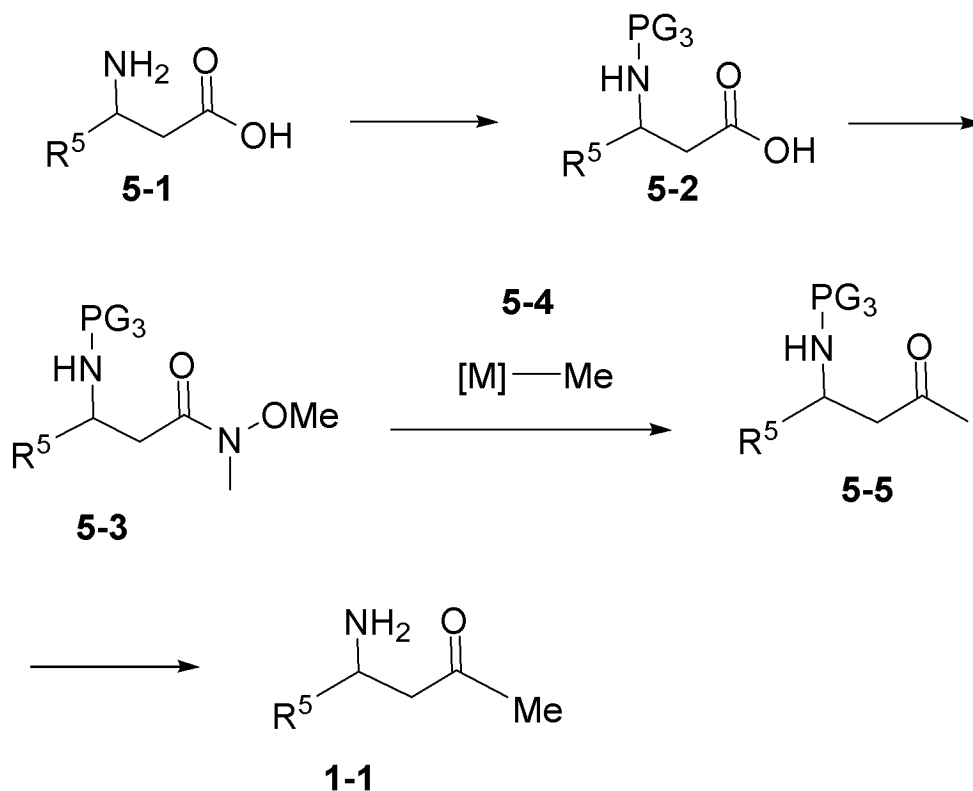
Схема 4



[00184] На схеме 5 показаны способы получения соединений формулы **1-1**. PG³ представляет собой любую подходящую защитную группу атома азота. Соединения формулы **5-1** могут быть защищены с использованием любой подходящей защитной группы атома азота. Например, если PG³ представляет собой Вос-группу, то можно применять любые подходящие реагенты для присоединения Вос-группы к амину. Соединение формулы **5-3** (амид Вайнреба) может быть получено из соединения формулы **5-2** и N-метил-N-метоксиамина с использованием подходящего любого реагента амидного сочетания. Например, взаимодействие можно проводить в растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии T3P и DIPEA. Соединение формулы **5-5** может быть

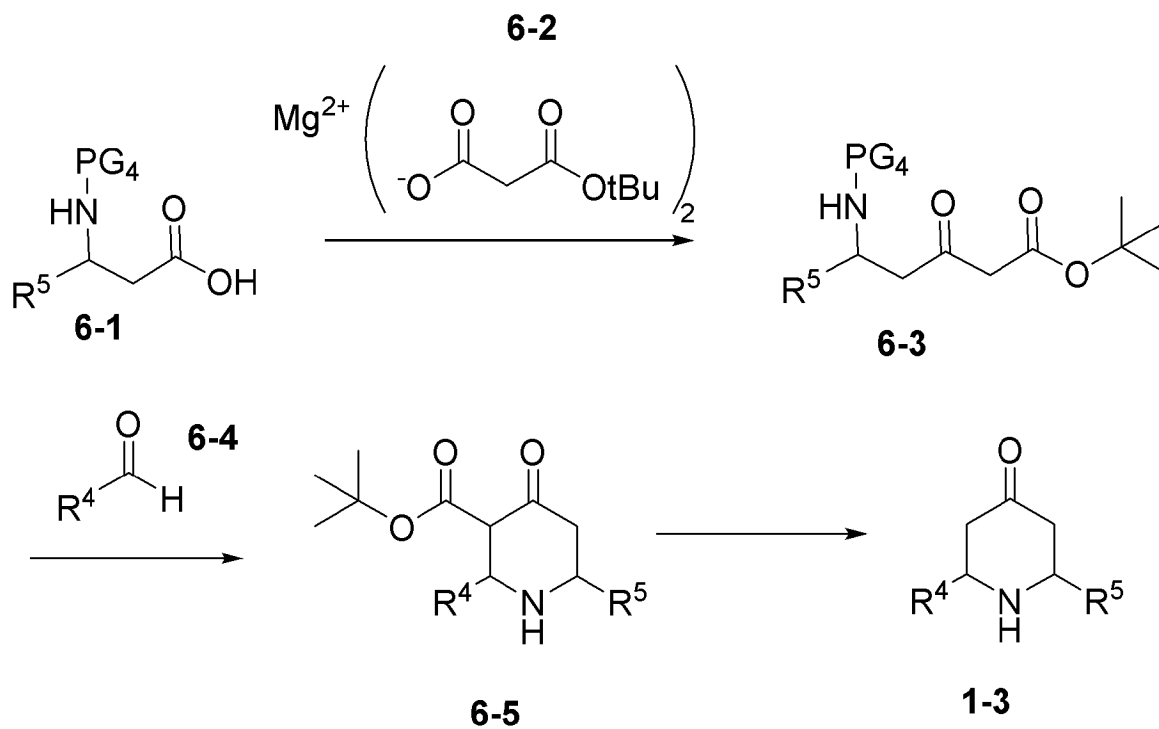
получено из соединения формулы **5-3** путем присоединения металлоорганического реагента, такого как йодид метилмагния. Взаимодействие можно проводить в растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре (например, 0°C). Соединения формулы **1-1** могут быть получены из соединений формулы **5-5** любым подходящим способом удаления защитной группы атома азота. Например, если PG³ представляет собой Вос, то можно применять раствор HCl в 1,4-диоксане.

Схема 5



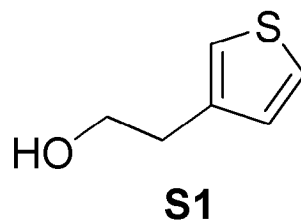
[00185] На схеме 6 показан альтернативный способ получения соединения формулы **1-3** из N-защищенных бета-аминокислот формулы **6-1**. PG⁴ может представлять собой Вос или любую подходящую защитную группу атома азота. Можно проводить сочетание димагниевой соли соединения **6-2** с соединениями формулы **6-1** с использованием реагента, такого как CDI, в растворителе, таком как ТГФ. Конденсация соединений формулы **6-3** с альдегидами формулы **6-4** приводит к получению соединений формулы **6-5**. В некоторых вариантах реализации взаимодействие можно проводить путем обработки соединения формулы **6-3** кислотой, такой как ТФУК, в растворителе, таком как дихлорметан, а затем присоединять альдегид формулы **6-4**. Соединение формулы **1-3** может быть получено из соединения формулы **6-5** путем обработки кислотой, такой как метансульфо кислота, в растворителе, таком как дихлорметан. Взаимодействие можно проводить в присутствии подводимого тепла (например, в условиях обратной конденсации).

Схема 6



Получение S1

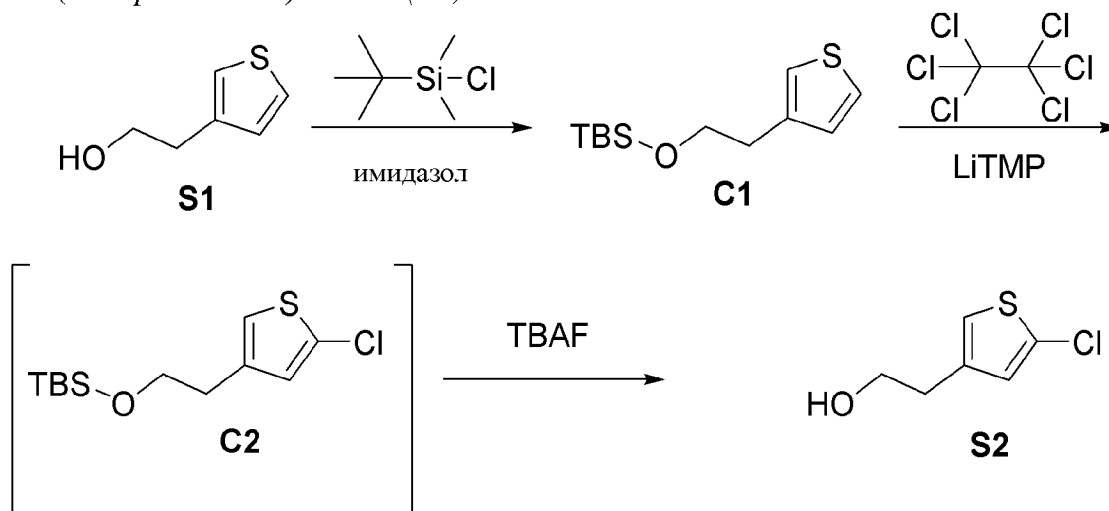
2-(3-тиенил)этанол (S1)



[00186] 2-(3-тиенил)этанол (S1) получали из коммерческих источников.

Получение S2

2-(5-хлор-3-тиенил)этанол (S2)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-диметил-[2-(3-тиенил)этокси]силана (С1)

[00187] В раствор 2-(3-тиенил)этанола **S1** (18 г, 140,4 ммоль) в ДМФА (100 мл) последовательно добавляли имидазол (12 г, 176,3 ммоль) и *трет*-бутилхлордиметилсилан (24 г, 159,2 ммоль). Наблюдали выделение теплоты. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь МТБЭ (500 мл) и промывали водой (200 мл), 0,5 н. HCl (200 мл), водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл). Сушили органический слой, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли органический слой в гептане и пропускали через пробку с силикагелем; промывали 1-5% смесями МТБЭ/гептан. Удаляли растворитель с получением *трет*-бутил-диметил-[2-(3-тиенил)этокси]силана **C1** (34 г, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,28-7,13 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 3,80 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил[2-(5-хлор-3-тиенил)этокси]диметилсилана (С2)

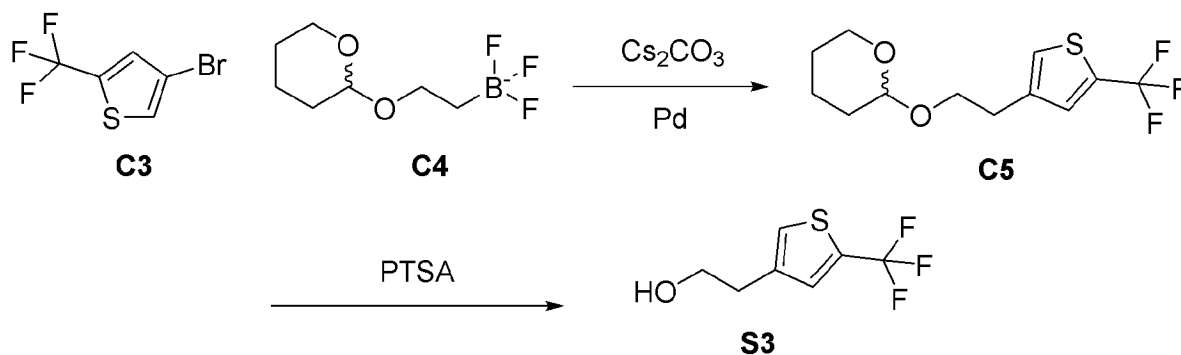
[00188] В раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (36 мл, 213,3 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл), охлажденный до 0°C, добавляли раствор гексиллития (92 мл, 2,3 М, 211,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при -78°C. В реакционную смесь добавляли раствор *трет*-бутил-диметил-[2-(3-тиенил)этокси]силана **C1** (34 г, 138,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) в течение 20 минут. Перемешивали реакционную смесь при -30°C в течение 45 минут. Охлаждали реакционную смесь до -78°C и по частям добавляли 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтан (54 г, 228,1 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (125 мл), разбавляли смесь водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (500 мл) и повторно экстрагировали EtOAc (100 мл). Промывали объединенные органические слои 0,5 н. HCl (200 мл), водой (300 мл) и соевым раствором (200 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, трет-бутил[2-(5-хлор-3-тиенил)этокси]диметилсилана **C2**.

Стадия 3. Синтез 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола (S2)

[00189] В раствор трет-бутил[2-(5-хлор-3-тиенил)этокси]диметилсилана **C2** (12,5 г, 42,89 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (120 мл) добавляли TBAF (63 мл, 1 М в ТГФ, 63,00 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разделяли реакционную смесь в EtOAc (400 мл) и воде (400 мл). Разделяли слои и экстрагировали органический слой EtOAc (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (4,5 г, 58%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,82 (d, J=0,9 Гц, 2H), 3,89-3,71 (m, 2H), 2,79 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,05 (s, 1H). ЖХМС m/z 162,91 [M+H]⁺.

Получение S3

2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанол (S3)



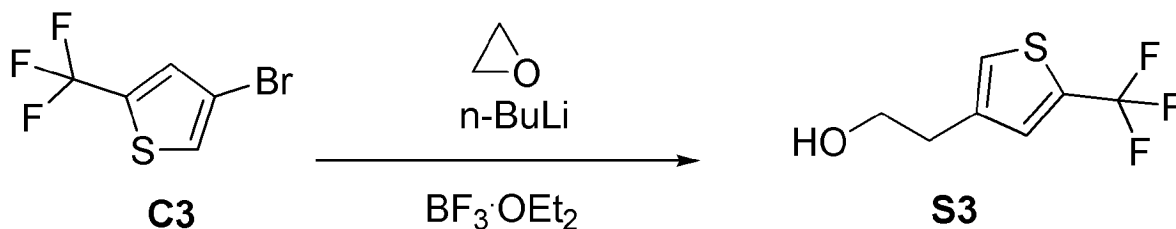
Стадия 1. Синтез 2-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]тетрагидропирана (C5)

[00190] В смесь 4-бром-2-(трифторметил)тиофена **C3** (9 г, 38,96 ммоль), дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан-метансульфонат-N-метил-2-фениланилин-палладия (2+) (1,8 г, 2,117 ммоль) и трифтор(2-тетрагидропиран-2-илоксиэтил)боргидрида калия **C4** (10 г, 42,36 ммоль) добавляли толуол (75 мл) и воду (25 мл). Пропускали азот через верхнюю часть реакционной смеси, после чего добавляли Cs_2CO_3 (40 г, 122,8 ммоль). Присоединяли обратный холодильник и грели реакционную смесь при 100°C в течение 48 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (150 мл) и водой (100 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой EtOAc (100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 2-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]тетрагидропирана **C5** (9 г, 82%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 (t, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,62 (dd, $J=4,2, 2,8$ Гц, 1H), 3,96 (dt, $J=9,6, 6,7$ Гц, 1H), 3,75 (ddd, $J=11,3, 8,0, 3,4$ Гц, 1H), 3,62 (dt, $J=9,6, 6,5$ Гц, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 2,93 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,83 (ddd, $J=14,2, 6,6, 3,4$ Гц, 1H), 1,73 (td, $J=9,0, 4,2$ Гц, 1H), 1,66-1,50 (m, 4H).

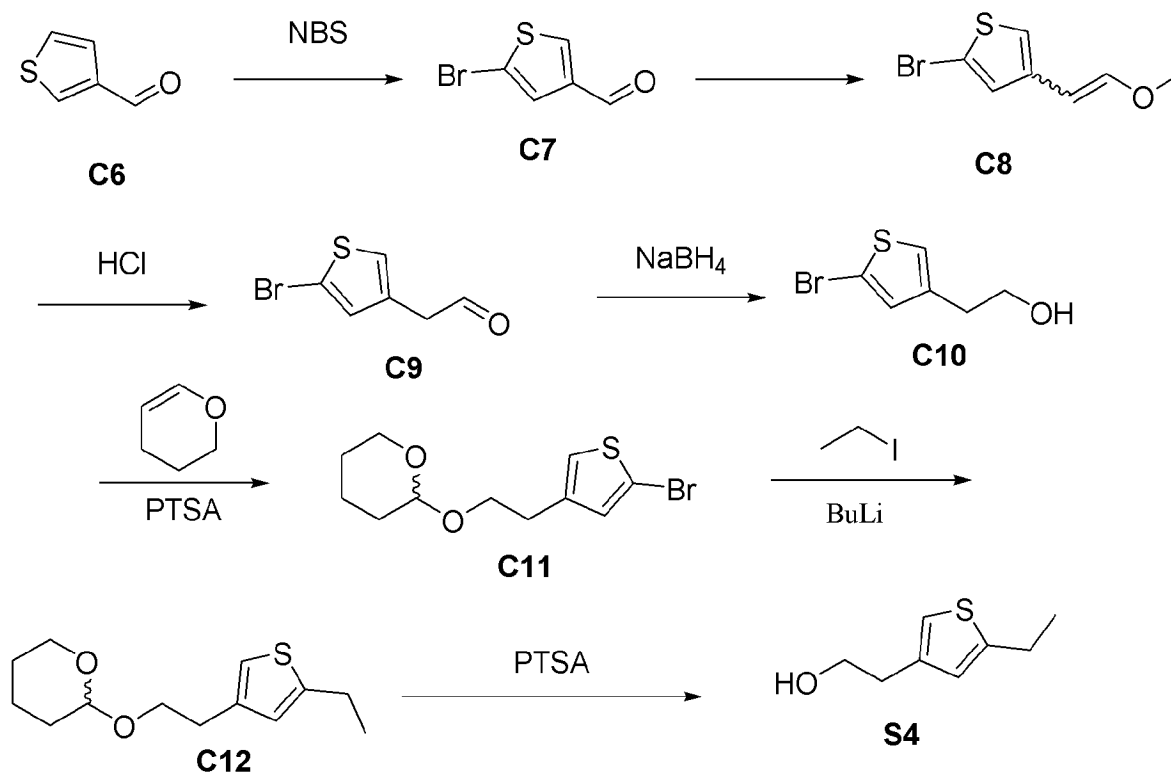
Стадия 2. Синтез 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола (S3)

[00191] В перемешиваемый раствор 2-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]тетрагидропирана **C5** (1,8 г, 6,100 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфокислоты (1,2 г, 6,309 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои разбавленным NaHCO_3 (10 мл NaHCO_3 и 10 мл воды) и солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного соединения. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (820 мг, 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,35 (p, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,23 (dt, $J=1,7, 0,9$ Гц, 1H), 3,85 (td, $J=7,1, 6,5, 2,7$ Гц, 2H), 2,87 (td, $J=6,4, 0,8$ Гц, 2H), 2,06 (d, $J=4,3$ Гц, 1H).

Альтернативный пример получения S3

2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанол (**S3**)

[00192] Охлаждали раствор 4-бром-2-(трифторметил)тиофена **C3** (50,13 г, 217,0 ммоль) в Et₂O (500 мл) до -78°C и добавляли nBuLi (91 мл, 2,48 М, 225,7 ммоль) со скоростью, подобранной для поддержания температуры ниже -68°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут и добавляли этиленоксид (14 г, 317,8 ммоль) со скоростью, позволяющей поддерживать температуру ниже -70°C. Добавляли BF₃·OEt₂ (28 мл, 226,9 ммоль) со скоростью, позволяющей поддерживать температуру ниже -68°C. Добавление BF₃·OEt₂ происходило с выделением большого количества теплоты. Перемешивали реакционную смесь в течение одного часа при -78°C, а затем выливали в 500 мл 1 н. HCl и экстрагировали 500 мл Et₂O. Сушили экстракт MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка путем колоночной хроматографии (1600 г: изократический градиент: 10% CH₃CN-ДХМ) приводила к получению 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (22,48 г, 53%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,36 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,88 (q, J=6,0 Гц, 2H), 2,90 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1,55 (t, J=5,4 Гц, 1H) ppm. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -55,36 ppm.

Получение S42-(5-этил-3-тиенил)этанол (**S4**)

Стадия 1. Синтез 5-бромтиофен-3-карбальдегида (С7)

[00193] В перемешиваемый раствор тиофен-3-карбальдегида **С6** (50 г, 40,717 моль) в ДМФА (500 мл) добавляли NBS (119,02 г, 0,6687 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию ледяной водой (600 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×600 мл). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-2% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 5-бромтиофен-3-карбальдегида **С7** (39,2 г, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,77 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,505 (d, J = 1,6 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-бром-4-[(E)-2-метоксивинил]тиофена (С8)

[00194] В перемешиваемый раствор хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (115,1 г, 0,3358 моль) в диэтиловом эфире (450,00 мл) при 0°C по каплям добавляли трет-бутоксид калия (1 М в ТГФ) (381 мл, 1 М, 0,3810 моль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Добавляли раствор 5-бромтиофен-3-карбальдегида **С7** (45 г, 0,2215 моль) в диэтиловом эфире (90 мл), а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Гасили реакцию раствором NH₄Cl (900 мл) при 0°C и экстрагировали смесь EtOAc (2×700 мл). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир) приводила к получению продукта, 2-бром-4-[(E)-2-метоксивинил]тиофена **С8** (44,1 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,25 (d, J=2 Гц, 1H), 7,18 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J=12,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,05 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,72 (d, J=12,8 Гц, 1H), 5,22 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,77 (d, J=2,8 Гц, 3H), 3,64 (d, J = 5,2 Гц, 3H). На спектре ЯМР показана смесь 1:1 E- и Z-изомеров.

Стадия 3. Синтез 2-(5-бром-3-тиенил)ацетальдегида (С9)

[00195] В перемешиваемый раствор 2-бром-4-[(E)-2-метоксивинил]тиофена **С8** (14,1 г, 0,0602 моль) в 1,4-диоксане (141,00 мл) добавляли HCl (60,200 мл, 4 М в диоксане, 0,2408 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали смесь EtOAc. Сушили органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(5-бром-3-тиенил)ацетальдегида **С9** (13,1 г, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,72 (t, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,66 (d, J=1,6 Гц, 2H).

Стадия 4. Синтез 2-(5-бром-3-тиенил)этанола (С10)

[00196] В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-3-тиенил)ацетальдегида **С9** (38,5 г, 0,1524 моль) в MeOH (390 мл) добавляли NaBH₄ (13,3 г, 0,3515 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию ледяной водой (400 мл) и концентрировали смесь в вакууме для удаления MeOH. Разбавляли неочищенный остаток водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Сушили выделенные

органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка путем колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия (элюент: 35% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-(5-бром-3-тиенил)этанола **C10** (30,2 г, 84%), в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,64 (q, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 2,67 (t, $J=6,8$ Гц, 2H).

Стадия 5. Синтез 2-[2-(5-бром-3-тиенил)этокси]тетрагидропирана (C11)

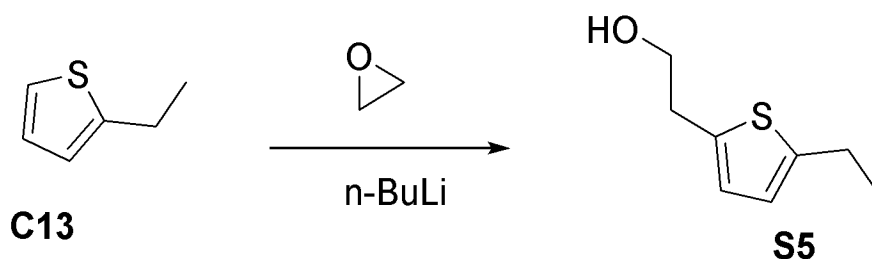
[00197] В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-3-тиенил)этанола **C10** (8 г, 0,0328 моль) в ТГФ (80 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (3,7696 г, 3,8 мл, 0,0448 моль) и пТСК (259 мг, 0,0015 моль) при комнатной температуре, а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию насыщенным водным K_2CO_3 (300 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×600 мл). Сушили органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-[2-(5-бром-3-тиенил)этокси]тетрагидропирана **C11** (10,1 г, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,95 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=0,8$, 1H), 4,59 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,94-3,74 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,85 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,80-1,61 (m, 6H). ЖХМС m/z 291,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Синтез 2-[2-(5-этил-3-тиенил)этокси]тетрагидропирана (C12)

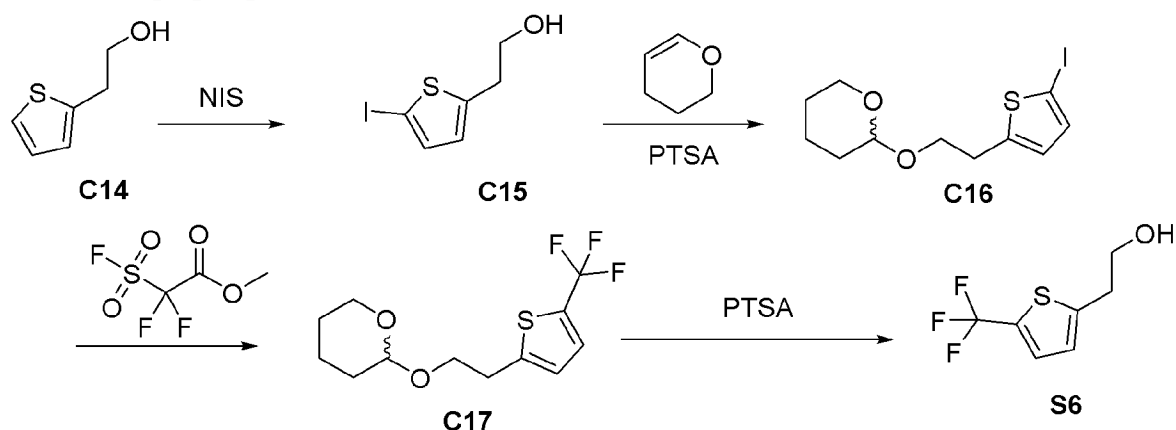
[00198] В перемешиваемый раствор 2-[2-(5-бромтетрагидропирифен-3-ил)этокси]тетрагидропирана **C11** (25 г, 0,0719 моль) в ТГФ (250,00 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане) (46,1 мл, 2,5 М, 0,1153 моль) при -76°C . Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Добавляли этилиодид (24,832 г, 12,8 мл, 0,1592 моль) при -76°C , а затем медленно повышали температуру реакционной смеси до комнатной, после чего перемешивали в течение 16 часов. Гасили реакцию раствором NH_4Cl (500 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×300 мл). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-3% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-[2-(5-этил-3-тиенил)этокси]тетрагидропирана **C12** (13,2 г, 59%). ЖХМС m/z 241,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. Синтез 2-(5-этил-3-тиенил)этанола (S4)

[00199] В перемешиваемый раствор 2-[2-(5-этил-3-тиенил)этокси]тетрагидропирана **C12** (4,4 г, 0,0142 моль) в MeOH (44 мл) добавляли пТСК (3,0 г, 0,0174 моль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 (150 мл), экстрагировали смесь EtOAc (2×150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка путем колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия (элюент: 10% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-(5-этил-3-тиенил)этанола **S4** (1,1 г, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,90 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,64 (t, $J=7,2$, 2H), 1,22-1,85 (m, 3H).

Получение S5**2-(5-этил-2-тиенил)этанол (S5)****Стадия 1. Синтез 2-(5-этил-2-тиенил)этанола (S5)**

[00200] В раствор 2-этилтиофена **C13** (54 г, 466,9 ммоль) в безводном ТГФ (1 л) при 0°C добавляли n-BuLi в гексане (255 мл, 2,2 М, 561,0 ммоль) в течение 45 минут. Получали светло-желтый/оранжевый раствор. Во время добавления температура составляла 0-10°C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После охлаждения до 0°C добавляли раствор этиленоксида (200 мл, 2,9 М, 580,0 ммоль) в течение 30 минут. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов, а затем нагревали до комнатной температуры. Гасили реакцию водой (700 мл) и насыщенным NH₄Cl (200 мл), а затем выпаривали ТГФ. Экстрагировали продукт EtOAc (1×400 мл; 2×150 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Пропускали органический слой через пробку с силикагелем, промывая ДХМ (1000 мл), 80% смесью EtOAc/гептан (2×200 мл) и ДХМ (2×250 мл), с получением 2-(5-этил-2-тиенил)этанола **S5** (71,25 г, 93%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,69 (dt, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 6,64 (dt, J=3,3, 1,0 Гц, 1H), 3,84 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,82 (qd, J=7,5, 1,0 Гц, 2H), 1,31 (t, J=7,5 Гц, 4H).

Получение S6**2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]этанол (S6)****Стадия 1. Синтез 2-(5-йод-2-тиенил)этанола (C15)**

[00201] В перемешиваемый раствор NIS (104,83 г, 0,4680 моль) в ДХМ (1000 мл) добавляли 2-(2-тиенил)этанол **C14** (50 г, 0,3900 моль) при 0°C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (500 мл), промывали насыщенным тиосульфатом натрия,

солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка путем колоночной хроматографии (элюент: 20% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-(5-йод-2-тиенил)этанола **C15** (62 г, 56%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,08 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H), 3,82 (q, $J=6$ Гц, 2H), 3,05 (q, $J=6,4$ Гц, 2H). ЖХМС m/z 254,89 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез 2-[2-(5-йод-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана (C16)

[00202] В перемешиваемый раствор 2-(5-йод-2-тиенил)этанола **C15** (15 г, 0,0525 моль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (6,6284 г, 0,0788 моль) в ТГФ (60 мл) добавляли пТСК (1,3604 г, 1,2714 мл, 0,0079 моль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов в атмосфере аргона, нагнетаемого из баллона. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 5% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта 2-[2-(5-йод-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана **C16** (12,8 г, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,14 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,59 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,03 (t, $J=6$ Гц, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 4H).

Стадия 3. Синтез 2-[2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]этокси]тетрагидропирана (C17)

[00203] В перемешиваемый раствор 2-[2-(5-йод-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана **C16** (10 г, 0,0219 моль) и метил-2,2-дифтор-2-фторсульфонилацетата (12,63 г, 0,0657 моль) в ДМФА (40 мл) добавляли 99% комплекс бромида меди (I) с диметилсульфидом (2,241 г, 0,0109 моль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 часов. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), фильтровали и промывали EtOAc (50 мл). Промывали фильтраты охлажденным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия (элюент: 5% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-[2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]этокси]тетрагидропирана **C17** (2,9 г, 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,25 (s, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 4,63 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,12 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 4H). ГХМС: 87,26%, m/z : 280 $[\text{M}]^+$.

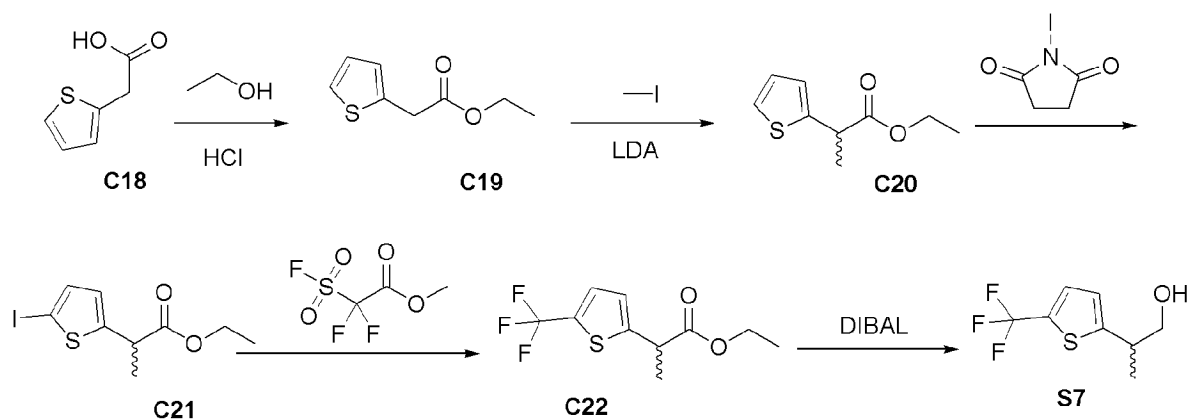
Стадия 4. Синтез 2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]этанола (S6)

[00204] В перемешиваемый раствор 2-[2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]этокси]тетрагидропирана **C17** (5,8 г, 0,0170 моль) в MeOH (100 мл) добавляли пТСК (2,93 г, 0,0170 моль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очистка путем колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия (элюент: 10% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]этанола **S6** (2,3 г, 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,52-

7,51 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 4,92 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,98 (t, J=6 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376,22 МГц, ДМСО- d_6) δ -53,53 (s, 3F). ГХМС: 88,56% m/z: 196,0 [M] $^+$.

Получение S7

2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропан-1-ол (S7)



Стадия 1. Синтез этил-2-(2-тиенил)ацетата (C19)

[00205] В перемешиваемый раствор 2-(2-тиенил)уксусной кислоты **C18** (100 г, 703,35 ммоль) в этаноле (2000 мл) добавляли HCl (водная) (50 мл, 36% (масс./об.), 493,68 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при 70°C. Концентрировали смесь и разбавляли полученное неочищенное вещество EtOAc (1000 мл), промывали 5% водным раствором Na_2CO_3 (3×200 мл) и солевым раствором (200 мл). Сушили органический слой и концентрировали с получением целевого продукта, этил-2-(2-тиенил)ацетата **C19** (100 г, 82%). ^1H ЯМР (хлороформ- d , 400 МГц) δ 7,22-7,21 (dd, J=1,2 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 4,21-4,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,30-1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 171,26 [M+H] $^+$.

Стадия 2. Синтез этил-2-(2-тиенил)пропаноата (C20)

[00206] В раствор этил-2-(2-тиенил)ацетата **C19** (1,36 г, 7,99 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C добавляли (диизопропиламино)литий (8 мл, 1 М, 8,000 ммоль). Через 15 минут добавляли MeI (500 мкл, 8,032 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Сушили органический слой и концентрировали с получением маслянистого вещества. Очистка путем хроматографии на диоксиде кремния (градиент: от 0 до 25% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, этил-2-(2-тиенил)пропаноата **C20** (1,04 г, 71%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7,25-7,17 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 4,18 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,02 (q, J=7,1 Гц, 1H), 1,60 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-2-(5-йод-2-тиенил)пропаноата (C21)

[00207] В перемешиваемый раствор этил-2-(2-тиенил)пропаноата **C20** (35 г, 143,99 ммоль) в уксусной кислоте (350 мл) добавляли N-йодсукцинимид (38,875 г, 172,79 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение одного часа при 100°C. Концентрировали смесь и разбавляли полученное неочищенное вещество EtOAc (700 мл), последовательно промывали водой (300 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл), насыщенным раствором тиосульфата натрия (300 мл) и солевым раствором (250 мл).

Сушили органический слой над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, этил-2-(5-йод-2-тиенил)пропаноата **C21** (30 г, 42%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 7,08 (d, J=4 Гц, 1H), 6,62 (d, J=4 Гц, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 3H), 1,28-1,24 (m, 3H). ЖХМС m/z 309,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Синтез этил-2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропаноата (C22)

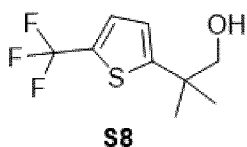
[00208] В перемешиваемый раствор этил-2-(5-йод-2-тиенил)пропаноата **C21** (5 г, 9,9629 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (9,57 г, 49,814 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли CuI (2,2768 г, 11,955 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при 100°C. Фильтровали смесь через Celite® и промывали подложку Celite® диэтиловым эфиром (2×100 мл). Гасили фильтрат ледяной водой (100 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой диэтиловым эфиром (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, этил-2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропаноата **C22** (2 г, 58%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 7,29-7,26 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 3H), 1,23-1,27 (m, 3H). ГХМС: m/z: 252,1 $[\text{M}]^+$

Стадия 5. Синтез 2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропан-1-ола (S7)

[00209] В перемешиваемый раствор этил-2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропаноата **C22** (12 г, 41,701 ммоль) в ТГФ (250 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (35,584 мл, 25% (масс./об.), 62,5 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 0°C. Медленно гасили реакцию в смеси насыщенным раствором NH_4Cl (300 мл) при 0°C и фильтровали суспензию через Celite®, промывали подложку Celite® EtOAc (2×200 мл). Разделяли фильтрат на слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2×200 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению неочищенного продукта. Отделяли рацемическое соединение, 2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропан-1-ол (1,6 г, 7,3067 ммоль) от диметильного побочного продукта избыточного алкилирования путем разделения методом хиральной СФХ. Колонка: Daicel Chiralpak® AD-H, 30×250 мм; подвижная фаза: 10% смеси метанол/гексан (7:3), 90% диоксида углерода. Расход: 90 г/минута. 2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропан-1-ол **S7** (3,64 г). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,97 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,51 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,17 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ГХМС: m/z: 210,0 $[\text{M}]^+$.

Получение S8

2-метил-2-[5-(трифторметил)-2-тиенил]пропан-1-ол (S8)

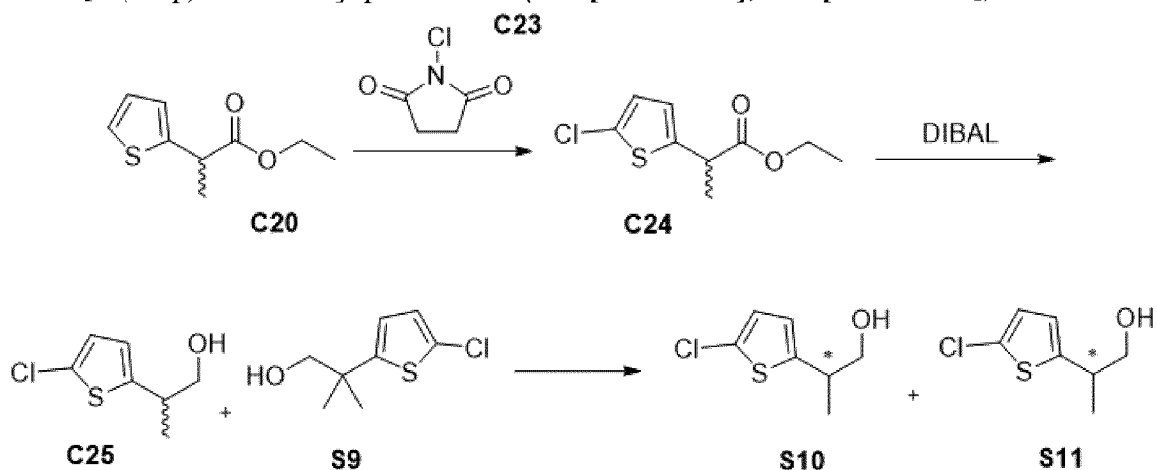


[00210] Получали **S8** во время очистки **S7** путем СФХ в качестве побочного продукта избыточного алкилирования на стадии 2, описанной выше.

Получение **S9**, **S10** и **S11**

2-метил-2-[5-(хлор)-2-тиенил]пропан-1-ол (**S9**)

2-[5-(хлор)-2-тиенил]пропан-1-ол (**S10** [ЭНАНТ-1], **S11** [ЭНАНТ-2])



Стадия 1. Синтез этил-2-(5-хлор-2-тиенил)пропаноата (**C24**)

[00211] В перемешиваемый раствор этил-2-(2-тиенил)пропаноата **C20** (1 г, 4,1139 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли N-хлорсукцинимид **C23** (549,34 мг, 4,1139 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 100°C. Концентрировали смесь и разбавляли полученное неочищенное вещество EtOAc (25 мл), промывали водой (10 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, этил-2-(5-хлор-2-тиенил)пропаноата **C24** (700 мг, 60%). ¹H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц): δ=6,75-6,73 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,88-3,73 (q, J=6,4 Гц, 1H), 1,55-1,53 (t, J=2,8 Гц, 3H), 1,30-1,221 (m, 3H). ГХМС: m/z: 218,0 [M]⁺

Стадия 2. Синтез 2-(5-хлор-2-тиенил)-2-метилпропан-1-ола и 2-(5-хлор-2-тиенил)пропан-1-ола (**S9**) и (**C25**)

[00212] В перемешиваемый раствор этил-2-(5-хлор-2-тиенил)пропаноата **C24** (25 г, 86,877 ммоль) в ТГФ (500 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (74,135 мл, 25% (масс./об.), 130,32 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 0°C. Медленно гасили реакцию в смеси насыщенным раствором NH₄Cl (300 мл) при 0°C и фильтровали суспензию через Celite®, промывали подложку Celite® EtOAc (2×200 мл). Разделяли фильтрат на два слоя. Экстрагировали водный слой EtOAc (2×200 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (200 мл), сушили над

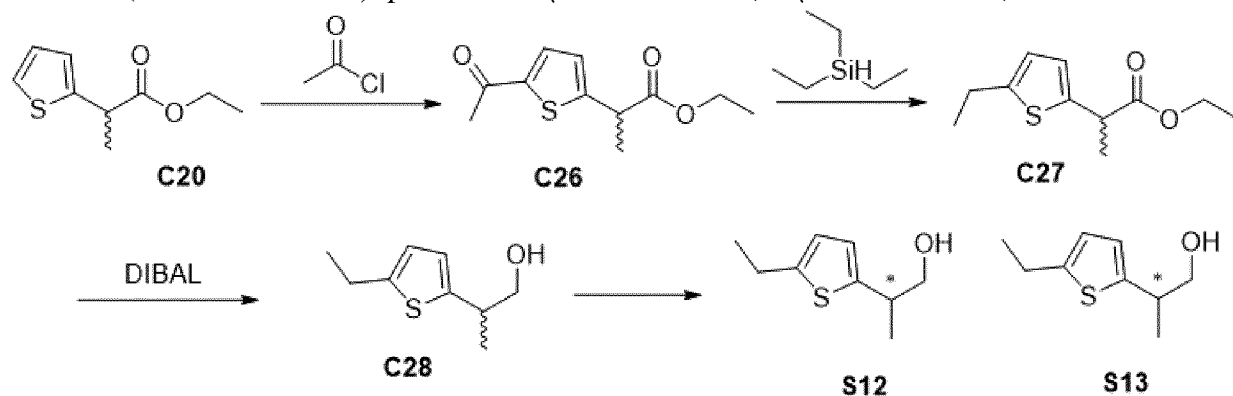
сульфатом натрия и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 3% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению **S9** 2-(5-хлор-2-тиенил)-2-метилпропан-1-ола (410 мг, 2%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 6,76-6,75 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,67-6,65 (t, $J=4$ Гц, 1H), 3,54-3,52 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,47-1,43 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,34 (s, 6H). ГХМС: m/z : 190,0 $[\text{M}]^+$; и 2-(5-хлор-2-тиенил)пропан-1-ола **C25** (12 г, 72%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 6,76-6,75 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,66-6,65 (dd, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,34-1,31 (t, $J=6$ Гц, 3H). ГХМС: m/z : 176,0 $[\text{M}]^+$. ПРИМЕЧАНИЕ: диметильное соединение (**S9**) образовывалось в качестве побочного продукта избыточного алкилирования во время синтеза **C20**.

Стадия 3. Синтез 2-(5-хлор-2-тиенил)пропан-1-ола (**S10**) и (**S11**)

[00213] Разделяли рацемическое соединение, 2-(5-хлор-2-тиенил)пропан-1-ол **C25** (12 г, 62,492 ммоль), на составляющие энантиомеры путем хиральной СФХ. Колонка: Daicel Chiralpak $\text{\textcircled{R}}$ AD-H, 30 \times 250 мм; подвижная фаза: 10% смеси метанол/гексан (7:3), 90% диоксида углерода. Расход: 90 г/минута. 2-(5-хлор-2-тиенил)пропан-1-ол **S10** (4 г, 35%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 6,76-6,75 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,66-6,65 (dd, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,52-1,49 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,32-1,30 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ГХМС: m/z : 176,0 $[\text{M}]^+$; и 2-(5-хлор-2-тиенил)пропан-1-ол **S11** (3,75 г, 34%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 6,76-6,75 (d, $J=4$ Гц, 1H), 6,66-6,65 (dd, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,15-3,10 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,51-1,48 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,33-1,30 (d, $J=7,2$ Гц, 3H). ГХМС: m/z : 176,0 $[\text{M}]^+$.

Получение **S12** и **S13**

2-(5-этил-2-тиенил)пропан-1-ол (**S12 ЭНАНТ-1**) и (**S13 ЭНАНТ-2**)



Стадия 1. Синтез этил-2-(5-ацетил-2-тиенил)пропаноата (**C26**)

[00214] В перемешиваемый раствор этил-2-(2-тиенил)пропаноата **C20** (80 г, 336,92 ммоль) в ДХМ (1500 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (39,671 г, 35,934 мл, 505,38 ммоль) при 0 $^\circ\text{C}$, затем добавляли AlCl_3 (67,388 г, 505,38 ммоль) при 0 $^\circ\text{C}$. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 0 $^\circ\text{C}$. Медленно гасили реакцию в смеси ледяной водой (1000 мл), разделяли два слоя и экстрагировали водный слой ДХМ (2 \times 500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, этил-2-(5-ацетил-2-

тиенил)пропаноата **C26** (60 г, 73%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 7,56-7,54 (t, J=4,0 Гц, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 4,01-3,96 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,60-1,56 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,28-1,23 (m, 3H). ЖХМС m/z 227,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез этил-2-(5-этил-2-тиенил)пропаноата (C27)

[00215] В перемешиваемый раствор этил-2-(5-ацетил-2-тиенил)пропаноата **C26** (60 г, 245,79 ммоль) в ТФУК (400 мл) по каплям добавляли триэтилсилан (42,870 г, 58,9 мл, 368,69 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь и гасили реакцию ледяной водой (500 мл), и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (250 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-3% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, этил-2-(5-этил-2-тиенил)пропаноата **C27** (50 г, 82%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц) δ 6,73-6,72 (dd, J=3,6 Гц, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,93-3,88 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 1,55-1,53 (d, J =7,2 Гц, 3H) 1,30-1,23 (m, 6H). ЖХМС m/z 213,2 [M+H]⁺.

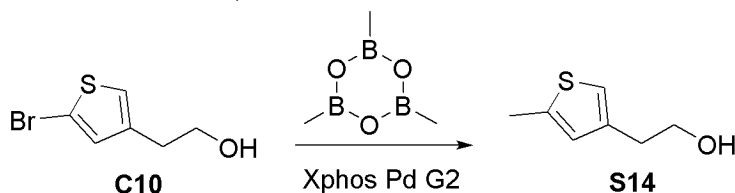
Стадия 3. Синтез 2-(5-этил-2-тиенил)пропан-1-ола (C28)

[00216] В перемешиваемый раствор этил-2-(5-этил-2-тиенил)пропаноата **C27** (50 г, 200,18 ммоль) в ТГФ (1000 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (25% в толуоле) (227,75 мл, 25% (масс./об.), 400,36 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 0°C. Медленно гасили реакцию в смеси насыщенным раствором NH₄Cl (500 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (250 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-(5-этил-2-тиенил)пропан-1-ола **C28** (31 г, 89%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц): δ 6,69-6,68 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,18-3,13 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,83-2,77 (m, 2H), 1,61-1,5 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 6H). ЖХМС m/z 171,02 [M+H]⁺.

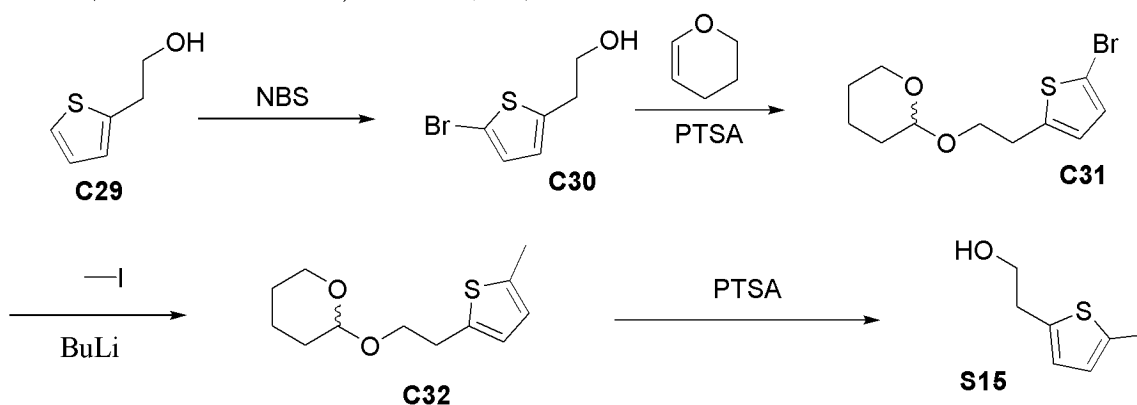
Стадия 4. Синтез 2-(5-этил-2-тиенил)пропан-1-ола (S12) и (S13)

[00217] Разделяли рацемическое соединение, 2-(5-этил-2-тиенил)пропан-1-ол **C28** (31 г, 178,06 ммоль), на составляющие энантиомеры путем хиральной СФХ. Колонка: Daicel Chiralpak ® AD-H, 30×250 мм; подвижная фаза: 10% смеси метанол/гексан (7:3), 85% диоксида углерода. 2-(5-этил-2-тиенил)пропан-1-ол **S12** (13,45 г, 43%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц): δ =6,69-6,68 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,63-6,62 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,19-3,14 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,83-2,78 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 6H). ЖХМС m/z 171,1 [M+H]⁺; и 2-(5-этил-2-тиенил)пропан-1-ол **S13** (11,35 г, 37%). ^1H ЯМР (хлороформ-d, 400 МГц): δ 6,68-6,67 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,63 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,83-2,77 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,33-1,27 (m, 6H). ЖХМС m/z 171,1 [M+H]⁺.

Получение S14

2-(5-метил-3-тиенил)этанол (**S14**)

[00218] В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-3-тиенил)этанола **C10** (2,5 г, 0,0098 моль) в 1,4-диоксане (16,000 мл) добавляли K_2CO_3 (4,9 г, 0,036 моль) при комнатной температуре в герметично закрытой пробирке. Дегазировали реакционную смесь газообразным аргонном в течение 10 минут. Добавляли Xphos Pd G2 (457 мг, 580,83 мкмоль) и снова дегазировали в течение 5 минут. Добавляли триметилбороксин (50% раствор в ТГФ) (24,605 мл, 50% (масс./об.), 0,0980 моль) и нагревали до 80°C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной хроматографии (элюент: 20% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта **S14**, 2-(5-метил-3-тиенил)этанола (950 мг, 66%), в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,87 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,59 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 2,63 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,38 (d, $J=0,8$ Гц, 3H).

Получение S152-(5-метил-2-тиенил)этанол (**S15**)**Стадия 1. Синтез 2-(5-бром-2-тиенил)этанола (C30)**

[00219] В раствор NBS (20,824 г, 0,1170 моль) в ДМФА по каплям добавляли раствор 2-(2-тиенил)этанола **C29** (15 г, 0,1170 моль) в ДМФА (150,00 мл) при -10°C . Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (300 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×200 мл). Промывали объединенные органические слои 6% раствором KOH, ледяной водой (2×150 мл) и соевым раствором (150 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка путем колоночной хроматографии (элюент: 10% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению продукта, 2-(5-бром-2-тиенил)этанола **C30**

(20,5 г, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,89 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,64-6,28 (m, 1H), 3,82 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,99 (t, J=6,0 Гц, 2H).

Стадия 2. Синтез 2-[2-(5-бром-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана (С31)

[00220] В перемешиваемый раствор 2-(5-бром-2-тиенил)этанола **С30** (20 г, 0,0869 моль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (10,969 г, 0,1304 моль) в ТГФ (80 мл) добавляли пТСК (603 мг, 0,5636 моль) и перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой и соевым раствором. Отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению 2-[2-(5-бром-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана **С31** (18,5 г, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,86 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H), 4,62 (t, J=3,6 Гц, 1H), 3,99-3,50 (m, 4H), 3,05-3,01 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H).

Стадия 3. Синтез 2-[2-(5-метил-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана (С32)

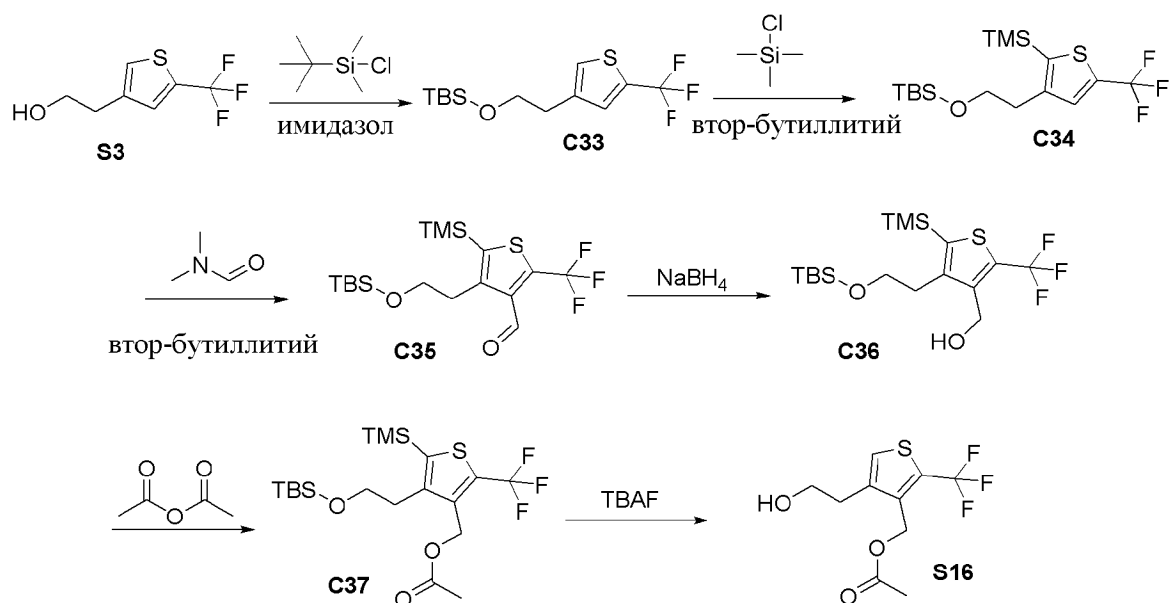
[00221] В раствор 2-[2-(5-бром-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана **С31** (19 г, 0,0555 моль) в ТГФ (380,00 мл) по каплям добавляли n-BuLi (33,320 мл, 2,5 М, 0,0833 моль) при -78°C . Перемешивали реакционную смесь в течение одного часа при -78°C . По каплям добавляли йодметан (15,755 г, 6,9101 мл, 0,1110 моль) при -78°C и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 16 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl и разбавляли смесь водой. Экстрагировали водный слой EtOAc (2×250 мл). Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 100% петролейный эфир) приводила к получению 2-[2-(5-метил-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана **С32** (19 г, 130%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,61 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,55-6,54 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,96-3,50 (m, 4H), 3,03 (t, J=2,8 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,72-1,42 (m, 6H).

Стадия 4. Синтез 2-(5-метил-2-тиенил)этанола (S15)

[00222] В раствор 2-[2-(5-метил-2-тиенил)этокси]тетрагидропирана **С32** (14 г, 0,0532 моль) в MeOH (280,00 мл) добавляли пТСК (10,9 г, 10,187 мл, 0,0633 моль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (500 мл), а затем промывали водой (200 мл). Промывали органический слой насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл). Снова экстрагировали водный слой EtOAc (2×100 мл). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 . Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-15% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению 2-(5-метил-2-тиенил)этанола **S15** (6,56 г, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,61 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,58-6,57 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,73 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 2,82 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H).

Получение S16

[4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)-3-тиенил]метил-ацетат (S16)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-диметил-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]силана (C33)

[00223] В смесь 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (500 мг, 2,498 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли имидазол (190 мг, 2,791 ммоль), затем TBSCl (420 мг, 2,787 ммоль), после чего немедленно осаждалось белое твердое вещество. Отфильтровывали твердое вещество и промывали органический слой 1 н. HCl (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, трет-бутил-диметил-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]силана **C33** с предположительно количественным выходом, который использовали дальше без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-диметил-[2-[5-(трифторметил)-2-триметилсилил-3-тиенил]этокси]силана (C34)

[00224] Охлаждали смесь трет-бутил-диметил-[2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этокси]силана **C33** в ТГФ (10 мл) до -78°C и добавляли *втор*-бутиллитий (2,3 мл, 1,4 М, 3,220 ммоль), затем TMSCl (3 мл, 1 М, 3,000 ммоль). Через 5 минут гасили реакцию в желтой смеси насыщенным водным хлоридом аммония. Разбавляли смесь водой (10 мл) и МТБЭ (10 мл). Промывали органический слой соевым раствором, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% EtOAc в гептане) приводила к получению *трет*-бутил-диметил-[2-[5-(трифторметил)-2-триметилсилил-3-тиенил]этокси]силана **C34** (400 мг, 42%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 2,87 (t, J=6,8 Гц, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,36 (s, 9H), -0,00 (d, J=2,2 Гц, 6H).

Стадия 3. Синтез 4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-2-(трифторметил)-5-триметилсилилтиофен-3-карбальдегида (C35)

[00225] В смесь *трет*-бутил-диметил-[2-[5-(трифторметил)-2-триметилсилил-3-тиенил]этокси]силана **C34** (400 мг, 1,024 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденную до -78°C, добавляли *втор*-бутиллитий (1,2 мл, 1,4 М, 1,680 ммоль), затем ДМФА (3 мл, 1 М, 3,000

ммоль). Через 5 минут гасили реакцию в желтой смеси насыщенным водным хлоридом аммония. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и водой (20 мл) и разделяли. Промывали органический слой солевым раствором (20 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 100% гептан) приводила к получению продукта, 4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-2-(трифторметил)-5-триметилсилилтиофен-3-карбальдегида **C35**. Концентрировали смесь, разбавляли гептаном (5 мл) и промывали водой (5 мл). Пропускали органический слой через фазовый сепаратор, концентрировали и переносили непосредственно на следующую стадию.

Стадия 4. Синтез [4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-2-(трифторметил)-5-триметилсилил-3-тиенил]метанола (C36)

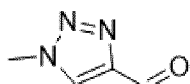
[00226] Разбавляли 4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-2-(трифторметил)-5-триметилсилилтиофен-3-карбальдегид **C35** MeOH (1 мл) и в смесь добавляли NaBH₄ (7 мг, 0,1850 ммоль). Через 10 минут концентрировали смесь и повторно разбавляли гептаном (2 мл) и водой (2 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой дополнительным количеством гептана. Пропускали органический слой через фазовый сепаратор и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта **C36**. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,65 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,00-3,72 (m, 2H), 3,34 (t, J=6,3 Гц, 1H), 2,97 (t, J=6,1 Гц, 2H), 0,82 (s, 10H), 0,36 (s, 9H).

Стадия 5. Синтез [4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-2-(трифторметил)-5-триметилсилил-3-тиенил]метил-ацетата (C37)

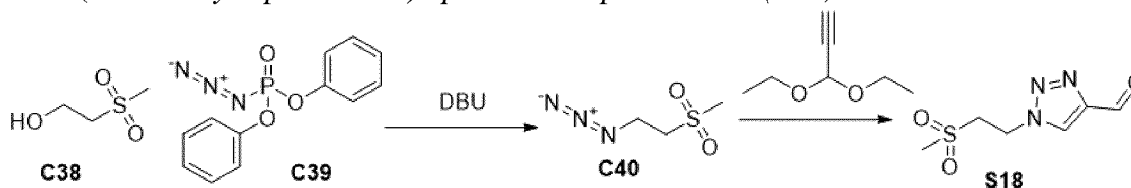
[00227] К [4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-2-(трифторметил)-5-триметилсилил-3-тиенил]метанолу **C36** в ДХМ (4 мл) добавляли DMAP (2 мг, 0,016 ммоль) и DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль), затем Ac₂O (30 мкл, 0,3180 ммоль). Концентрировали смесь, разбавляли гептаном (5 мл) и промывали водой (5 мл). Пропускали органический слой через фазовый сепаратор и концентрировали с получением продукта, который переносили непосредственно на следующую стадию.

Стадия 6. Синтез [4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)-3-тиенил]метил-ацетата (S16)

[00228] Разбавляли [4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-2-(трифторметил)-5-триметилсилил-3-тиенил]метил-ацетат **C37**, полученный на стадии 5, EtOAc (2 мл) и в смесь добавляли раствор TBAF в ТГФ (1 мл, 1 М, 1,000 ммоль), и перемешивали смесь. Перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов. Разбавляли смесь дополнительным количеством EtOAc (3 мл), промывали водой, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-60% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, [4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)-3-тиенил]метил-ацетата **S16** (35 мг, 12%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,26 (s, 1H), 5,14 (d, J=1,1 Гц, 2H), 3,86 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,97-2,74 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,80 (s, 1H). ЖХМС m/z 269,21 [M+H]⁺.

Получение S171-метилтриазол-4-карбальдегид (**S17**)**S17**

[00229] 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** получали из коммерчески доступных источников.

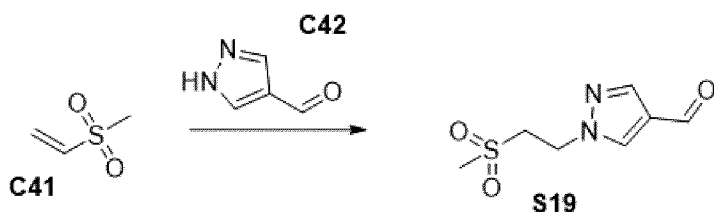
Получение S181-(2-метилсульфонилэтил)триазол-4-карбальдегид (**S18**)**Стадия 1. Синтез 1-азидо-2-метилсульфонилэтана (C40)**

[00230] Перемешивали раствор 2-метилсульфонилэтанола **C38** (5 г, 0,04 моль) и дифенилфосфорилазида **C39** (8,8614 г, 0,0322 моль) в толуоле (50 мл) при 0°C в течение 10 минут и по каплям добавляли DBU (5,5 г, 5,42 мл, 0,04 моль) при 0°C в течение 10 минут, и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (25 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали смесь в течение 20 минут. Отделяли органический слой и снова экстрагировали водный слой EtOAc (2×100 мл). Сушили органический слой над Na₂SO₄ и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-100% этилацетата в петролейном эфире) приводила к получению 1-азидо-2-метилсульфонилэтана **C40** (5,2 г, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,77-3,73 (t, J=8,8 Гц, 2H), 3,44-3,42 (t, J=8,8 Гц, 2H), 3,03 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-(2-метилсульфонилэтил)триазол-4-карбальдегида (S18)

[00231] Нагревали смесь 3,3-диэтоксипроп-1-ина (555 мкл, 3,897 ммоль), 1-азидо-2-метилсульфонилэтана **C40** (600 мг, 4,022 ммоль), CuSO₄ (15 мг, 0,09398 ммоль), 1-(1-бензилтриазол-4-ил)-N, N-бис[(1-бензилтриазол-4-ил)метил]метанамина (100 мг, 0,1885 ммоль) и аскорбата натрия (700 мг, 3,974 ммоль) в смеси MeOH (12 мл)/вода (3 мл) до 60°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали и разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc (50 мл). Объединяли слои и сушили, разбавляли 1 н. HCl (20 мл) и перемешивали в течение ночи. После этого концентрировали раствор с получением 1-(2-метилсульфонилэтил)триазол-4-карбальдегида (гидрохлоридная соль) **S18** (553 мг, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,07 (s, 1H), 5,58-5,45 (m, 1H), 4,89-4,82 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,24 (s, 3H). ЖХМС m/z 204,47 [M+H]⁺.

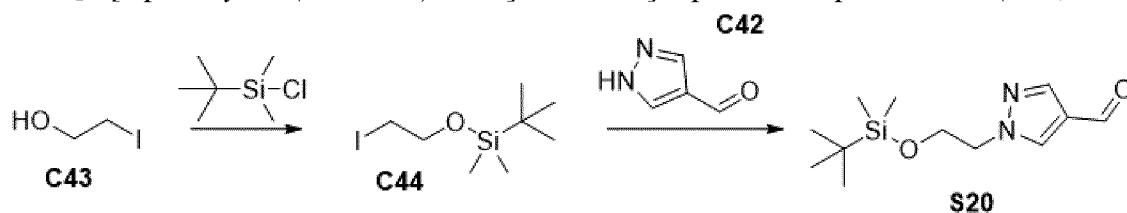
Получение S191-(2-метилсульфонилэтил)триазол-4-карбальдегид (**S19**)



[00232] Перемешивали раствор 1H-пиразол-4-карбальдегида **C42** (10 г, 104,1 ммоль), 1-метилсульфонилэтилена **C41** (10 мл, 114,2 ммоль) и K_2CO_3 (25 г, 180,9 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 60°C. После перемешивания в течение ночи охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали досуха. Суспендировали продукт, растирая его в диэтиловом эфире (100 мл), и перемешивали в течение 2 часов. Отфильтровывали продукт и сушили в течение ночи с получением 11-(2-метилсульфонилэтил)пиразол-4-карбальдегида **S19** (20,28 г, 83%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,80 (s, 1H), 8,54 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 4,64 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,80-3,67 (m, 2H), 2,96 (d, $J=0,7$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 203,01 $[M+H]^+$.

Получение S20

1-[2-[*трет*-бутил(диметил)силлил]оксиэтил]пиразол-4-карбальдегид (**S20**)



Стадия 1. Синтез *трет*-бутил(2-йодэтокси)диметилсилана (**C44**)

[00233] В перемешиваемый раствор 2-йодэтанола **C43** (2 г, 0,0116 ммоль) и имидазола (1,58 г, 0,0232 моль) в ДХМ (40 мл) добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (1,9 г, 0,0126 моль) при 0°C. Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (100 мл), промывали нас. $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(2-йодэтокси)диметилсилана **C44** (2,5 г, 68%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,83 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,20 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

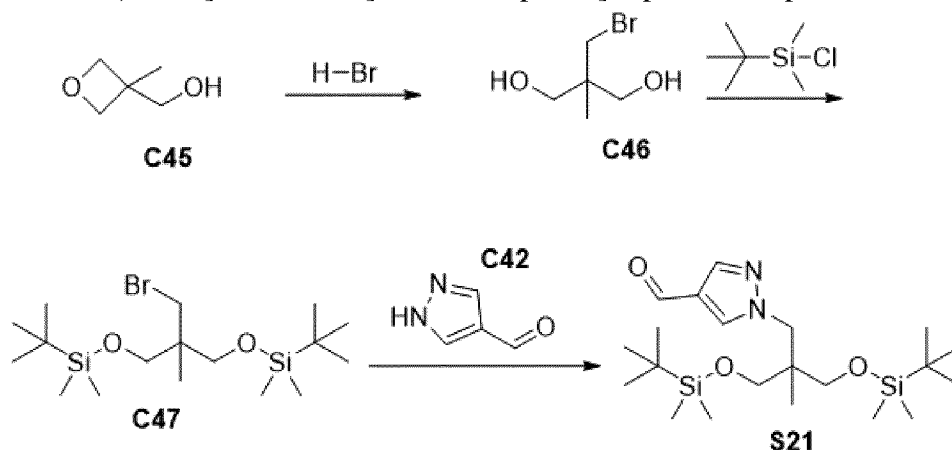
Стадия 2. Синтез 1-[2-[*трет*-бутил(диметил)силлил]оксиэтил]пиразол-4-карбальдегида (**S20**)

[00234] В раствор 1H-пиразол-4-карбальдегида **C42** (20 г, 208,1 ммоль) и K_2CO_3 (115 г, 832,1 ммоль) в MeCN (200 мл) добавляли *трет*-бутил(2-йодэтокси)диметилсилан **C44** (65 г, 227,1 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 80°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до 50°C и перемешивали в течение 16 часов. Оставляли реакционную смесь охлаждаться до температуры окружающей среды, фильтровали и промывали твердые вещества MeCN (200 мл). Отбрасывали твердые вещества и концентрировали фильтрат. Разделяли остаток в EtOAc (400 мл) и воде (400 мл). Отделяли органический слой, промывали водой (400 мл)

и соевым раствором (400 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (800 г колонка, 0-80% EtOAc в гексане) приводила к получению продукта, 1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиразол-4-карбальдегида **S20** (46 г, 87%), в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,86 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 4,25 (dd, $J=5,5, 4,5$ Гц, 2H), 3,96 (dd, $J=5,5, 4,5$ Гц, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,06 (s, 6H). ЖХМС m/z 255,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение **S21**

1-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-метилпропил]пиразол-4-карбальдегид (**S21**)



Стадия 1. Синтез 2-(бромметил)-2-метилпропан-1,3-диола (**C46**)

[00235] В смесь (3-метилоксетан-3-ил)метанола **C45** (10 мл, 100,3 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C добавляли бромоводород (14 мл, 48% (масс./масс.), 123,7 ммоль). После перемешивания в течение 24 часов концентрировали смесь до минимального объема, разбавляли ДХМ/MeOH и гасили избыток HBr насыщенным бикарбонатом натрия. Разделяли слои и сушили органический слой Na_2SO_4 , фильтровали, промывали метанолом и концентрировали с получением 2-(бромметил)-2-метилпропан-1,3-диола **C46** (13,6682 г, 74%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3,47 (d, $J=1,1$ Гц, 6H), 0,96 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез [2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-метилпропокси]трет-бутилдиметилсилана (**C47**)

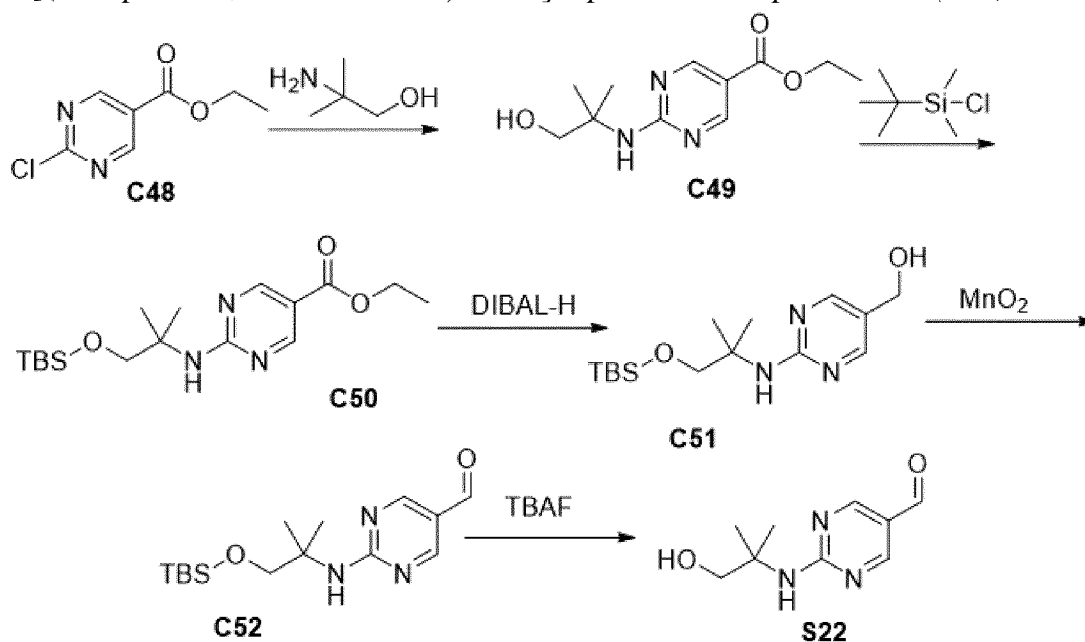
[00236] В смесь 2-(бромметил)-2-метилпропан-1,3-диола **C46** (10 г, 54,09 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли имидазол (7,7 г, 113,1 ммоль), затем TBSCl (17 г, 112,8 ммоль). Через 5 минут в смеси осаждалось белое кристаллическое твердое вещество. Фильтровали смесь, промывали ДХМ и концентрировали. Разбавляли смесь гептаном (25 мл) для дальнейшего осаждения имидазола/имидазол- HCl , фильтровали и промывали твердое вещество дополнительным количеством гептана (10 мл). Концентрировали смесь, в результате чего осаждалось дополнительное количество твердого вещества. Дважды разбавляли смесь гептаном (50 мл) и концентрировали с получением [2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-метилпропокси]трет-бутилдиметилсилана **C47** (22,246 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,44 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 18H), 0,04 (d, $J=1,2$ Гц, 12H).

Стадия 3. Синтез 1-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-метилпропил]пиразол-4-карбальдегида (S21)

[00237] В пробирку добавляли 1H-пиразол-4-карбальдегид **C42** (2 г, 20,81 ммоль), K_2CO_3 (4 г, 28,94 ммоль) и [2-(бромметил)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-метилпропокси]трет-бутилдиметилсилан **C47** (9,5 г, 23,08 ммоль) в ДМФА (20 мл). Нагревали смесь до 130°C. Через 3 часа охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и гептаном (100 мл). Смешивали слои и промывали водный слой гептаном (2×100 мл). Промывали объединенные органические слои водой (100 мл), соевым раствором (100 мл) и сушили органический слой над Na_2SO_4 , и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-60% EtOAc:гептан) приводила к получению продукта, 1-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-метилпропил]пиразол-4-карбальдегида **S21** (2,39 мг, 23%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,85 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,43-3,29 (m, 4H), 0,91 (s, 18H), 0,84 (s, 3H), 0,05 (d, $J=0,6$ Гц, 12H). ЖХМС m/z 427,31 $[M+H]^+$.

Получение S22

2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]пиримидин-5-карбальдегид (S22)



Стадия 1. Синтез этил-2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]пиримидин-5-карбоксилата (C49)

[00238] В перемешиваемый раствор этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата **C48** (25 г, 0,1340 моль) в этаноле (750 мл) добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (14,333 г, 15,412 мл, 0,1608 моль), затем DIPEA (34,637 г, 46,681 мл, 0,2680 моль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 8 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 70% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению этил-2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]пиримидин-5-карбоксилата **C49** (18 г, 55%). 1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 8,70 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,86 (t, $J=6$ Гц, 1H), 4,25 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,52 (d, $J=6$ Гц, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,28 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 240,27 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез этил-2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-карбоксилата (C50)

[00239] В перемешиваемый раствор этил-2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]пиримидин-5-карбоксилата **C49** (10 г, 0,0410 моль) и *трет*-бутилхлордиметилсилана (9,2694 г, 0,0615 моль) в ДХМ (500 мл) добавляли имидазол (8,3735 г, 0,1230 моль), затем DMAP (1,0018 г, 0,0082 моль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разбавляли неочищенное вещество водой (500 мл) и пентаном (500 мл). Отделяли органический слой, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-карбоксилата **C50** (14,9 г, 100%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,70 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,25 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,28 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 0,82 (s, 9H), -0,06 (s, 6H). ЖХМС m/z 354,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез [2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-ил]метанола (C51)

[00240] В перемешиваемый раствор этил-2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-карбоксилата **C50** (15 г, 0,0411 моль) в ТГФ (600 мл) медленно добавляли DIBAL-H (1 М в толуоле) (205,50 мл, 1 М, 0,2055 моль) при $-78^\circ C$ в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при $-78^\circ C$, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Гасили реакцию нас. NH_4Cl (500 мл) при $0^\circ C$ и экстрагировали соединение EtOAc (2 \times 500 мл). Промывали органические слои 1 н. HCl (100 мл), соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) приводила к получению [2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-ил]метанола **C51** (6 г, 46%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,99 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,30 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), -0,03 (s, 6H). ЖХМС m/z 312,23 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез 2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-карбальдегида (C52)

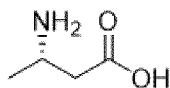
[00241] В перемешиваемый раствор [2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-ил]метанола **C51** (120 мг, 271,55 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли MnO_2 (851,98 мг, 0,0098 моль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 часов. Фильтровали реакционную смесь через Celite® и промывали ДХМ (10 мл). Концентрировали фильтраты при пониженном давлении с получением 2-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-карбальдегида **C52** (90 мг, 99%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,71 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), -0,05 (s, 6H). ЖХМС m/z 310,22 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Синтез 2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]пиримидин-5-карбальдегида (S22)

[00242] В перемешиваемый раствор 2-[[2-*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]амино]пиримидин-5-карбальдегида **C52** (2,9 г, 0,0087 моль) в ТГФ (20 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ) (21,700 мл, 1 М, 0,0217 моль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Промывали неочищенное соединение пентаном и сушили с получением 2-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]пиримидин-5-карбальдегида **S22** (1,47 г, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,71 (d, J=13,2 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,87 (t, J=6 Гц, 1H), 3,54 (d, J=6 Гц, 2H), 1,33 (s, 6H). ЖХМС m/z 196,35 [M+H]⁺.

Получение S23

(3S)-3-аминомасляная кислота (**S23**)

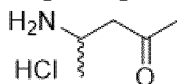


S23

[00243] (3S)-3-аминомасляную кислоту (**S23**) получали из коммерческих источников.

Получение S24

гидрохлорид 4-аминопентан-2-она (**S24**)

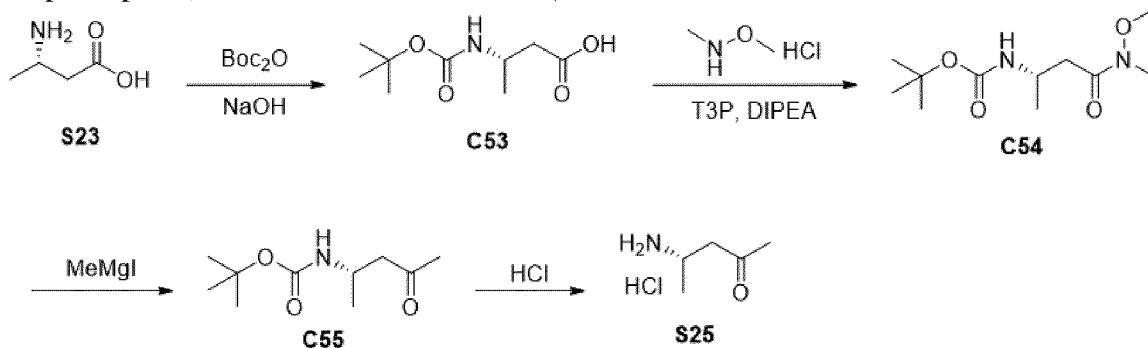


S24

[00244] Гидрохлорид 4-аминопентан-2-она (**S24**) получали из коммерческих источников.

Получение S25

гидрохлорид (4S)-4-аминопентан-2-она (**S25**)



Стадия 1. Синтез (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты (C53)

[00245] В раствор (3S)-3-аминомасляной кислоты **S23** (100 г, 969,7 ммоль) в диоксане (600 мл) добавляли водный раствор NaOH (950 мл, 1 М, 950,0 ммоль) в течение 15 минут, затем Boc₂O (300 г, 1,375 моль). Перемешивали реакционную смесь при

комнатной температуре в течение 12 часов. Разделяли реакционную смесь в МТБЭ (1 л) и воде (300 мл). Разделяли слои и снова экстрагировали водный слой МТБЭ (500 мл). Затем подкисляли водный слой 1 н. HCl до pH=2 и экстрагировали ДХМ (3×600 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты **C53** (176 г, 89%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,92 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,56 (dd, J=5,5, 2,9 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[(1S)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]карбамата (C54)

[00246] В раствор (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты **C53** (160 г, 787,3 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли N-метоксиметанамин (гидрохлоридная соль) (81 г, 830,4 ммоль), затем добавляли DIPEA (560 мл, 3,215 моль) в течение 10 минут. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли ТЗР (600 г, 50% (масс./масс.) в EtOAc, 942,9 ммоль) в течение 45 минут. После завершения добавления удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 10°C и добавляли 1 н. водный раствор NaOH (700 мл), и перемешивали раствор в течение 15 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали через пробку с диоксидом кремния и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[(1S)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]карбамата **C54** (180 г, 93%) в виде прозрачного бесцветного вязкого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 5,30 (s, 1H), 4,06 (ddd, J=14,3, 9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,71 (dd, J=15,6, 5,2 Гц, 1H), 2,54 (dd, J=15,7, 5,7 Гц, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-[(1S)-1-метил-3-оксобутил]карбамата (C55)

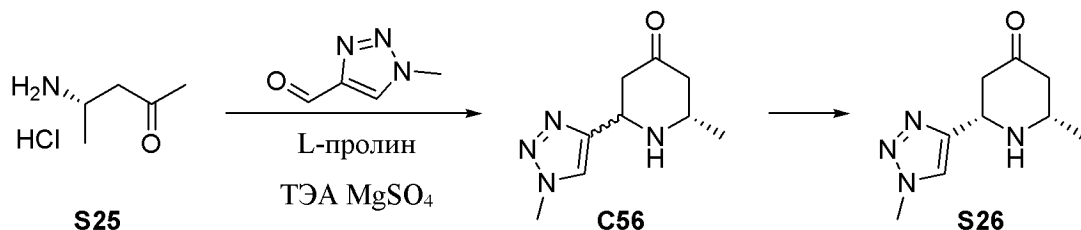
[00247] В раствор *трет*-бутил-N-[(1S)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]карбамата **C54** (220 г, 893,2 ммоль) в ТГФ (4 л) при 0°C добавляли йод(метил)магний (900 мл, 3 M, 2,700 моль) в течение 40 минут. Перемешивали полученную реакционную смесь при 0°C в течение 4 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (2 л), затем МТБЭ (1 л) и водой (2 л). Перемешивали смесь в течение 30 минут и отделяли органический слой. Экстрагировали водную фазу МТБЭ (1 л) и промывали объединенные органические слои насыщенным раствором хлорида аммония (1 л), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-70% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, *трет*-бутил-N-[(1S)-1-метил-3-оксобутил]карбамата **C55** (115 г, 64%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,83 (s, 1H), 4,12-3,87 (m, 1H), 2,69 (dd, J=16,5, 5,2 Гц, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,15 (d, J=2,3 Гц, 3H), 1,43 (d, J=2,4 Гц, 9H), 1,20 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) (S25)

[00248] В раствор *трет*-бутил-N-[(1S)-1-метил-3-оксобутил]карбамата **C55** (16,3 г, 80,18 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли хлороводород (50 мл, 4 М в диоксане, 200,0 ммоль) в течение 3 минут. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Упаривали остаток совместно с EtOH (2×30 мл) и сушили в вакууме с получением (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** (12 г, 98%) в виде розового вязкого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (s, 3H), 3,48 (d, J=6,8 Гц, 1H), 2,88 (dd, J=18,0, 5,8 Гц, 1H), 2,75 (dd, J=18,0, 7,2 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Получение S26 (способ A)

(2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (**S26**)



Стадия 1. Синтез (2S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (C56)

[00249] В смесь (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** (12 г, 78,48 ммоль) в EtOH (300 мл) добавляли 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (9 г, 81,01 ммоль), L-пролин (2 г, 17,37 ммоль), сульфат магния (12 г, 99,69 ммоль) и ТЭА (13 мл, 93,27 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали смесь и концентрировали при пониженном давлении. Гасили неочищенный остаток насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-60% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта, (2S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C56** (6,7 г, 44%) при отношении 5:1 цис- и транс-изомеров. Кроме того, э.о. для стереоцентра в **S25** было понижено до ~85%.

[00250] ЯМР основного (ЦИС-) стереоизомера **C56**: ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (s, 1H), 4,26 (dd, J=10,3, 4,9 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,17 (dq, J=12,2, 6,2, 3,0 Гц, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,47 (ddd, J=14,2, 3,0, 1,6 Гц, 1H), 2,21 (dd, J=14,2, 11,7 Гц, 2H), 1,28 (d, J=6,2 Гц, 3H).

[00251] Обоснование пиков, присвоенных в ЯМР, для **C56**: Следует отметить, что основной компонент **C56** был обозначен как цис-стереоизомер на основании определенной согласно ЯМР константы спин-спинового взаимодействия для пика при 4,26 ppm (протон C5-метилена). Триазол при **C6** предположительно находится в экваториальном положении в конформации с минимальной энергией. Константа спин-спинового взаимодействия между аксиальным СН при C4 и одним из протонов СН в

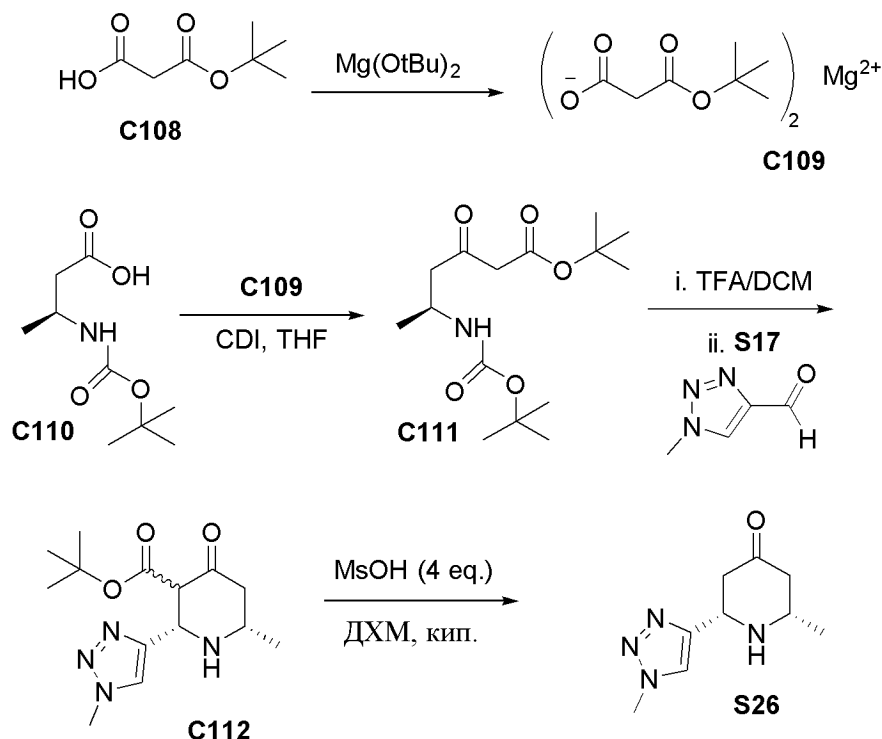
положении C5 ($J=10,3$ Гц) указывает на их расположение под углом 180° при определении в соответствии с уравнением Карплуса. Неосновной транс-продукт удаляли на последующей стадии перекристаллизации с получением **S26**.

Стадия 2. Синтез (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (S26)

[00252] Нагревали раствор (2S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C56** (6,7 г) при отношении 5:1 цис- и транс-изомеров, в МТБЭ (100 мл) до температуры обратной конденсации в течение 30 минут. Медленно добавляли этанол до растворения всех твердых веществ (20 мл). Кипятили раствор с обратным холодильником в течение 30 минут и оставляли медленно охлаждаться на ночь. Кристаллизовалось твердое вещество, которое разбавляли МТБЭ (30 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (3,2 г, 48%) в виде белого твердого вещества при энантиомерном отношении $\geq 85\%$, которое использовали в дальнейшем для получения всех соединений, для которых в качестве исходного применяется **S26**, если не отмечено иное (за исключением примеров, в которых проводили очистку путем СФХ). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 4,23 (dd, $J=10,3$, 4,9 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,14 (ddp, $J=12,2$, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 2,71-2,52 (m, 2H), 2,44 (ddd, $J=14,1$, 3,0, 1,5 Гц, 1H), 2,27-2,00 (m, 2H), 1,26 (d, $J=6,2$ Гц, 3H).

Альтернативный пример получения S26 (способ B)

((2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S26)



Стадия 1. Синтез бис[(3-трет-бутоксипропан-3-ил)окси]магния (C109)

[00253] Охлаждали раствор 3-трет-бутоксипропановой кислоты **C108** (321,51 г, 1,907 моль) в ТГФ (2 л) до 5°C на ледяной бане и добавляли Mg(OEt)_2 (111,33 г, 953,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при 0°C , удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Фильтровали реакционную смесь через пробку с Celite® и промывали пробку дополнительным количеством ТГФ. Упаривали прозрачный бесцветный фильтрат в вакууме с получением пористого твердого вещества. Растирали твердое вещество с 1 л диэтилового эфира и фильтровали. Промывали осадок на фильтре Et₂O и сушили в вакууме. Снова упаривали фильтрат в вакууме, а затем растирали с небольшим объемом Et₂O и фильтровали с получением второй партии продукта. Объединяли партии и сушили в вакууме с получением бис[(3-трет-бутокси-3-оксопропаноил)окси]магния **C109** (294,49 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 4,92 (s, 4H), 1,48 (s, 18H) ppm.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(5S)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата (C111)

[00254] В раствор (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты **C110** (170,15 г, 837,2 ммоль) в ТГФ (1,5 л) добавляли CDI (149,8 г, 923,8 ммоль). Молочная суспензия становилась прозрачной за несколько минут. Наблюдали выделение газа. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли бис[(3-трет-бутокси-3-оксопропаноил)окси]магний **C109** (172,19 г, 502,6 ммоль). Получали еще одну молочную суспензию, которая становилась прозрачной после перемешивания в течение 30 минут. Перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов. Выливали реакционную смесь в 1,5 л 1 н. HCl и экстрагировали МТБЭ (1 л). pH составлял порядка pH 3. Промывали экстракт насыщенным водным NaHCO₃, разделяли, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-(5S)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата **C111** (248,5 г, 98,5%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,90 (d, J=18,1 Гц, 1H), 4,04 (dt, J=13,8, 6,6 Гц, 1H), 3,47-3,22 (m, 2H), 2,76 (qd, J=17,0, 5,7 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H) ppm.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксотиперидин-3-карбоксилата (C112)

[00255] В раствор трет-бутил-(5S)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата **C111** (248,5 г, 824,5 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли ТФУК (240 мл, 3,115 моль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Упаривали реакционную смесь в вакууме при 25°C. Растирали оставшееся твердое вещество с 500 мл пентана и фильтровали. Промывали осадок на фильтре пентаном и удаляли основную часть растворителя из осадка. Возвращали осадок в реакционную колбу и растворяли в 1 л ДХМ.

[00256] Добавляли 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (120,7 г, 1,086 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли солевой раствор (100 мл), затем добавляли бн. NaOH, пока водный слой не становился щелочным, после чего встряхивали воронку. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (1 л). Объединяли органические слои, сушили MgSO₄ и фильтровали через пробку с силикагелем. Элюировали пробку 10% MeOH в EtOAc. Упаривали фильтрат в вакууме с получением твердого вещества, которое растирали с

МТБЭ (500 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре МТБЭ и сушили в вакууме с получением партии продукта. Концентрировали маточный раствор после растирания. Отфильтровывали осажденное твердое вещество с получением второй партии продукта. Объединяли партии с получением трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата **C112** (105,45 г, 43%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 4,52 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,61 (dd, J=11,0, 1,0 Гц, 1H), 3,21 (ddd, J=11,7, 6,1, 2,9 Гц, 1H), 2,55 (dd, J=13,7, 2,9 Гц, 1H), 2,37-2,13 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,3 Гц, 3H) ppm.

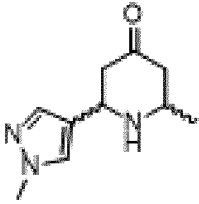

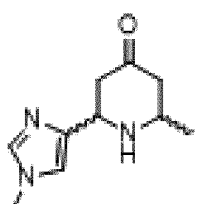

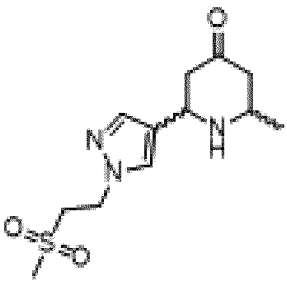
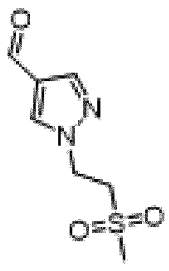
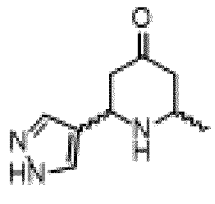
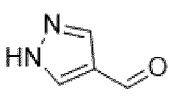
Стадия 4. Синтез (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (S26)

[00257] В раствор трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата **C112** (70,59 г, 239,8 ммоль) в ДХМ (750 мл) добавляли MeOH (62 мл, 955,4 ммоль) и нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь и выливали в делительную воронку. Добавляли солевой раствор (примерно 100 мл). Добавляли бн. NaOH, пока водный слой не оставался щелочным после встряхивания. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (2×500 мл). Объединяли органические слои, сушили MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (43,74 г, 94%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 4,20 (dd, J=10,1, 5,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,11 (dq, J=12,3, 6,2, 3,0 Гц, 1H), 2,73-2,48 (m, 2H), 2,40 (ddd, J=14,1, 3,0, 1,5 Гц, 1H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,2 Гц, 3H) ppm.

Получение S27-S29

[00258] Промежуточные соединения **S27-S29** (см. таблицу 1) получали за одну стадию из промежуточного соединения **S25** с использованием соответствующего альдегида способом, описанным для промежуточного соединения **S26** (способ А). Альдегиды получали способами, описанными выше, или из коммерческих источников. Если рассматривать промежуточное соединение S26 (полученное способом А), то наблюдали частичное стереохимическое загрязнение энантимерно чистого исходного вещества (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** на стадии 1, в результате чего на стадии 1 получали неразделенную смесь стереоизомеров. В каждом случае цис-продукт являлся основным изомером. Указанная смесь обозначена при помощи волнистых линий. Любые модификации способов указаны в таблице 1 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 1. Способ получения, структура и физико-химические данные промежуточных соединений S27-S29

<i>Продукт</i>	<i>Альдегидный реагент</i>	<i>Способ</i>	<i>¹H ЯМР</i>
<p>S27</p> 		<p><i>Получение</i> S26^{1,2,3,4}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,97 (dd, J=11,5, 3,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,07 (dq, J=12,3, 6,2, 2,9 Гц, 1H), 2,53 (ddd, J=14,0, 3,4, 2,0 Гц, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,14 (ddd, J=14,1, 11,6, 1,1 Гц, 1H), 1,23 (d, J=6,2 Гц, 3H).</p>
<p>S28</p> 		<p><i>Получение</i> S26^{2,4,5}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,40 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,02 (dd, J=9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (dt, J=12,1, 6,1, 3,0 Гц, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,17 (dd, J=14,1, 11,6 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,3 Гц, 3H).</p>
<p>S29</p> 	<p>S18</p> 	<p><i>Получение</i> S26^{2,4,5}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,60 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,00 (dd, J=11,6, 3,3 Гц, 1H), 3,65 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,10 (dq, J=12,1, 6,0, 2,9 Гц, 1H), 2,58-2,51 (m, 4H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,17 (dd, J=14,1, 11,6 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,1 Гц, 3H).</p>
<p>S30</p> 	<p>C42</p> 	<p><i>Получение</i> S26^{4,5}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,60 (s, 2H), 4,05 (dd, J=11,6, 3,4 Гц, 1H), 3,10 (ddd, J=11,8, 6,0, 2,9 Гц, 1H), 2,63-2,34 (m, 3H), 2,18 (dd, J=14,0, 11,5 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,2 Гц, 3H).</p>

1. Взаимодействие проводили в течение выходных (стадия 1)
2. Разбавляли неочищенный остаток водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (5x), пропуская через фазовый сепаратор. (стадия 1)
3. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% 20% смеси

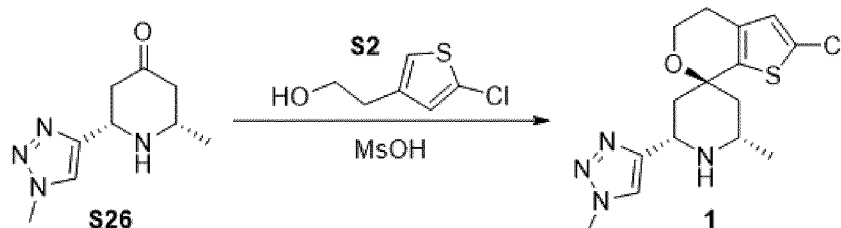
MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта. (стадия 1)

4. Неосновной изомер удаляли путем хроматографии и стадию 2 не проводили.

5. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-100% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта. (стадия 1)

Соединение 1

(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (1)



[00259] В раствор (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (1380 мг, 7,11 ммоль, **S26** получали способом А) в ДХМ (30 мл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (1100 мкл, 8,894 ммоль), затем MsOH (3 мл, 46,23 ммоль). Нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации в течение 90 минут, после чего охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию 2 н. NaOH до достижения pH 14. Разбавляли смесь ДХМ (20 мл) и отделяли органический слой, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-25% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта, (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **1** (1162 мг, 48%), в виде бледно-желтого маслянистого вещества при отношении >8:1. Было определено, что наблюдаемый неосновной изомер представлял собой энантиомер соединения 1, так как **S26**, полученное способом А, содержит небольшие количества другого цис-изомера. Следует отметить, что относительная стереохимия соединения 1 была присвоена в рамках исследований ЯЭО-ЯМР. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,42 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,41 (dd, J=11,8, 2,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,30 (ddt, J=12,7, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 2,70-2,49 (m, 2H), 2,35 (dt, J=13,6, 2,6 Гц, 1H), 2,06 (dt, J=13,7, 2,5 Гц, 1H), 1,79 (dd, J=13,6, 11,8 Гц, 1H), 1,42 (dd, J=13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,31-1,19 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,0 [M+H]⁺.

Альтернативный пример получения соединения 1 (соль HCl)

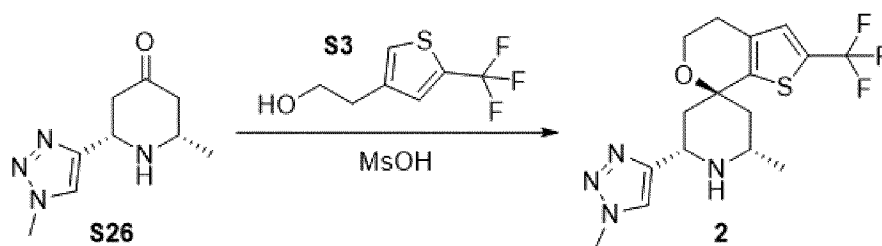
гидрохлоридная соль (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (1)

[00260] К (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ону **S26** (205 мг, 1,055 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (150 мкл, 1,213 ммоль), затем MsOH (300 мкл, 4,623 ммоль). Нагревали смесь до температуры обратной конденсации в течение 10 минут, после чего охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию 2 н. NaOH до достижения pH 14. Разбавляли смесь ДХМ (5 мл) и отделяли органический слой, и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-25% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ)

приводила к получению продукта, который сразу же растворяли в минимальном количестве ДХМ и обрабатывали HCl (100 мкл, 4 М в диоксане, 0,4000 ммоль). Концентрировали смесь в вакууме и перегоняли остаток в виде азеотропа с ДХМ (5 мл), и сушили с получением (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (гидрохлоридная соль) **1** (171,6 мг, 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 9,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,61 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,25 (d, J=15,1 Гц, 1H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,0 [M+H]⁺.

Соединение 2

(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**2**)



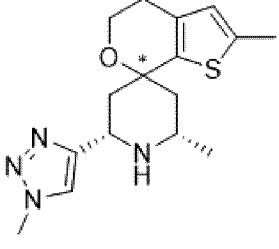

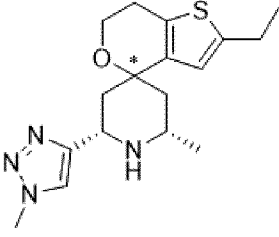
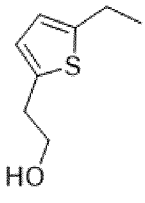
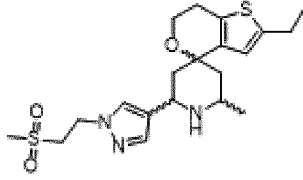
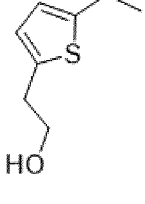
[00261] В раствор (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (250 мг, 1,287 ммоль) и 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (350 мг, 1,748 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MsOH (500 мкл, 7,705 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 40°C. Через 16 часов добавляли дополнительное количество MsOH (200 мкл, 3,082 ммоль) и продолжали проводить взаимодействие при нагревании в течение ночи. Разбавляли смесь водой (4 мл) и ДХМ (5 мл) и гасили реакцию водным NaOH (2 мл, 6 М, 12,00 ммоль). Разделяли смесь, экстрагировали ДХМ (2×5 мл), пропуская через фазовый сепаратор, и концентрировали органические слои в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ) приводила к получению (2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **2** (445 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. Следует отметить, что относительная стереохимия соединения **2** была присвоена в рамках исследований ЯЭО-ЯМР. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,47 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,08 (d, J=3,3 Гц, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,72 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,41 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,12 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,86 (t, J=12,7 Гц, 1H), 1,49 (d, J=12,8 Гц, 1H), 1,15 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 373,07 [M+H]⁺

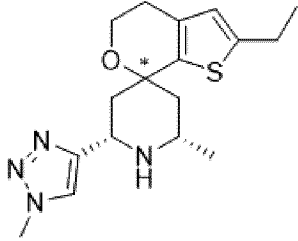
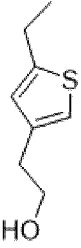
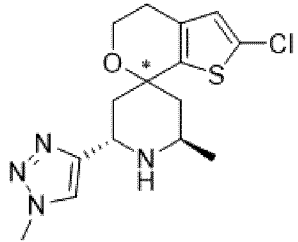

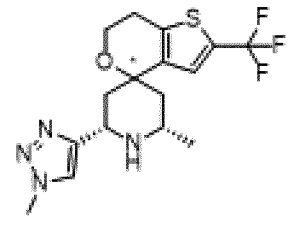
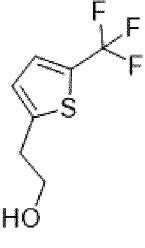
Соединения 3-16

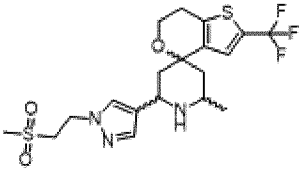
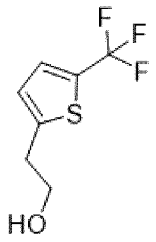
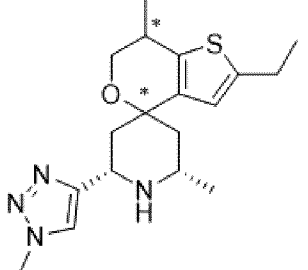
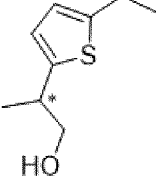
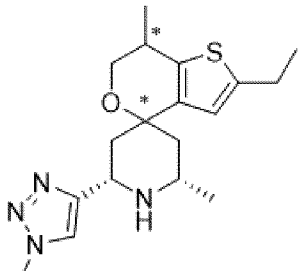
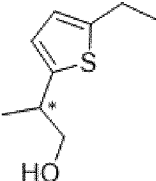
[00262] Соединения **3-16** (см. таблицу 2) получали за одну стадию по реакции окса-Пикте-Шпенглера с использованием выделенных пиперидинов (**S26**, **S29** или **C56**) и соответствующих тиофенэтанола, как описано для соединений **1** и **2**. Тиофенэтанола и пиперидон получали способами, описанными выше, или из коммерческих источников. В примерах, в которых использовали **S26**, **S26** был получен способом **A**, таким образом,

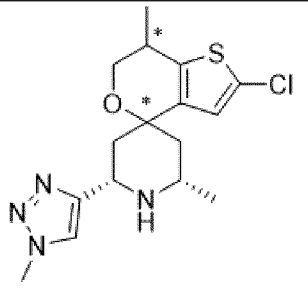
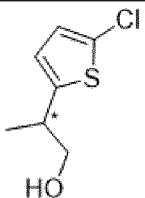
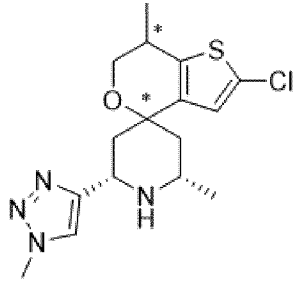
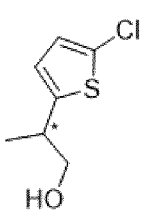
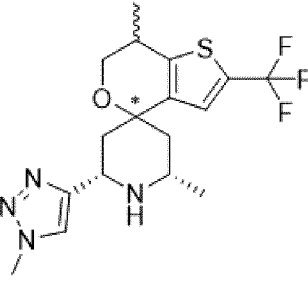
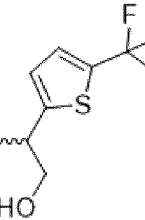
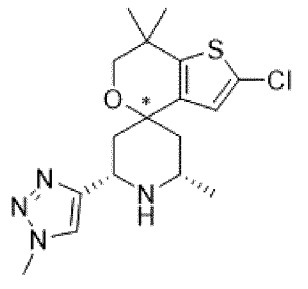
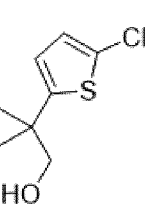
применявшийся пиперидон мог содержать небольшие количества другого цис-изомера. Любые модификации способов указаны в таблице 2 и прилагаемых примечаниях.

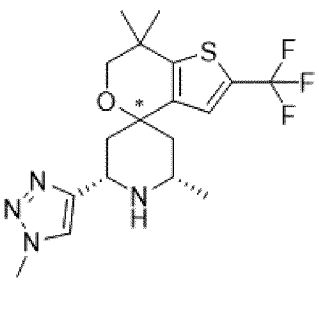
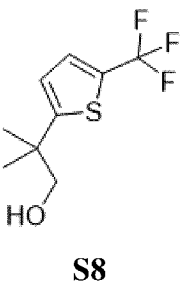
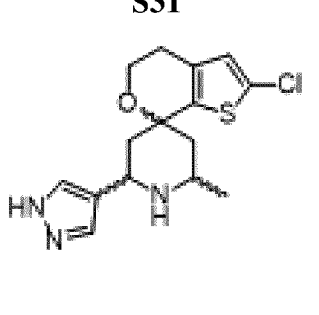
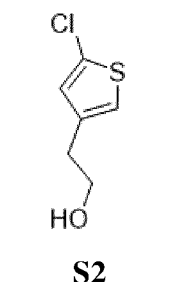
Таблица 2. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 3-16.

<i>Продукт</i>	<i>Пиперидон и тиофенэтанол</i>	<i>Способ</i>	<i>¹H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H]⁺</i>
<p>Соединение 3</p> 	<p>S26;</p>  <p>S14</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{1,2,3}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,03 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,99 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,79 (s, 1H), 2,64 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,50 (d, J=15,1 Гц, 1H), 2,42 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 1,88 (dd, J=14,8, 12,3 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 319,2 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 4</p> 	<p>S26;</p>  <p>S5</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{2,3}</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,36 (d, J=23,7 Гц, 2H), 8,31 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,63 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,80-2,66 (m, 4H), 2,43 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,20 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,21 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 333,2 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 5</p> 	<p>S29;</p>  <p>S5</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{1,3,4,5}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,24-8,96 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,54 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,44 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,91 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,67 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,81-2,67 (m, 4H), 2,41 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,22 (t,</p>

			J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 424,18 [M+H] ⁺
<p>Соединение 6</p> 	<p>S26;</p>  <p>S4</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{2,3}</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,58-9,19 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,66 (q, J=8,8 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,92 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,76 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,59 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,36 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,20 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,95 (dd, J=14,4, 12,2 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,21 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 333,2 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 7</p> 	<p>C56;</p>  <p>S2</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{6,7,8,9}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,62 (dd, J=11,6, 2,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,60 (td, J=5,5, 2,6 Гц, 2H), 2,33 (dt, J=13,5, 2,6 Гц, 1H), 2,08 (dt, J=14,4, 2,2 Гц, 1H), 1,93 (dd, J=14,5, 6,1 Гц, 1H), 1,84 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,46 (d, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,09 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 8</p> 	<p>S26;</p>  <p>S6</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{2,3}</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (d, J=26,0 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,00 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,91 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,58 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,28 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,14 (dt, J=25,5, 14,1 Гц, 2H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 373,16 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 9</p>	<p>S29;</p>	<p><i>Соединение</i></p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ</p>

	 <p style="text-align: center;">S6</p>	$1^{1,3,4,5}$	<p>7,97 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,65 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,04 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,70 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,21 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 464,1 [M+H]⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 10</p> 	<p style="text-align: center;">S26;</p>  <p style="text-align: center;">S12</p>	<p style="text-align: center;"><i>Соединение</i> $1^{2,3}$</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,40 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,96 (dd, J=11,4, 4,6 Гц, 1H), 3,64-3,48 (m, 2H), 2,94 (d, J=10,9 Гц, 1H), 2,77 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,39 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,28 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,10 (t, J=13,2 Гц, 1H), 1,95 (d, J=14,1 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 347,24 [M+H]⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 11</p> 	<p style="text-align: center;">S26;</p>  <p style="text-align: center;">S13</p>	<p style="text-align: center;"><i>Соединение</i> $1^{2,3}$</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,36 (d, J=22,0 Гц, 2H), 8,31 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,64 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,96 (dd, J=11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,76 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,12 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,16 (t, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 347,24 [M+H]⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 12</p>	<p style="text-align: center;">S26;</p>	<p style="text-align: center;"><i>Соединение</i> $1^{2,3}$</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,46 (d, J=26,5 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,63 (t, J=11,0</p>

	 S10	<p>Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,99 (dd, J=11,5, 4,5 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=11,5, 6,8 Гц, 2H), 2,98 (dd, J=10,6, 5,5 Гц, 1H), 2,10 (dt, J=40,8, 13,6 Гц, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС m/z 353,16 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 13</p> 	<p>S26;</p>  S11	<p><i>Соединение</i> ^{1,2,3}</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,43 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 6,82 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,73-4,54 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,99 (dd, J=11,6, 4,6 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=11,6, 6,8 Гц, 2H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,31 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,07 (dt, J=52,7, 14,0 Гц, 2H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,17 (t, J=6,9 Гц, 3H). [1] ЖХМС m/z 353,16 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 14</p> 	<p>S26;</p>  S7	<p><i>Соединение</i> ^{1,2,3}</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (d, J=25,4 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,62 (dd, J=11,7, 6,8 Гц, 2H), 3,14 (q, J=6,5 Гц, 1H), 2,61 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,40-1,96 (m, 3H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,24 (t, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС m/z 387,16 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 15</p> 	<p>S26;</p>  S9	<p><i>Соединение</i> ^{1,2,3}</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (d, J=53,8 Гц, 2H), 8,34 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,64 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,25 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,10 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,24</p>

			(d, J=6,6 Гц, 6H). ЖХМС m/z 367,16 [M+H] ⁺
<p>Соединение 16</p> 	<p>S26;</p>  <p>S8</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{2,3}</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (d, J=23,4 Гц, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,67 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,60 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,27-2,06 (m, 2H), 1,31 (t, J=6,5 Гц, 9H). ЖХМС m/z 401,16 [M+H]⁺</p>
<p>S31</p> 	<p>S30;</p>  <p>S2</p>	<p><i>Соединение</i> 1^{8,10}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,57 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,22 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,38-3,13 (m, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,40-2,16 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 1H), 1,71 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,41 (dd, J=13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 324,02 [M+1]⁺</p>

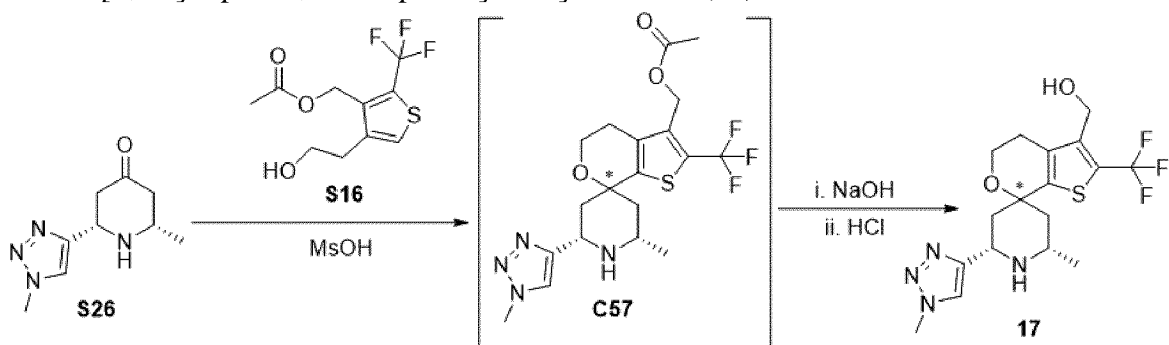
1. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут.
2. После завершения концентрировали смесь и разбавляли MeOH. Дальнейшую обработку не проводили.
3. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O и 5 mM HCl) приводила к получению продукта в виде соли HCl.
4. Собирали органический слой, пропуская через фазовый сепаратор, и сушили в атмосфере азота.
5. После очистки помещали продукт в 0,6 мл воды, замораживали и лиофилизировали в течение ночи.
6. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи.
7. После завершения взаимодействия отделяли органический слой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.
8. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению продукта.
9. Проводили взаимодействие с использованием **C56**, который представлял собой концентрированную смесь двух изомеров, полученную при очистке **S26**. Выделяли

соединение **7** в качестве неосновного продукта реакции Пикте-Шпенглера в виде отдельного диастереомера. Как описано для способа **A** получения **S26**, наблюдали эпимеризацию стереоцентра в **S25**, в результате чего получали указанное соединение в виде смеси энантиомеров.

10. Через 50 минут гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесь ДХМ (6х). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

Соединение 17

[(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-7,4'-пиперидин]-3-ил]метанол (**17**)



Стадия 1. Синтез [(2S,6S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-7,4'-пиперидин]-3-ил]метил-ацетата (**C57**)

[00263] В смесь (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S26** (10 мг, 0,05148 ммоль) и [4-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)-3-тиенил]метил-ацетата **S16** (18 мг, 0,06710 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли MsOH (30 мкл, 0,4623 ммоль) и нагревали смесь до 40°C . После перемешивания в течение 4 часов гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 , разделяли слои и концентрировали смесь досуха с получением неочищенного **C57**.

Стадия 2. Синтез [(2S,6S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-7,4'-пиперидин]-3-ил]метанола (**17**)

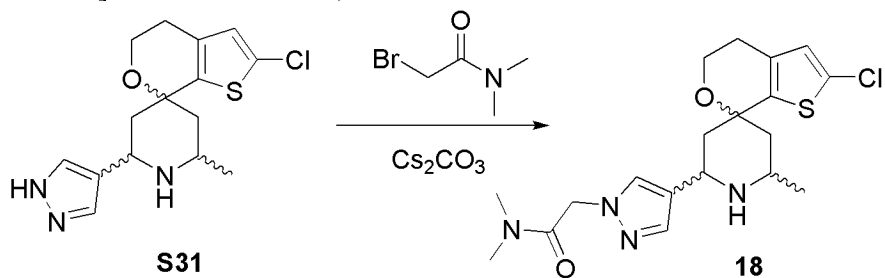
[00264] Разбавляли неочищенное вещество **C57** MeOH (2 мл) и в смесь добавляли NaOH (20 мкл, 6 М, 0,1200 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 5 минут. Концентрировали смесь, повторно разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором. Пропускали органический слой через фазовый сепаратор и концентрировали. Хроматография на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH -ДХМ) приводила к получению **17** в исходной форме.

[00265] Разбавляли полученное после удаления защитной группы **17** (в исходной форме) диэтиловым эфиром (1 мл) и добавляли HCl (13 мкл, 4 М в диоксане, 0,05200 ммоль), после чего немедленно осаждалось белое твердое вещество. Концентрировали смесь и трижды перегоняли в виде азеотропа с диэтиловым эфиром с получением [(2S,6S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-

7,4'-пиперидин]-3-ил]метанола **17** (гидрохлоридная соль) (10,9 мг, 45%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,35 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,91 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,29 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 403,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 18

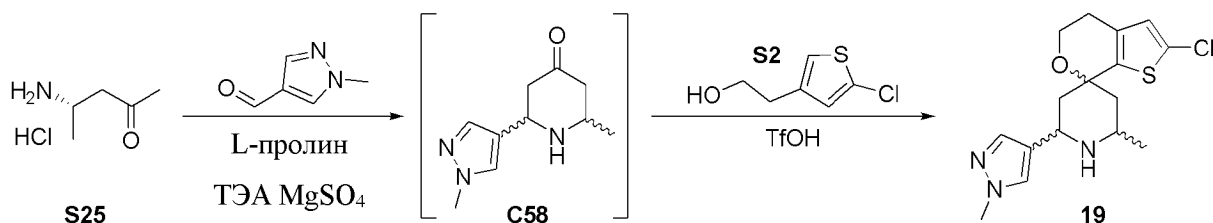
2-[4-[(2S,6S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]пиразол-1-ил]-N, N-диметилацетамид (**18**)



[00266] В раствор (2S,6S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1H-пиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **S31** (20 мг, 0,05865 ммоль) в ДМФА (280 мкл) добавляли Cs_2CO_3 (57 мг, 0,1749 ммоль). Добавляли 2-бром-N, N-диметилацетамид (7,6 мкл, 0,07050 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесь EtOAc (4x). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H_2O) приводила к получению 2-[4-[(2S,6S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]пиразол-1-ил]-N, N-диметилацетамида **18** (6,2 мг, 23%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,50 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,17 (dd, $J=11,6, 2,5$ Гц, 1H), 3,93 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,25 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,60 (td, $J=5,4, 1,8$ Гц, 2H), 2,25 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,70 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,47-1,32 (m, 1H), 1,11 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 409,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 19

(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**19**)

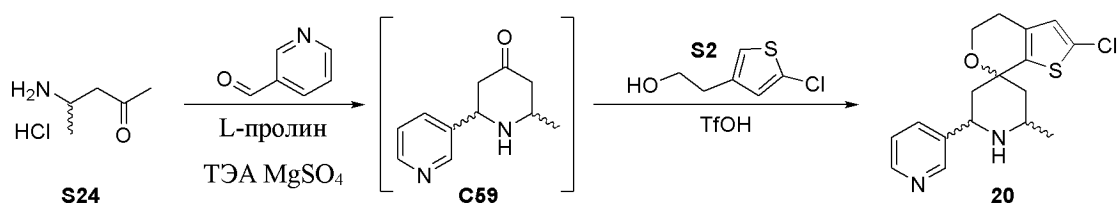


[00267] К 1-метилпиразол-4-карбальдегиду (22,01 мг, 0,20 ммоль), MgSO_4 (25 мг, 0,2077 ммоль) и L-пролину (5 мг, 0,043 ммоль) добавляли раствор гидрохлорида (4S)-4-аминопентан-2-она **S25** (25 мг, 0,1817 ммоль) и ТЭА (30 мкл, 0,2152 ммоль) в MeCN (1,000 мл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Упаривали реакционную смесь на Genevac при 40°C досуха с получением неочищенного **C58**. К полученному остатку добавляли раствор 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (25 мкл, 0,2080 ммоль) в диоксане (750,0 мкл), затем раствор TfOH (80 мкл, 0,90 ммоль) в диоксане (750,0 мкл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество трифторметансульфокислоты (50 мкл, 0,5650 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 10 минут. Помещали реакционную смесь в ток азота, пока объем не сокращался наполовину. Гасили оставшийся раствор NaOH (1,5 мл, 2 М, 3,000 ммоль) и разбавляли ДХМ (1,500 мл). Перемешивали полученную двухфазную смесь в течение нескольких минут, а затем пропускали через фазовый сепаратор. Продували органический слой азотом. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **19** в виде трифторацетатной соли (6,6 мг, 11%). Было определено, что соединение **19** имело э.о. 88% согласно анализу хиральной СФХ (способ: колонка AD-H (4,6×100 мм). Градиент: 10% MeOH с 5 mM аммиака в 90% CO₂). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, J=10,8 Гц, 1H), 8,49 (d, J=11,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,49 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (td, J=13,9, 6,9 Гц, 1H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,35 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,21 (q, J=13,9 Гц, 2H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 338,17 [M+H]⁺

Соединение 20

2-хлор-2'-метил-6'-(3-тиридил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**20**)

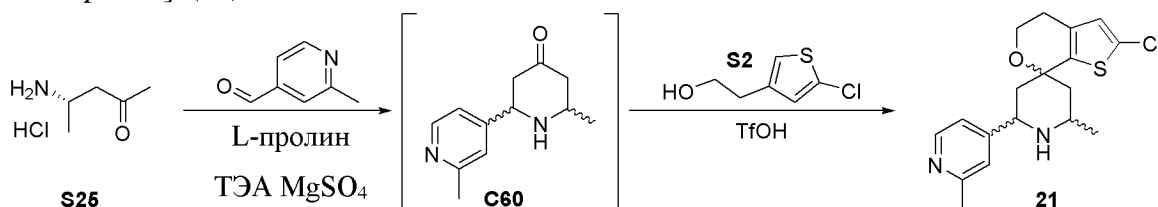


[00268] К пиридин-3-карбальдегиду (19,5 мг, 17,06 мкл, 0,1817 ммоль), MgSO₄ (25 мг, 0,2077 ммоль) и L-пролину (5 мг, 0,04343 ммоль) добавляли раствор гидрохлорида 4-аминопентан-2-она **S24** (25 мг, 0,1817 ммоль) в EtOH (1 мл). Добавляли ТЭА (30 мкл, 0,2152 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Упаривали реакционную смесь в токе азота с получением неочищенного **C59**. К полученному остатку добавляли раствор 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (25 мкл, 0,2075 ммоль) в диоксане (750 мкл), затем свежеприготовленный раствор TfOH (100 мкл, 1,130 ммоль) в диоксане (750 мкл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Помещали реакционную смесь в ток азота, пока объем не сокращался наполовину. Гасили оставшийся раствор NaOH (1,5 мл, 2 М, 3,000 ммоль) и разбавляли ДХМ (1,500 мл). Перемешивали полученную двухфазную смесь в течение нескольких минут, а затем пропускали через фазовый сепаратор. Продували органический слой

азотом. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению 2-хлор-2'-метил-6'-(3-пиридил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **20** в виде трифторацетатной соли (34,4 мг, 56%). Было определено, что соединение **20** содержало 94% цис-энантиомеров и 6% транс-энантиомеров согласно анализу хиральной СФХ (способ: колонка AD-H (4,6×100 мм). Градиент: 10% MeOH с 5 mM аммиака в 90% CO₂). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,87 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,74 (dd, J=5,2, 1,5 Гц, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 7,77 (dd, J=8,1, 5,2 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,03 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,90 (dq, J=13,4, 6,7, 3,1 Гц, 1H), 2,67 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,51 (dt, J=14,5, 2,9 Гц, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 1,93 (dd, J=14,8, 12,2 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 335,14 [M+H]⁺.

Соединение 21

(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(2-метил-4-пиридил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**21**)



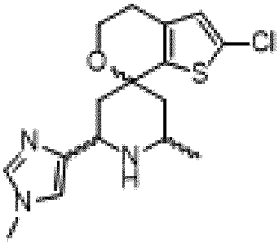

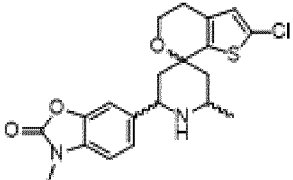
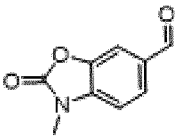
[00269] К 2-метилпиридин-4-карбальдегиду (30,28 мг, 0,2500 ммоль), MgSO₄ (45 мг, 0,3739 ммоль) и L-пролину (7 мг, 0,06080 ммоль) добавляли раствор гидрохлорида (4S)-4-аминопентан-2-она **S25** (34,40 мг, 0,2500 ммоль) в EtOH (1 мл). Добавляли ТЭА (40 мкл, 0,2870 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Упаривали реакционную смесь на Genevac при 35-40°C с получением неочищенного **C60**. К **C60** добавляли раствор 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (35 мкл, 0,2905 ммоль) в диоксане (1 мл), затем свежеприготовленный раствор TfOH (130 мкл, 1,469 ммоль) в диоксане (1 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Упаривали реакционную смесь на Genevac при 40°C. Гасили остаток NaOH (1,7 мл, 2 М, 3,400 ммоль) и разбавляли ДХМ (1,7 мл). Перемешивали полученную двухфазную смесь в течение нескольких минут, а затем пропускали через фазовый сепаратор. Продуvalи органический слой азотом. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(2-метил-4-пиридил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **21** в виде трифторацетатной соли (19,3 мг, 21%). Было определено, что соединение **21** имело э.о. 77% согласно анализу хиральной СФХ (способ: колонка AD-H (4,6×100 мм). Градиент: 10% MeOH с 5 mM аммиака в 90% CO₂). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,57 (t, J=11,5, 9,8 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,6 (1H, не виден за пиком воды), 3,17-2,84 (m, 1H), 2,61

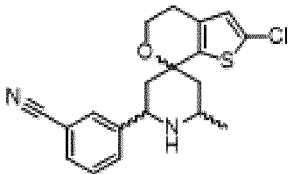
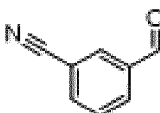
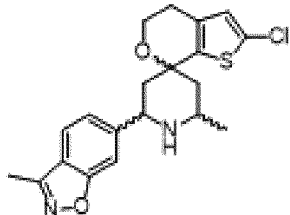
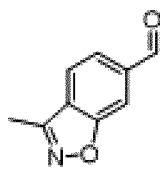
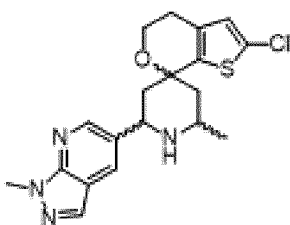
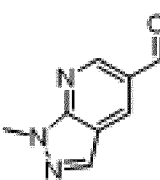
(q, J=5,3 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,43-2,13 (m, 3H), 1,90 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,14 [M+H]⁺

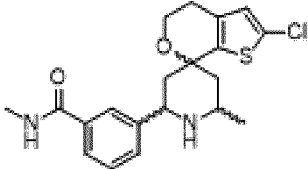
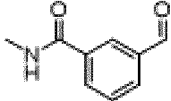
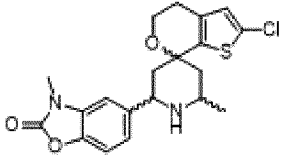
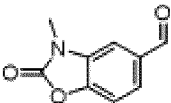
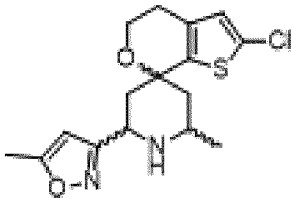
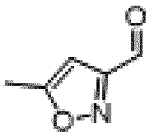
Соединения 22-172

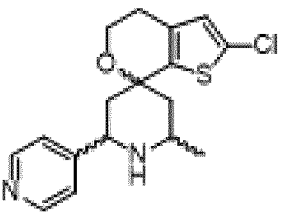
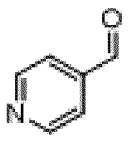
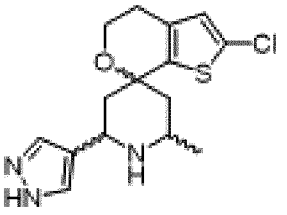
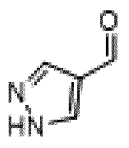
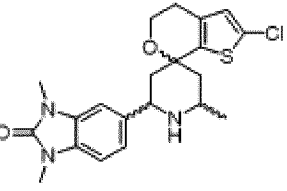
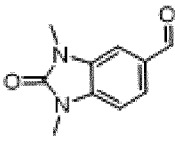
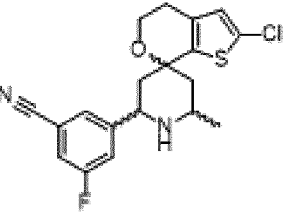
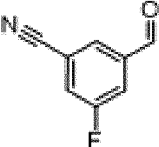
[00270] Соединения **22-172** (см. таблицу 3) получали в виде трифторацетатных солей в рамках двухстадийной процедуры, проводимой в одном сосуде, согласно способам, описанным для соединений **19**, **20** или **21**. Применяли промежуточные соединения **S24** или **S25**, соответствующий альдегид и тиофенэтанол **S2**. Альдегиды получали способами, описанными выше, или из коммерческих источников. Наблюдали частичное стереохимическое загрязнение энантимерно чистого исходного вещества (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** в реакционных условиях на стадии 1, в результате чего получали неразделенные смеси энантимеров 2,6-транс-пиперидинов. Они образовывались из смеси промежуточных цис-пиперидинов (как описано выше в способе А получения **S26**) и последующих конечных 2,6-транс-пиперидиновых продуктов, в которых заместители при 2 и 6 положениях расположены в цис-конфигурации, а заместители при положениях 2 и 4 имеют транс-конфигурацию. Любые модификации способов указаны в таблице 3 и прилагаемых примечаниях.

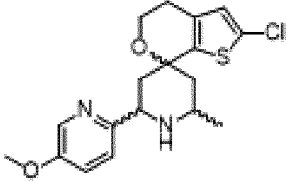
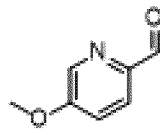
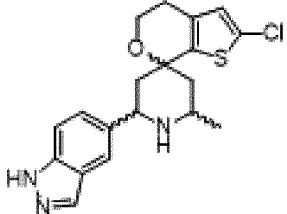
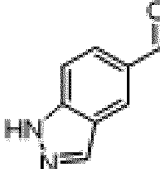
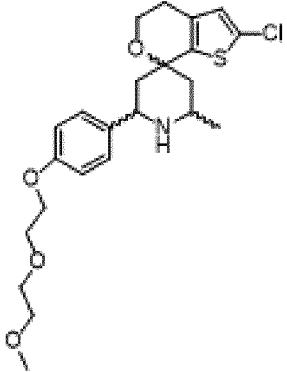
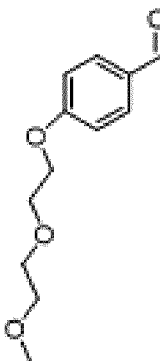
Таблица 3. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 22-172

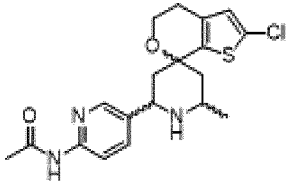
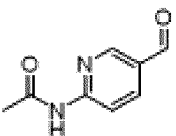
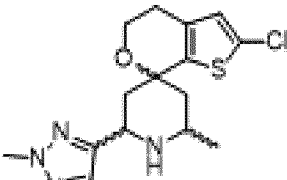
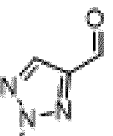
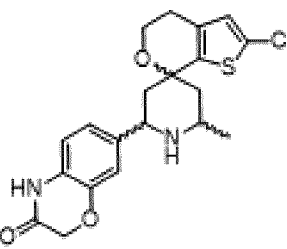
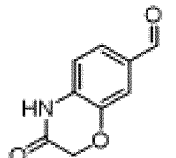
Продукт	Исходное вещество и альдегид	Способ	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
<p>Соединение 22</p> 	<p>S25;</p> 	<p>Соединение 19¹</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,55 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,12 (dd, J=11,9, 2,7 Гц, 1H), 3,90 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 1H), 2,57 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,22 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,79 (t, J=12,9 Гц, 1H), 1,46 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 338,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 23</p> 	<p>S25;</p> 	<p>Соединение 20</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,36 (s,</p>

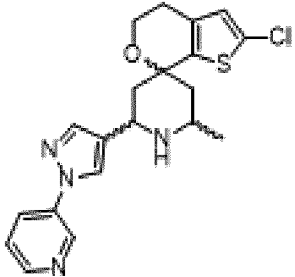
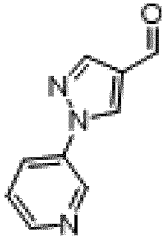
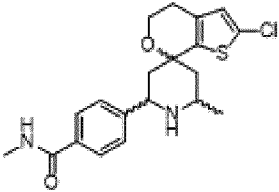
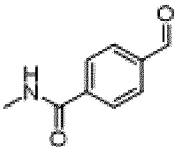
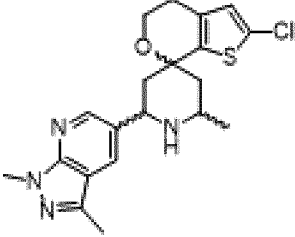
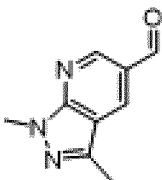
			3H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,34-2,23 (m, 3H), 1,87 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 405,13 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 24</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,61 (q, J=5,0 Гц, 2H), 2,41-2,22 (m, 3H), 1,89 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 359,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 25</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,76 (t, J=10,8 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,62 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,42-2,26 (m, 3H), 1,93 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 389,15 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 26</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,72 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,96 (dd, J=12,5, 2,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,05 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,68 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,55 (dd, J=14,3, 2,3 Гц, 1H), 2,43 (dtd, J=12,7, 7,3, 6,3, 2,5 Гц, 2H), 1,89 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 389,15</p>

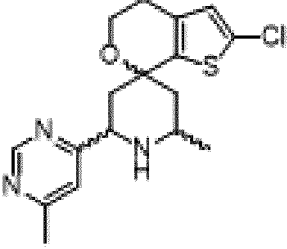
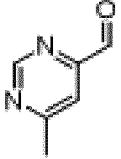
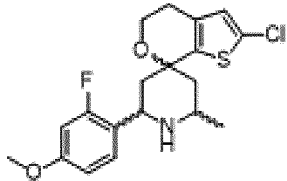
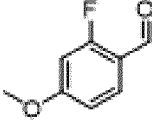
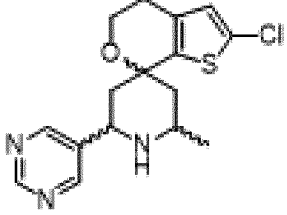
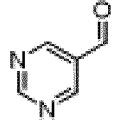
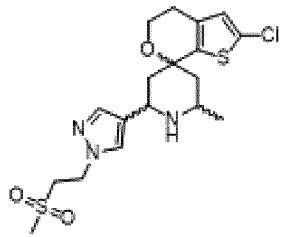
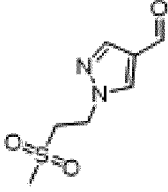
			[M+H] ⁺ .
<p>Соединение 27</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (d, J=10,0 Гц, 1H), 8,66-8,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,81 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,31 (dd, J=28,1, 14,2 Гц, 3H), 1,90 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 391,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 28</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,56-7,27 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,62 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2,28 (d, J=15,6 Гц, 3H), 1,90 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 405,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 29</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 3H), 2,62 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,51 (d, J=14,3 Гц, peak obscured by ДМСО solvent, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,06 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,21 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 30</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i></p>	<p>ЖХМС m/z 335,19 [M+H]⁺.</p>

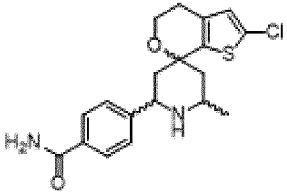
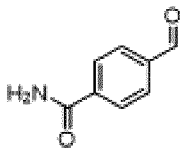
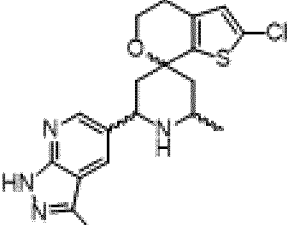
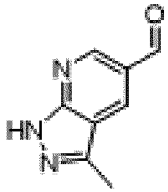
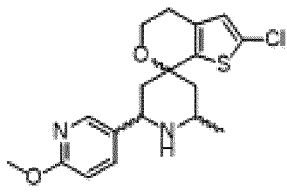
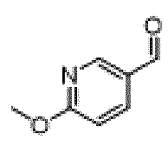
		19 ²	
<p>Соединение 31</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19^{1,3,4}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,57 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,22 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,28 (dtd, J=11,6, 6,1, 5,3, 3,6 Гц, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,24 (dt, J=13,7, 2,6 Гц, 1H), 2,07 (dt, J=13,8, 2,5 Гц, 1H), 1,74 (dd, J=13,7, 11,7 Гц, 1H), 1,44 (dd, J=13,8, 11,4 Гц, 1H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 324,02 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 32</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19^{1,3,4}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,13 (d, J=10,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,25 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,49-3,33 (m, 7H), 2,62 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,15 (dd, J=23,1, 13,7 Гц, 2H), 1,98-1,74 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 418,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 33</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,78 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,81 (dd, J=3,0 Гц, скрыт пиком воды, 1H), 4,03 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,87 (dtq, J=12,8, 6,5, 2,9 Гц, 1H), 2,67 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,51 (dt, J=14,6, 2,8 Гц, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H),</p>

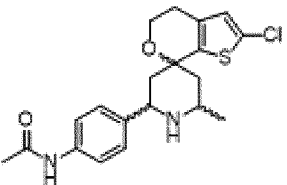
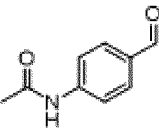
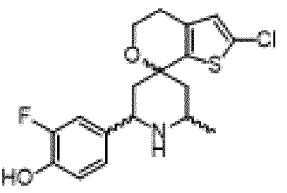
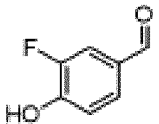
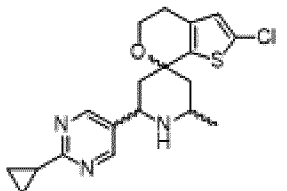
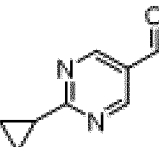
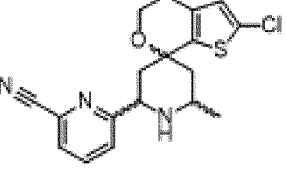
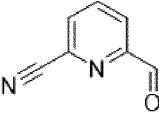
			1,88 (dd, J=14,8, 12,3 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 377,14 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 34</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (d, J=10,5 Гц, 1H), 8,82 (d, J=11,3 Гц, 1H), 8,37 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,63 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,98 (hept, J=5,9, 5,4 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 2,61 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,46-2,18 (m, 2H), 1,98 (ddd, J=65,1, 14,4, 12,3 Гц, 2H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,17 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 35</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,25 (s, 1H), 9,07 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,55 (d, J=11,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,65 (q, J=8,8 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,61 (q, J=4,8 Гц, 2H), 2,32 (dd, J=23,3, 11,3 Гц, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 374,16 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 36</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,02 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,11 (dd, J=5,7, 3,6 Гц, 2H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,67- 3,60 (m, 1H), 3,58 (dd, J=5,7, 3,7 Гц, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,24

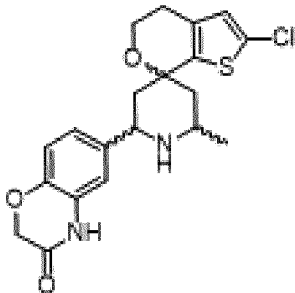
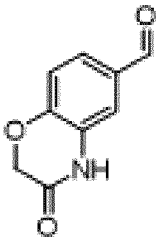
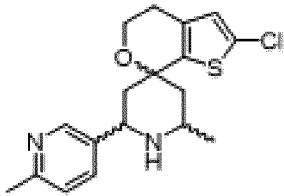
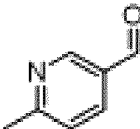
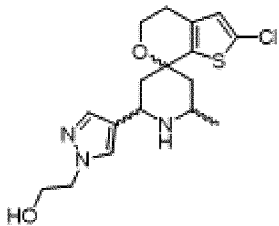
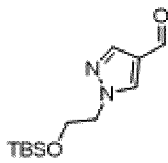
			(s, 3H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 3H), 1,87 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,17 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 37</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,34-2,21 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 392,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 38</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,72 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,83 (dd, J=14,5, 12,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 39</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,03 (d, J=10,1 Гц, 1H), 8,63-8,31 (m, 1H), 7,21 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,93 (t, J=4,1 Гц, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (q, J=10,2, 9,6 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,59 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,29-2,19 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС</p>

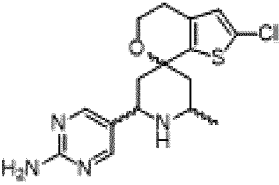
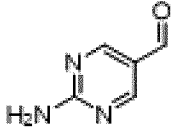
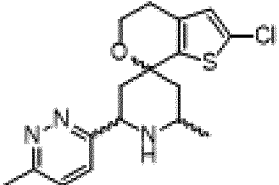
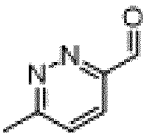
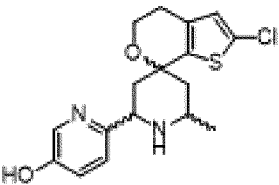
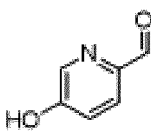
			m/z 405,09 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 40</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19-9,07 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,78-8,70 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (dd, J=8,4, 4,7 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,61 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,96 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,62 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,31 (dd, J=27,8, 13,8 Гц, 2H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 401,11 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 41</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,61 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,79 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,39-2,19 (m, 3H), 1,91 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 391,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 42</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,52 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,21 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,18 (s, 1H), 2,58 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,11 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,03 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,35 (t, J=13,1 Гц, 1H), 1,06 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 403,14 [M+H]⁺.</p>

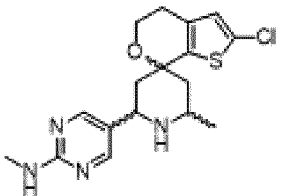
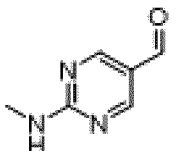
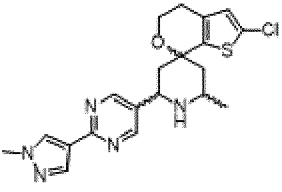
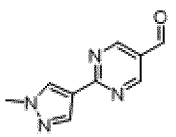
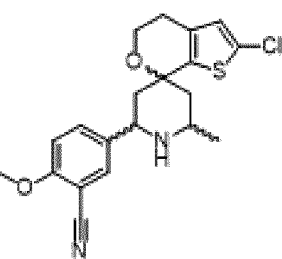
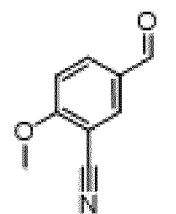
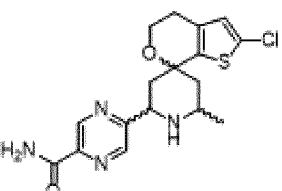
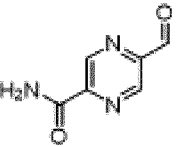
<p>Соединение 43</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,16 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,04 (d, J=10,5 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,66-3,52 (m, 1H), 2,63 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (d, J=14,4 Гц, 1H), 1,94 (dt, J=30,8, 13,5 Гц, 2H), 1,33 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 350,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 44</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>ЖХМС m/z 382,1 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 45</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19¹¹</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,61 (t, J=4,9 Гц, 2H), 2,41 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,29 (d, J=14,4 Гц, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 336,18 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 46</p> 	<p>S25;</p>  <p>S19</p>	<p><i>Соединение</i> 19</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (d, J=10,6 Гц, 1H), 8,51 (d, J=11,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,54 (q, J=9,0, 7,9 Гц, 3H), 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,68 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 430,1 [M+H]⁺.</p>

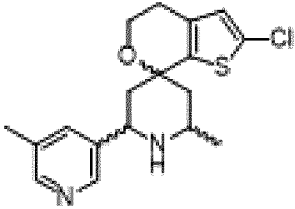
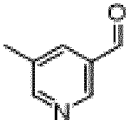
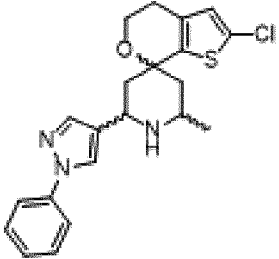
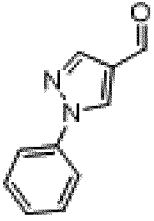
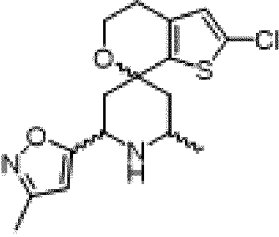

<p>Соединение 47</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 7,99 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,63 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,77 (dd, $J=12,7, 2,8$ Гц, 1H), 4,03 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,89 (dt, $J=11,3, 7,8$ Гц, 1H), 2,67 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,89 (t, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 377,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>Соединение 48</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,37 (s, 1H), 9,07 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,77 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,98 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,48-2,25 (m, 3H), 1,92 (t, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,28 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 389,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>Соединение 49</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>^1H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,30 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=8,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,71 (dd, $J=12,5, 3,0$ Гц, 1H), 4,02 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (dddd, $J=15,6, 9,1, 6,9, 3,3$ Гц, 1H), 2,66 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,48-2,22 (m, 3H), 1,87 (dd, $J=14,9, 12,3$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>Соединение 50</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 2H),</p>

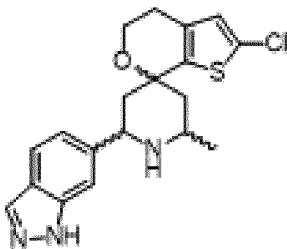
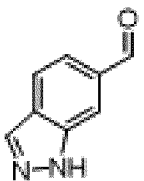
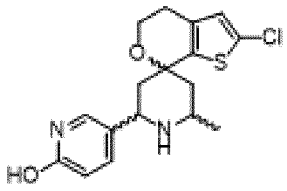
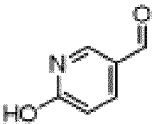
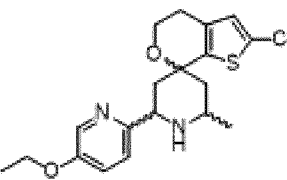
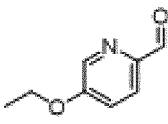
		<p>7,48 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,96 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,26 (d, J=7,8 Гц, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 391,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 51</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (dd, J=12,5, 2,1 Гц, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,65-3,56 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,24 (d, J=10,4 Гц, 3H), 1,86 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 368,11 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 52</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,9 Гц, 2H), 8,63 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,40-2,20 (m, 4H), 1,86 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,05 (ddt, J=23,3, 5,6, 2,9 Гц, 4H). ЖХМС m/z 376,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 53</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (d, J=10,3 Гц, 1H), 9,07-8,83 (m, 1H), 8,26-8,10 (m, 2H), 7,96 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,83 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,01 (h, J=6,3 Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,63 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,58-2,54 (m, скрыт под пиком</p>

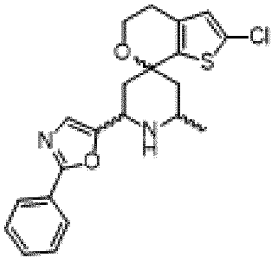
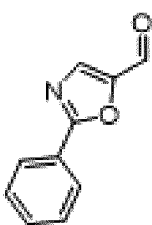
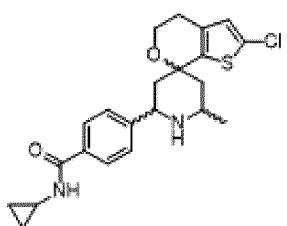
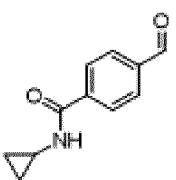
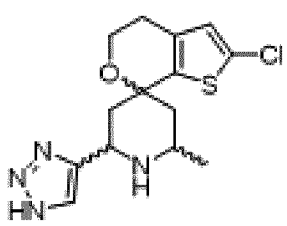
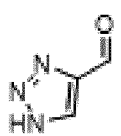
			ДМСО, 1H), 2,27 (d, J=14,0 Гц, 1H), 1,98 (dt, J=27,4, 13,3 Гц, 2H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 360,12 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 54</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,45 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,31-2,19 (m, 3H), 1,86 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,17 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 55</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19^{1,3,4}</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,49 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,17 (dd, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 3,98 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,63 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,71 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,46 (dd, J=13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,0 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 56</p> 	<p>S24;</p>  <p>S20</p>	<p><i>Соединение</i> 19^{1,3,4,5}</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,22-4,14 (m, 3H), 3,99-3,90 (m, 4H), 3,35-3,18 (m, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,22 (dt, J=13,8, 2,6 Гц, 1H), 2,06 (dt, J=13,8, 2,5 Гц, 1H), 1,73 (t, J=12,7 Гц, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3H).

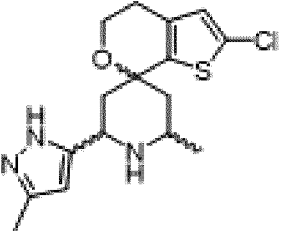

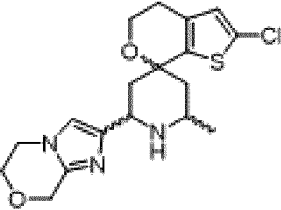
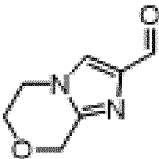
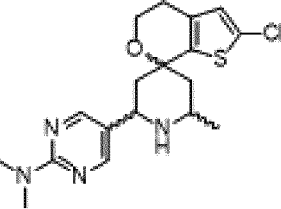
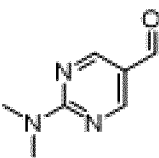
<p>Соединение 57</p> 	<p>S25;</p> 	<p>ЖХМС m/z 368,03 [M+H]⁺.</p> <p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 6,99-6,85 (m, 3H), 4,41 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,66-3,55 (m, 1H), 2,60 (q, J=4,9 Гц, 2H), 2,41-2,16 (m, 3H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 58</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,24 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,86 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,01 (tt, J=11,9, 6,3 Гц, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,62 (dd, J=12,0, 6,1 Гц, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,29 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 350,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 59</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,77 (d, J=11,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,55 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,98 (h, J=6,2 Гц, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,37 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,24 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 60</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄)</p>

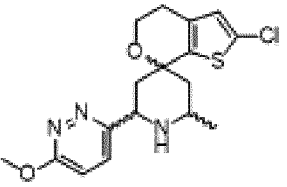
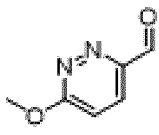
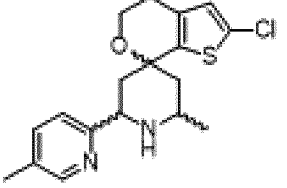
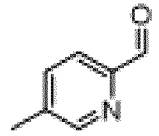
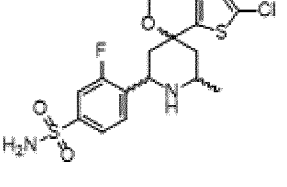
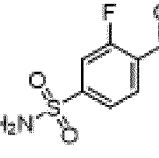
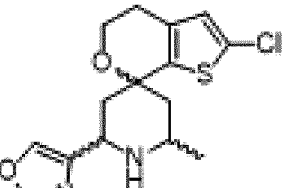
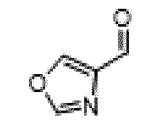
		21	δ 8,42 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,00 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,81 (d, J=10,5 Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,66 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,49-2,20 (m, 3H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,13 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 61</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,91 (s, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,65 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,28 (d, J=14,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 416,1 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 62</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21^{1,6}</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,74-7,64 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,05-3,89 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,00 (dd, J=23,1, 13,5 Гц, 2H), 1,47 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,27 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 389,15 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 63</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,25 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,94 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,97 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,74-2,54 (m, 1H), 2,28 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,94 (t,

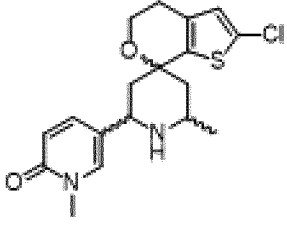
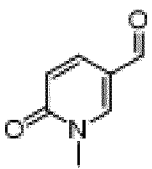
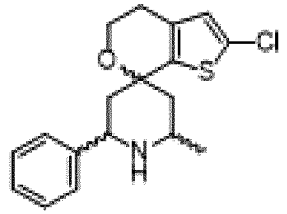
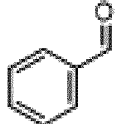
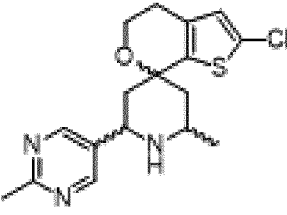
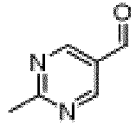
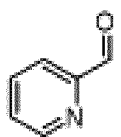
			J=13,3 Гц, 1H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 379,17 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 64</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение 19⁷</i></p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,69 (d, J=10,8 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,61 (t, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,52 (d, скрыт под пиком ДМСО, 1H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (d, J=18,5 Гц, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,19 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 65</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение 19</i></p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, J=12,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,53 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,60 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,61 (d, J=6,2 Гц, 2H), 2,46 (d, скрыт под пиком ДМСО, 1H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,81 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 400,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 66</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение 19⁸</i></p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 6,76 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,98 (dd, J=12,7, 3,1 Гц, 1H), 4,00 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,83 (ddd, J=12,3, 6,5, 2,9 Гц, 1H), 2,66 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,60 (dt, J=14,5, 2,8 Гц, 1H), 2,38 (dt, J=14,8, 2,8 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (dd,</p>

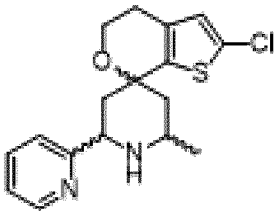
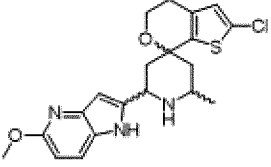
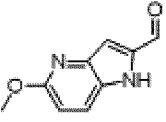
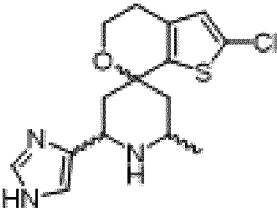
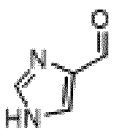
			J=14,4, 12,6 Гц, 1H), 1,83 (dd, J=14,7, 12,3 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,16 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 67</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,33 (s, 1H), 9,15 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,60 (d, J=11,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,69 (t, J=10,8 Гц, 1H), 3,98 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,69 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,43-2,24 (m, 3H), 1,92 (dd, J=14,5, 12,2 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 374,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 68</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,8 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,39 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,39 (q, J=6,2 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,57 (q, J=9,1, 6,8 Гц, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,22 (d, J=9,9 Гц, 3H), 1,81 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 69</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (d, J=10,5 Гц, 1H), 8,82 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,62 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,14 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,98 (q, J=5,8 Гц, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,40 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,25 (d, J=14,4 Гц, 1H),</p>

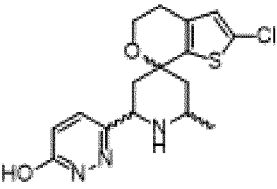
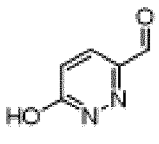
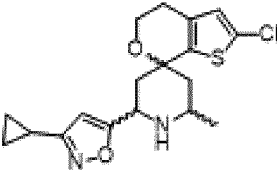
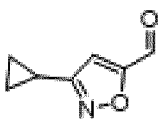
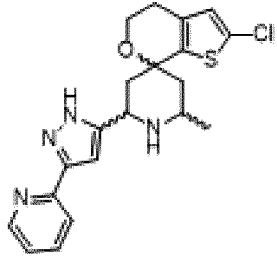
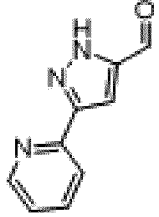
			2,12-2,01 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,35 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 379,12 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 70</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,61 (d, J=14,1 Гц, 3H), 2,34 (t, J=13,6 Гц, 1H), 2,27 (d, J=14,5 Гц, 1H), 1,87 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 401,11 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 71</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,60 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,85 (dq, J=7,5, 3,7 Гц, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,28 (h, J=13,5 Гц, 3H), 1,91 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,70 (h, J=4,6 Гц, 2H), 0,58 (q, J=3,8, 3,2 Гц, 2H). ЖХМС m/z 417,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 72</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19^{1,3,4,9}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,62 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,60 (dd, J=12,1, 2,8 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,61 (d, J=3,1 Гц, 2H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,70 (dd, J=14,1, 11,7 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 325,01 [M+H]⁺.</p>

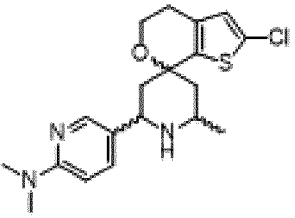
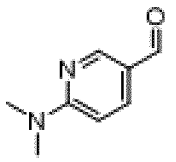
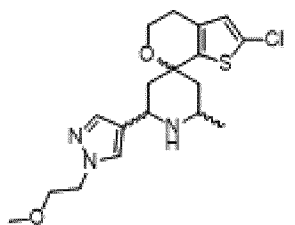
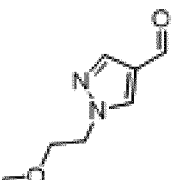
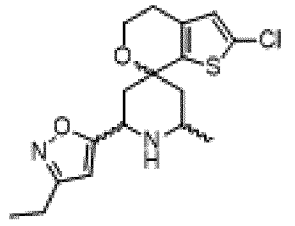
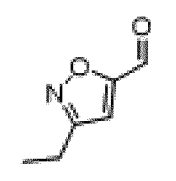
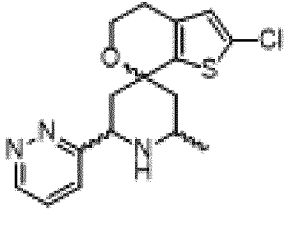
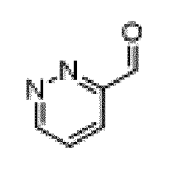
<p>Соединение 73</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 9,25 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 8,72 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,47 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,62-3,51 (m, закрыт пиком воды, 1H), 2,61 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,41 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,10 (t, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,27 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 338,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>Соединение 74</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,76 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,01 (p, $J=4,7, 4,1$ Гц, 4H), 3,93 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,60 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,39-2,13 (m, 3H), 1,80 (dd, $J=14,4, 12,2$ Гц, 1H), 1,24 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 380,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>Соединение 75</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,45 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,94 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,13 (s, 6H), 2,60 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,26 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 1,84 (t, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,25 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 379,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
<p>Соединение 76</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 21¹⁰</p> <p>ЖХМС m/z 366,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>

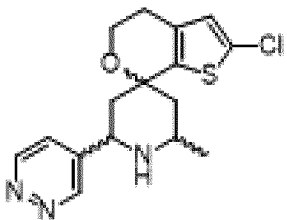
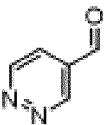
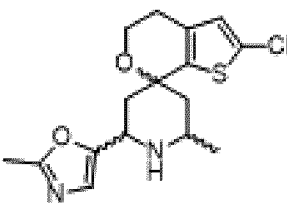
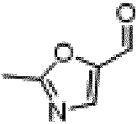
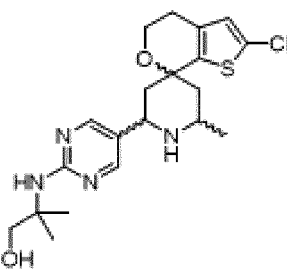
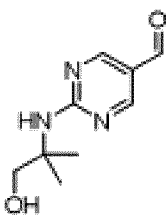
			
<p>Соединение 77</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,64 (t, 1H), 3,99 (h, J=6,2 Гц, 2H), 3,65-3,56 (m, 1H), 2,62 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,43 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,23 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 78</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,91 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,82 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,98 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,62 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,42-2,18 (m, 3H), 1,93 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 431,01 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 79</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹¹</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,44-2,15 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z</p>

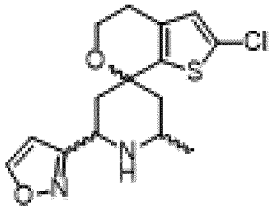

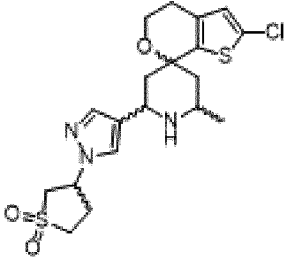
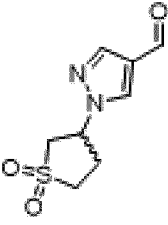
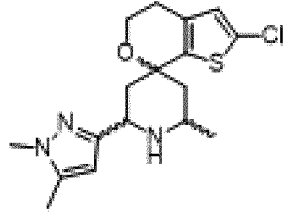
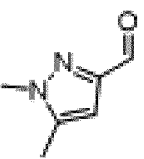
<p>Соединение 80</p> 	<p>S25;</p> 	<p>325,12 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,63 (dt, J=9,5, 4,7 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,46 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,65-3,49 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,33-2,17 (m, 3H), 1,96-1,70 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 81</p> 	<p>S25;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,54 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,27 (dt, J=20,9, 13,8 Гц, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 334,19 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 82</p> 	<p>S25;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 3,96 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (dd, J=8,5, 4,8 Гц, 2H), 2,38 (d, J=8,1 Гц, 2H), 2,28 (d, J=14,5 Гц, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 350,22 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 83</p>	<p>S25;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,92 (td, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=7,4, 4,8 Гц, 1H), 6,94</p>

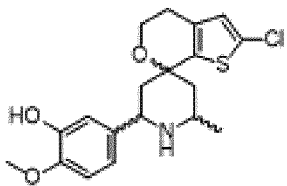
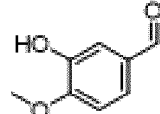
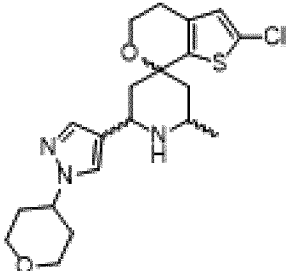
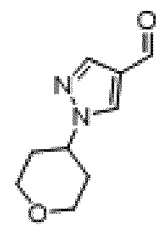
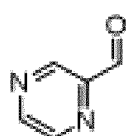
		<p>(s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,00 (dp, J=11,6, 5,9, 5,5 Гц, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,63 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,46 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,26 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 335,19 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 84</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 9,29 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,93 (d, J=11,3 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,8, 5,7 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 4,74 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,98 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). Примечание: 1H, по-видимому, скрыт под пиком ДМСО, и 1H скрыт под пиком воды. ЖХМС m/z 404,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 85</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20^{1,6}</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,56 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,89 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,64-3,29 (m, under water, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,57 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,20 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,02 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,72 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,37 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,06 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 324,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 86</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,37 (s, 1H), 9,36 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,90-8,72 (m, 1H), 7,60 (d,</p>

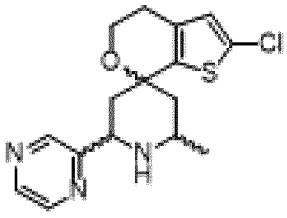
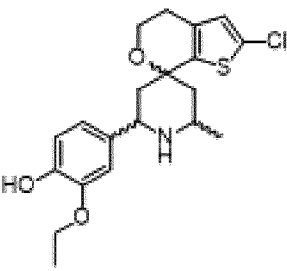
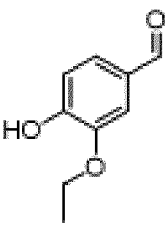
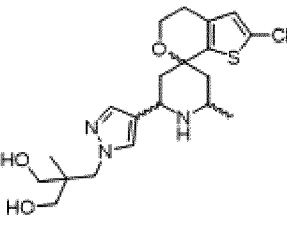
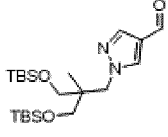
		<p>J=9,9 Гц, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,97 (tp, J=11,8, 5,6 Гц, 2H), 3,55 (s, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,39-1,75 (m, 3H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). Примечание: 1H скрыт под пиком ДМСО. ЖХМС m/z 352,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 87</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,57-2,47 (m, скрыт под пиком ДМСО, 1H), 2,24 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,16 (t, J=13,5 Гц, 1H), 2,05 (tt, J=8,8, 4,1 Гц, 1H), 1,80 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,80-0,70 (m, 2H). ЖХМС m/z 365,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 88</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,86 (s, 1H), 9,38 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,87 (d, J=12,1 Гц, 1H), 8,64 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,92 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (t, J=6,3 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,37-2,07 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,2 Гц, 1H). ЖХМС m/z 380,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 89</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (d,</p>

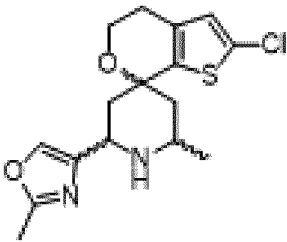
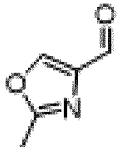
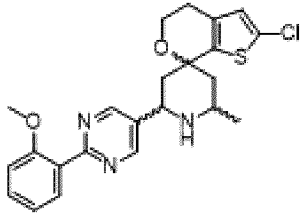
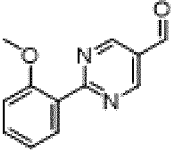
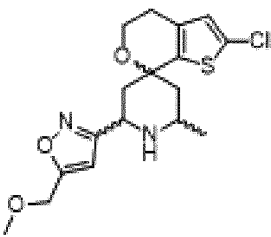
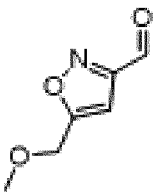
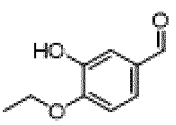
		<p>J=2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,47 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,35-2,17 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 378,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 90</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,50 (t, J=11,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,93 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,67 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,36 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,28-2,11 (m, 2H), 1,79 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 382,15 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 91</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹²</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,95 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,66 (q, J=7,6 Гц, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,31-2,13 (m, 2H), 1,82 (t, J=13,2 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,19 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 353,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 92</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19¹³</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,33 (dd, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 9,27 (d, J=12,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,94 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,02 (tt, J=11,9, 6,3 Гц, 2H), 3,63 (s,</p>

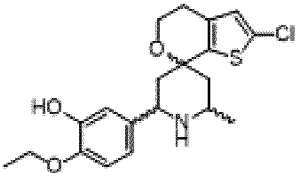
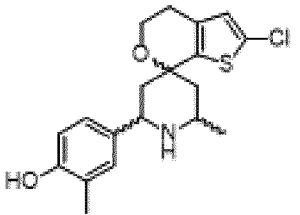
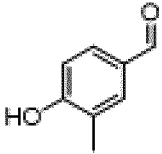
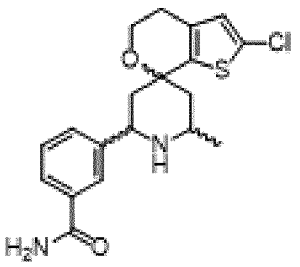
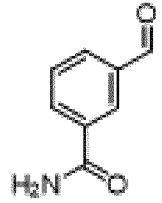
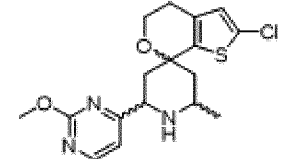
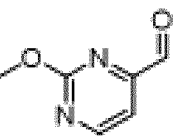
			1H), 2,64 (t, J=5,4 Гц, 3H), 2,30 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,07 (t, J=13,4 Гц, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,35 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 336,14 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 93</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,43 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,36 (d, J=5,4 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (dd, J=5,4, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,98 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,63 (t, J=4,7 Гц, 2H), 2,45 (d, J=15,0 Гц, скрыт под пиком ДМСО, 1H), 2,29 (d, J=15,0 Гц, 1H), 2,22 (t, J=13,7 Гц, 1H), 1,87 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 336,18 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 94</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (d, J=35,4 Гц, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,72 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,60 (q, J=4,7 Гц, 2H), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,82 (dd, J=14,4, 12,3 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 95</p> 	<p>S24;</p>  <p>S22</p>	<p><i>Соединение</i> 19^{3,4,14}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,40 (s, 2H), 8,23 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,57 (dd, J=12,5, 3,1 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,80 (ddd, J=12,2, 6,6, 2,8 Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,45-2,20 (m, 3H), 1,81 (dd,</p>

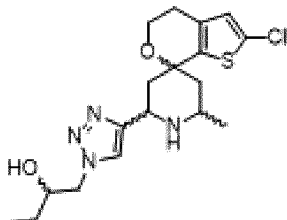
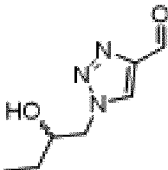
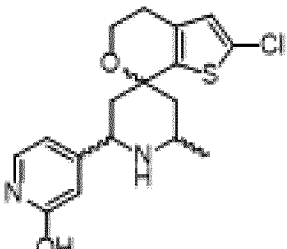
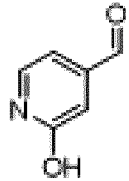
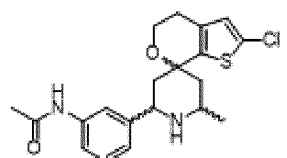
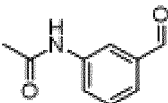
			J=14,7, 12,2 Гц, 1H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 9H). ЖХМС m/z 423,19 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 96</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,06 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,98 (q, J=5,4 Гц, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,62 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,28 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,10 (t, J=13,5 Гц, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 325,12 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 97</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,27 (p, J=7,2 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=12,5, 2,9 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (dd, J=13,8, 8,1 Гц, 1H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,23 (dd, J=13,4, 7,7 Гц, 1H), 2,69 (dt, J=15,4, 6,1 Гц, 4H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,38 (dt, J=14,7 Гц, 1H), 2,19 (dd, J=14,7, 12,7 Гц, 1H), 1,79 (dd, J=14,7, 12,2 Гц, 1H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 442,11 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 98</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,27 (p, J=7,2 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=12,5, 2,9 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (dd, J=13,8, 8,1 Гц, 1H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,23 (dd,

			J=13,4, 7,7 Гц, 1H), 2,69 (dt, J=15,4, 6,1 Гц, 4H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,38 (dt, J=14,7 Гц, 1H), 2,19 (dd, J=14,7, 12,7 Гц, 1H), 1,79 (dd, J=14,7, 12,2 Гц, 1H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 352,17 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 99</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,97 (d, J=10,5 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,01-6,90 (m, 4H), 4,38 (t, J=10,7 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,22 (t, J=16,8 Гц, 3H), 1,86 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 380,16 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 100</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 6,54 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,34 (dd, J=12,7, 3,0 Гц, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,62 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,39 (d, J=8,1 Гц, 1H), 2,19 (td, J=11,6, 11,2, 4,4 Гц, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,14 (dt, J=14,7, 2,7 Гц, 1H), 0,99 (dt, J=14,5, 2,7 Гц, 1H), 0,83 (dd, J=14,7, 12,7 Гц, 1H), 0,67 (td, J=9,7, 8,6, 3,9 Гц, 4H), 0,42 (dd, J=14,7, 12,2 Гц, 1H), -0,01 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 408,11 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 101</p>	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,42 (s, 1H), 9,01 (d, J=10,9 Гц, 1H), 8,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,79-8,72 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,86 (t,

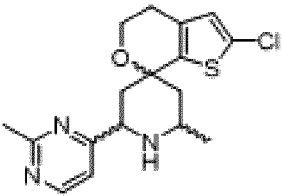
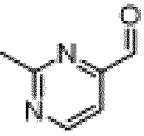
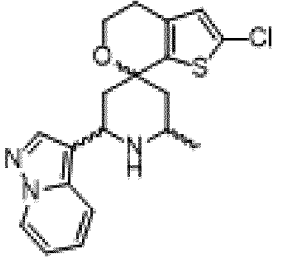
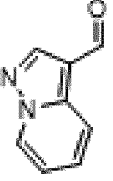
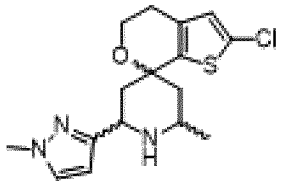
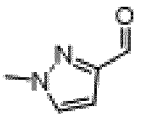
		<p>J=11,3 Гц, 1H), 4,00 (tt, J=11,4, 5,7 Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,63 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,27 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 336,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 102</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,98 (d, J=10,1 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,15 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,93 (q, J=2,6, 2,2 Гц, 2H), 6,82 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,49-4,33 (m, 1H), 4,04 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,25 (t, 3H), 1,87 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 394,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 103</p> 	<p>S24;</p>  <p>S21</p>	<p><i>Соединение</i> 19^{1,3,4,5}</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,23-4,14 (m, 3H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,49 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,32 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,31-3,18 (m, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,22 (dt, J=13,7, 2,5 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=13,7, 2,6 Гц, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,41 (dd, J=13,8, 11,3 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,79 (s, 3H). ЖХМС m/z 426,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 104</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,27-9,15 (m, 1H), 8,81 (d, J=11,9 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,94</p>

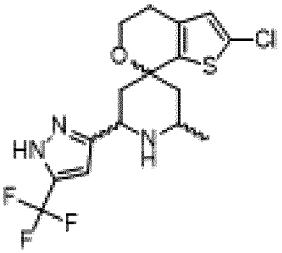
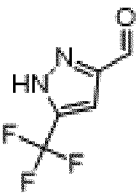
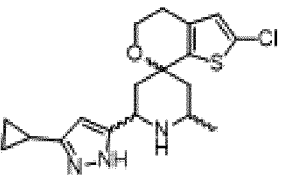
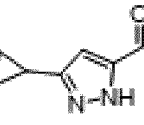
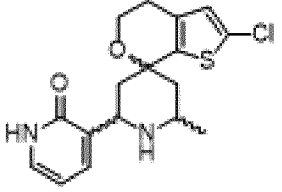
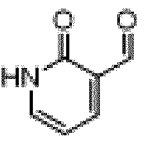
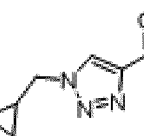
		<p>(s, 1H), 4,51 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 2,60 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,08 (m, 3H), 1,81 (dd, J=14,5, 12,2 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 105</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,03 (s, 2H), 7,67 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,0, 7,0 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,92 (dd, J=12,8, 2,9 Гц, 1H), 4,05 (t, J=5,5 Гц, 2H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,69 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,61 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,51-2,30 (m, 2H), 1,90 (dd, J=14,8, 12,2 Гц, 1H), 1,43 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 442,11 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 106</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 6,95 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,77 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,97 (hept, J=6,1, 5,7 Гц, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,62 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,27 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,09 (t, J=13,5 Гц, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 369,10 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 107</p>	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21^{1,6}</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,84-6,69 (m, 2H), 3,97 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,90 (t, J=5,4 Гц, 3H), 3,11</p>

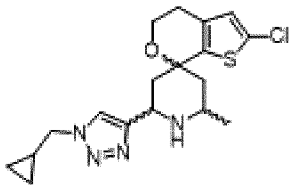
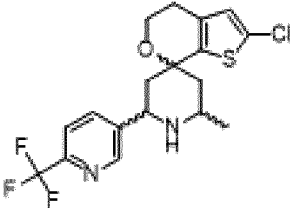
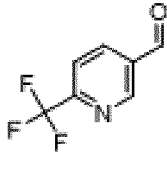
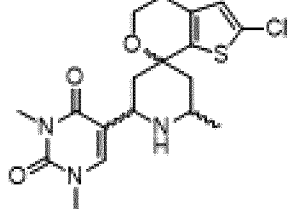
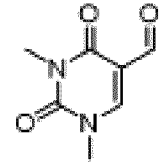
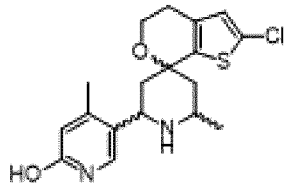
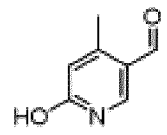
		<p>(s, 1H), 2,59-2,55 (m, 2H), 1,99 (d, J=13,3 Гц, 2H), 1,56-1,19 (m, 2H), 1,30 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 394,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 108</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,92 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,27 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,59 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 364,18 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 109</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,62 (d, J=12,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=13,4, 5,7 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,60 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,30 (dt, J=26,0, 12,8 Гц, 3H), 1,91 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 377,09 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 110</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,52 (d, J=10,5 Гц, 1H), 8,96 (d, J=11,3 Гц, 1H), 8,70 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,69 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,11-3,92 (m, 5H), 3,63-3,54</p>

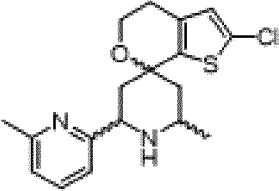
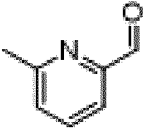
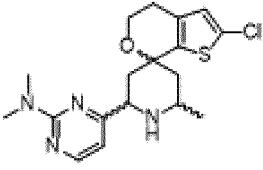
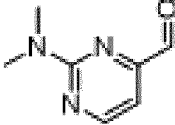
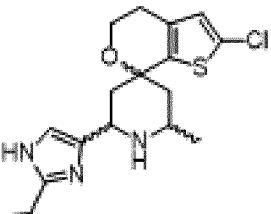
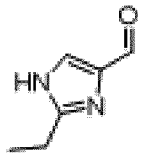
			(m, 1H), 2,63 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,58-2,19 (m, 2H), 1,94 (dt, J=27,4, 13,5 Гц, 2H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 366,16 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 111</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,92 (d, J=11,4 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,72 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=13,9, 3,9 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=13,8, 7,1 Гц, 1H), 3,96 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,25 (t, J=13,4 Гц, 2H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 397,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 112</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,46 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,50 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,32 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,36 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,05 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,86 (dd, J=14,3, 12,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 113</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,47 (t, J=11,0 Гц, 1H),</p>

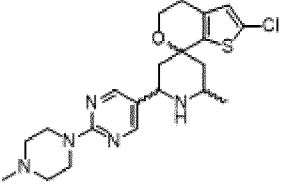
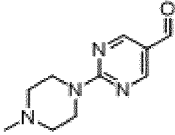
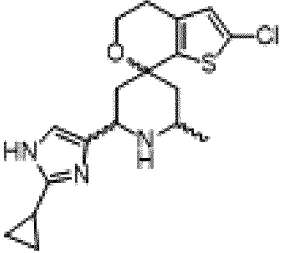
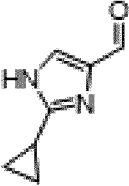
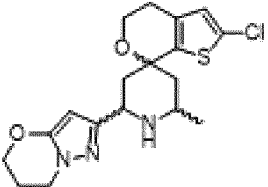
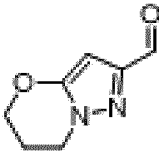
			3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,88-3,50 (m, скрыт под пиком воды, 1H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,22 (dd, J=24,7, 11,8 Гц, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 391,13 [M+H] ⁺ .
Соединение 114	S25;	Соединение 21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,92 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,49 (t, J=11,4 Гц, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,90 (d, J=9,1 Гц, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,90 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,61 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,44 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,23 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,80 (d, J=13,2 Гц, 3H), 1,60 (tt, J=12,3, 6,2 Гц, 2H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 408,11 [M+H] ⁺ .
Соединение 115	S25;	Соединение 21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,09 (d, J=10,2 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,51 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,96 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,61 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,26 (dt, J=28,3, 13,6 Гц, 3H), 1,90 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 427,08 [M+H] ⁺ .
Соединение 116	S24;	Соединение 20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,99 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,79 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,54

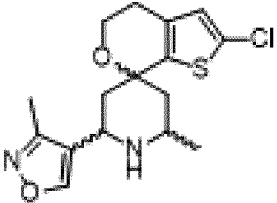

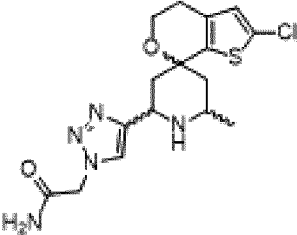
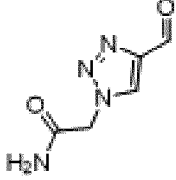
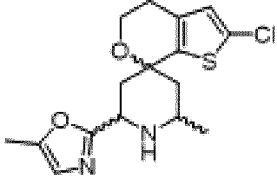
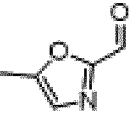
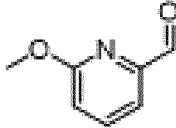
		<p>(d, J=5,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,69 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,00 (dp, J=17,5, 6,0 Гц, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,25 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,42-2,11 (m, 1H), 1,95 (dt, J=22,3, 13,5 Гц, 2H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 350,18 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 117</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,60 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,04 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 1H), 2,68 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,58-2,38 (m, 3H), 1,88 (dd, J=14,7, 12,2 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 374,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 116</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,27 (d, J=12,1 Гц, 1H), 8,77 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,77 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,42 (dd, J=10,9, 2,3 Гц, 1H), 4,52 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,34 (dd, J=75,5, 14,6 Гц, 2H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,81 (dd, J=14,5, 12,2 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 338,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 119</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,96 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,95 (s, 1H),</p>

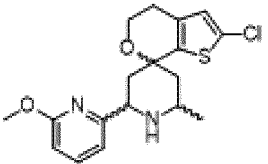
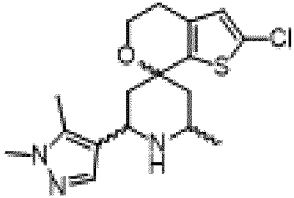
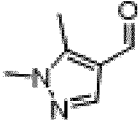
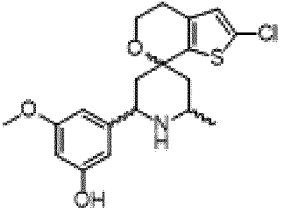
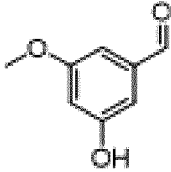
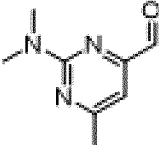
		<p>4,73 (s, 1H), 3,96 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,60 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,26 (d, J=14,4 Гц, 2H), 1,83 (t, J=13,2 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). Примечание: 1H закрыт пиком ДМСО. ЖХМС m/z 392,08 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 120</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,87 (s, 1H), 9,23 (d, J=10,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,44 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,08-3,82 (m, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,23 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,08 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,92 (dt, J=10,1, 5,2 Гц, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,02-0,88 (m, 2H), 0,77-0,58 (m, 2H). ЖХМС m/z 364,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 121</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,99 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,49 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,32 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,61 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,24 (ddt, J=43,3, 26,7, 14,5 Гц, 3H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 122</p>	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>ЖХМС m/z 379,12 [M+H]⁺.</p>

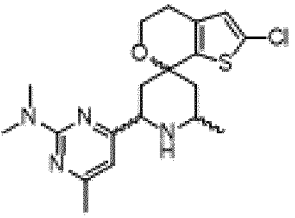
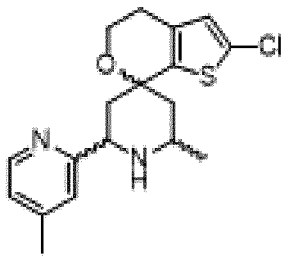
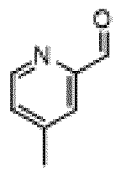
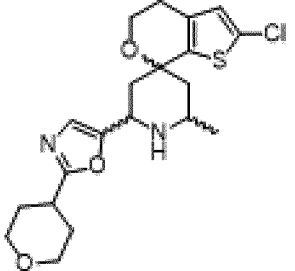
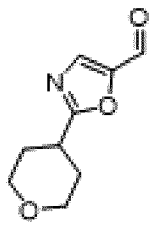
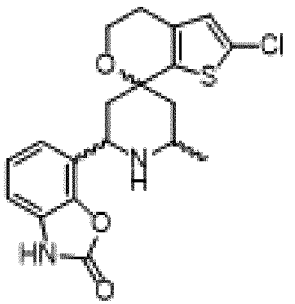
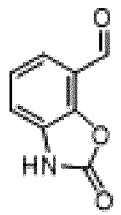
			
<p>Соединение 123</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,96 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,32 (dd, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,80 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,98 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,62 (q, J=4,8 Гц, 2H), 2,34 (dd, J=27,2, 14,5 Гц, 3H), 1,91 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 403,1 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 124</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 (d, J=10,9 Гц, 1H), 8,48 (d, J=11,6 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,43 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,91 (hept, J=5,8, 5,4 Гц, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,40-2,12 (m, 3H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 396,15 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 125</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38 (t, J=11,4 Гц, 1H), 3,96 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,27 (dd, J=31,8, 14,9 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (t, J=13,5 Гц, 1H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,13</p>

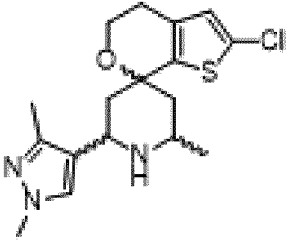
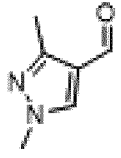
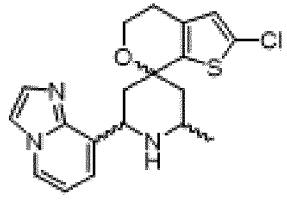
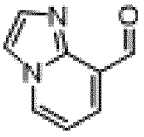
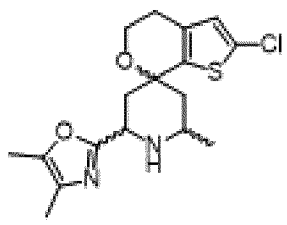
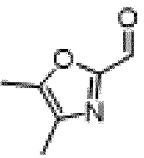
			[M+H] ⁺ .
<p>Соединение 126</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,36-9,17 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,79 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=19,9, 7,7 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,62 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,07-3,92 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,62 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (dd, J=79,8, 14,4 Гц, 2H), 1,98 (dt, J=35,2, 13,8 Гц, 2H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,19 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 127</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,50 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,01 (dp, J=18,3, 6,2, 5,4 Гц, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 2,63 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,55-2,48 (m, скрыт под пиком ДМСО, 1H), 2,26 (d, J=14,5 Гц, 1H), 1,95 (dt, J=25,4, 13,5 Гц, 2H), 1,34 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 379,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 128</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,62 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,91 (dd, J=12,8, 3,3 Гц, 1H), 4,01 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,83 (dddt, J=13,2, 9,6, 6,7, 3,0 Гц, 1H), 3,00 (q, J=7,7 Гц, 2H), 2,67 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,56 (dt, J=14,4, 2,8 Гц, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 1,90 (dd, J=14,8, 12,3 Гц, 1H), 1,45-1,35 (m, 6H). ЖХМС m/z 352,17 [M+H]⁺.</p>

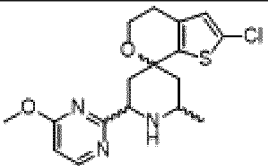
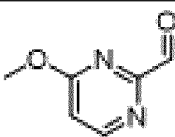
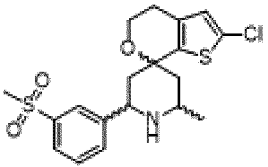
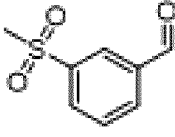
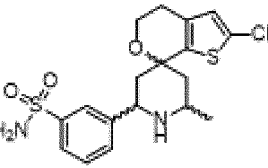
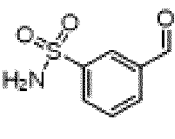
<p>Соединение 129</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹⁵</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,53 (t, J=11,5 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,56-3,18 (m, 4H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,61 (t, J=5,0 Гц, 2H), 2,42 (t, J=13,7 Гц, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,87 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 434,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 130</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,36 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,50 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,39 (d, J=14,9 Гц, 1H), 2,23 (d, J=13,9 Гц, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,07 (s, 2H), 0,96 (s, 2H). Способные к обмену протоны не наблюдали. ЖХМС m/z 364,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 131</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,27 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,76 (d, J=10,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,39 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,29 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,09 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,94 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,39 (d, J=15,1 Гц, 1H), 2,23 (d, J=16,9 Гц, 1H), 2,17 (q, J=5,7 Гц, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,80 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС</p>

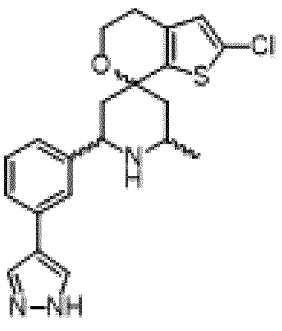
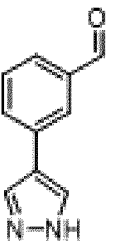
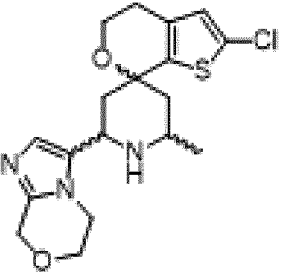
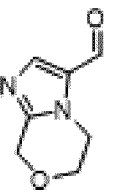
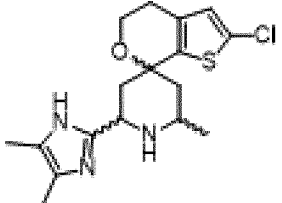
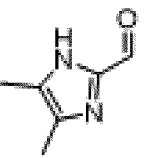
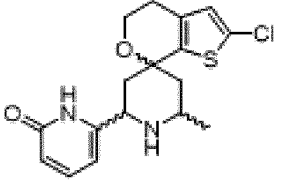
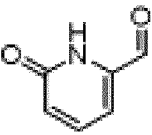
<p>Соединение 132</p> 	<p>S25;</p> 	<p>m/z 380,12 $[M+H]^+$.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,08 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,36 (t, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,95 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,40 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (q, $J=14,1$, 13,2 Гц, 2H), 1,82 (t, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,27 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,16 $[M+H]^+$.</p>
<p>Соединение 133</p> 	<p>S25;</p> 	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,93 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,96 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,62 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,47-2,17 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,27 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 382,15 $[M+H]^+$.</p>
<p>Соединение 134</p> 	<p>S24;</p> 	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 9,31-9,09 (m, 1H), 7,00 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,75 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,95 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,61 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,33 (d, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,60-2,08 (m, 3H), 1,82 (dd, $J=14,4$, 12,2 Гц, 1H), 1,28 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,16 $[M+H]^+$.</p>
<p>Соединение 135</p>	<p>S25;</p> 	<p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,81 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, $J=8,1$</p>

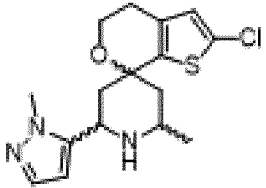

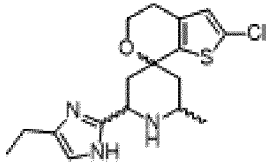
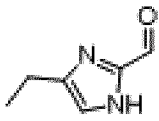
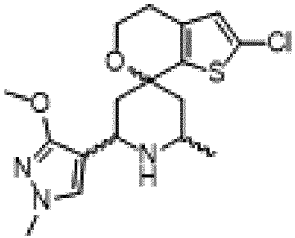
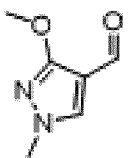
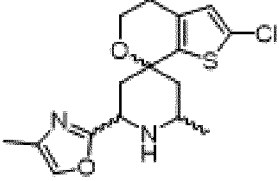
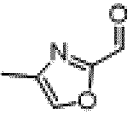
		<p>Гц, 1H), 4,61 (t, J=11,3 Гц, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,66-3,55 (m, 1H), 2,63 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,49-2,44 (m, частично закрыт пиком ДМСО, 1H), 2,28 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,11 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,95 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,34 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 365,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 136</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,39 (d, J=11,5 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,34 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 2,59 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (dd, J=23,1, 12,6 Гц, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 352,21 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 137</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,08 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,38 (t, J=11,4 Гц, 1H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,26 (d, J=13,9 Гц, 2H), 2,16 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,87 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 380,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 138</p>	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,38 (d, J=10,2 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,43 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,09-3,91 (m, 2H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,17</p>

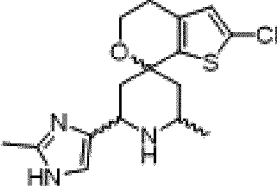
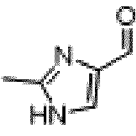
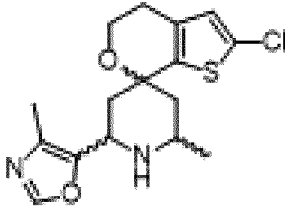

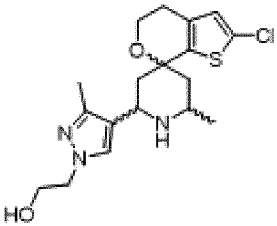
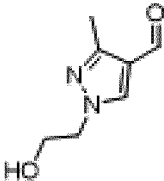
			<p>(s, 6H), 2,63 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (d, J=12,6 Гц, 1H), 1,93 (dt, J=21,5, 13,5 Гц, 2H), 1,33 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,16 (q, J=7,0 Гц, 1H). ЖХМС m/z 393,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 139</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19</p>	<p>ЖХМС m/z 349,23 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 140</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹⁴</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,73 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,46 (td, J=11,5, 2,4 Гц, 2H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,60 (dd, J=8,4, 4,5 Гц, 2H), 2,47-2,42 (m, скрыт под пиком ДМСО, 1H), 2,23 (dt, J=13,5, 6,2 Гц, 2H), 1,91 (d, J=13,3 Гц, 2H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 409,11 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 141</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,78 (t, J=10,8 Гц, 1H), 3,99 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,71 (s, 1H), 2,62 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,46-2,21 (m, 3H), 1,92 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5</p>

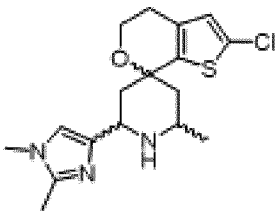
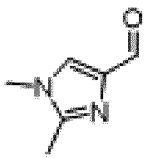
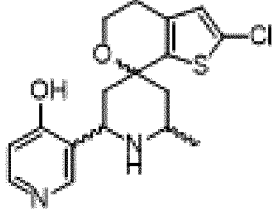
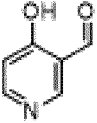
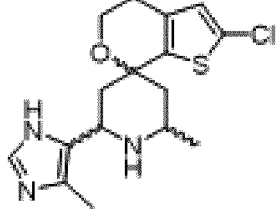

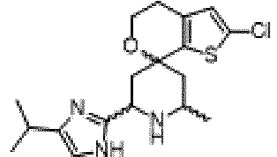
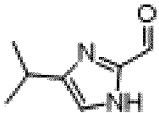
			Гц, 3H). ЖХМС m/z 391,09 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 142</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,38 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,31 (t, J=11,1 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,25 (d, J=14,3 Гц, 2H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 352,21 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 143</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20^{1,6}</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (dd, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,61 (dd, J=11,5, 2,5 Гц, 1H), 3,99 (hept, J=6,0 Гц, 2H), 3,18 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,59 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,51-1,90 (m, 2H), 1,41 (ddd, J=79,2, 13,2, 11,3 Гц, 2H), 1,07 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 374,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 144</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,68-3,53 (m, 1H), 2,60 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,31-2,08 (m, 6H), 2,08-2,04 (m, 3H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 353,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 145</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 21²</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,63 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95</p>

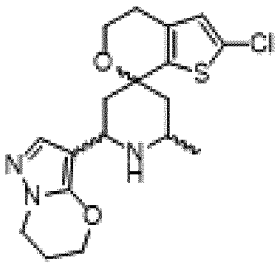
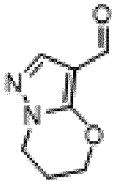
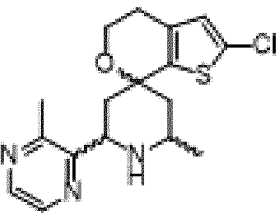
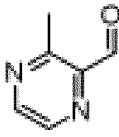
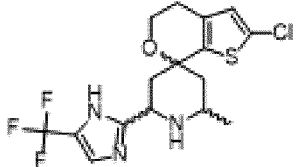
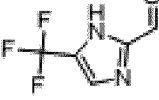
		<p>(s, 1H), 4,60 (t, J=11,0 Гц, 1H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 2,74-2,56 (m, 3H), 2,31 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,35 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 366,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 146</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,73 (t, J=11,2 Гц, 1H), 3,98 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,61 (d, J=4,5 Гц, 2H), 2,39 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,30 (t, J=13,5 Гц, 2H), 1,91 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 412,09 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 147</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (d, J=10,8 Гц, 1H), 8,72-8,54 (m, 1H), 8,05 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,67 (t, J=10,5 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 3H), 1,90 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 413,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 148</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,6 Гц, 1H),</p>

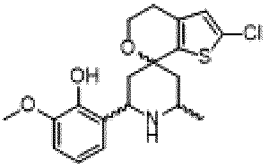
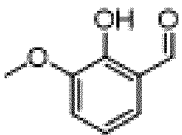
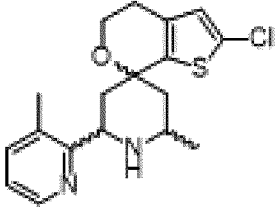
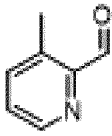
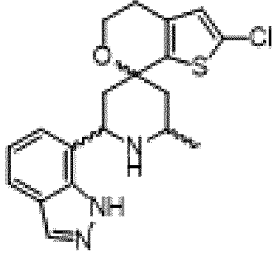
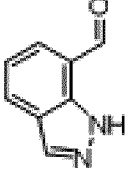
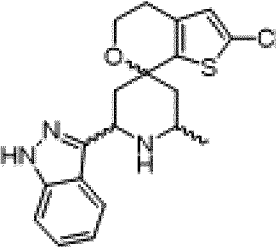
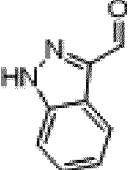
		<p>7,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 3,98 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,69-3,59 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,39-2,24 (m, 3H), 1,94 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 400,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 149</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,77-7,54 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,96 (s, 3H), 4,18 (s, 4H), 4,03 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,98-3,84 (m, 1H), 2,67 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,58 (d, J=14,8 Гц, 1H), 2,42 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 380,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 150</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,95 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,95 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,22 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,77 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). Доступные для обмена протоны не наблюдали. ЖХМС m/z 352,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 151</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,69 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=12,4, 3,0 Гц, 1H), 4,03 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,67 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,38 (dt, J=14,5, 2,6 Гц, 1H), 2,14 (dd, J=14,1, 12,9 Гц, 1H), 1,86 (dd, 1H), 1,41 (d, J=6,6</p>

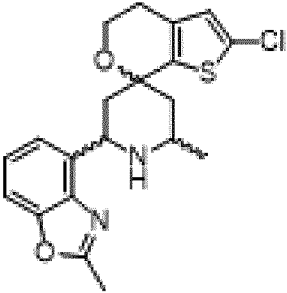
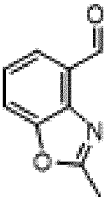
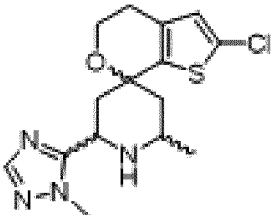
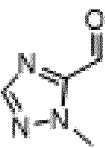
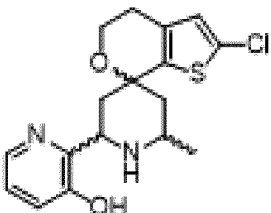
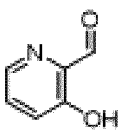
			Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,17 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 152</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 19¹⁷</p>	<p>Интегрирование спектра ЯМР не проводили по причине сложной смеси стереоизомеров ЖХМС m/z 338,21 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 153</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21¹</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,99 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,60 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,96 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,6 (1H скрыт под пиком воды), 2,65-2,47 (m, 5H), 2,23 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,11 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,82 (t, J=13,2 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,18 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 352,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 154</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,92 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,48 (m, 1H), 2,59 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,27-2,18 (m, 3H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 368,15 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 155</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,92-9,60 (m, 1H), 9,35-9,09 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,60 (q, J=5,1 Гц, 3H), 2,25 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,13 (d, J=1,3 Гц, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H).</p>

			ЖХМС m/z 339,16 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 156</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (s, 1H), 9,01-8,60 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,56 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 2,60 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,83 (dd, J=14,4, 12,3 Гц, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 338,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 157</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,94 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,36-2,22 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 158</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,80 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,56 (dd, J=12,6, 2,8 Гц, 1H), 4,16 (t, J=5,2 Гц, 2H), 4,01 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,84 (q, J=5,5 Гц, 3H), 2,66 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (dd, J=14,8, 12,6 Гц, 1H), 1,80 (dd, J=14,9, 12,2 Гц, 1H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 382,15 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 159</p>	<p>S24;</p>	<p><i>Соединение</i> 20¹²</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,79 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,94-4,89 (dd, скрыт под пиком воды, 1H), 4,06-3,90 (m, 3H), 3,83 (s,</p>

		<p>3H), 2,70-2,64 (m, 5H), 2,55 (dt, J=14,6, 2,7 Гц, 1H), 2,46-2,28 (m, 2H), 1,92 (dd, J=14,8, 12,3 Гц, 1H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 352,17 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 160</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение 21</i></p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,27 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,6 (1H скрыт под пиком воды), 2,60 (t, 2H), 2,23 (q, J=12,2, 11,0 Гц, 3H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,13 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 161</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение 20</i></p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,95-8,65 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,56 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 340,2 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 162</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение 21¹</i></p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,19 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,97-4,88 (m, скрыт под пиком воды, 1H), 4,01 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,03 (dd, J=13,4, 7,0 Гц, 1H), 2,66 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,35 (d, J=14,8 Гц, 2H), 1,87 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30 (dd, J=7,0,</p>

			1,6 Гц, 6H). ЖХМС m/z 366,16 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 163</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,26 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,07 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,91 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,59 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,22 (dd, J=29,3, 12,9 Гц, 5H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 380,12 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 164</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,00 (d, J=12,1 Гц, 1H), 8,61 (q, J=2,7 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,94 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,04 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,78-3,61 (m, 1H), 2,63 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,6 (1H скрыт под пиком ДМСО) 2,58 (s, 3H), 2,24 (dd, J=14,0, 10,2 Гц, 1H), 2,08-1,79 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 350,14 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 165</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,16 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,70 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,62 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,24 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,06 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 392,08 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 166</p>	<p>S25;</p>	<p><i>Соединение</i> 21</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,12 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H),</p>

		<p>7,01 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 4,90 (t, J=2,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (td, J=6,7, 1,5 Гц, 2H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,03-2,85 (m, 2H), 2,66 (td, J=14,5, 3,3 Гц, 2H), 2,44 (dt, J=14,2, 2,6 Гц, 1H), 2,18 (dd, J=14,5, 12,3 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 380,16 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 167</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (d, J=9,9 Гц, 1H), 8,94 (d, J=11,5 Гц, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,40 (dd, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,84 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,02 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,65 (dq, J=20,5, 5,7, 5,0 Гц, 1H), 2,62 (dt, J=5,5, 3,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,47-2,19 (m, 2H), 1,93 (ddd, J=66,7, 14,5, 12,1 Гц, 2H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 349,19 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 168</p> 	<p>S25;</p> 	<p><i>Соединение</i> 21²</p> <p>Интерпретацию ЯМР не проводили по причине сложной смеси стереоизомеров. ЖХМС m/z 374,11 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 169</p> 	<p>S24;</p> 	<p><i>Соединение</i> 20</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,1, 6,9 Гц, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (dd, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 4,10 (t, J=5,6</p>

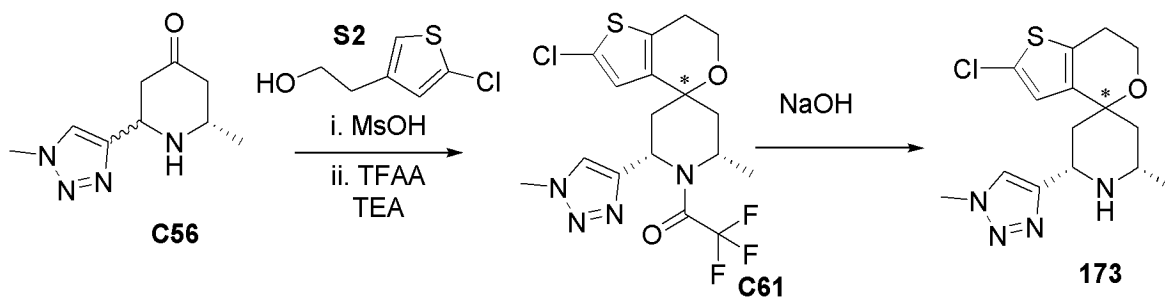
			Гц, 2H), 3,89 (dtq, J=12,6, 6,2, 3,1 Гц, 1H), 2,73-2,61 (m, 3H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,34 (dd, J=14,6, 12,7 Гц, 1H), 1,93 (dd, J=14,8, 12,3 Гц, 1H), 1,42 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 374,16 [M+H] ⁺ .
Соединение 170		S25; 	<i>Соединение</i> 20 ¹⁰ ЖХМС m/z 389,1 [M+H] ⁺ .
Соединение 171		S24; 	<i>Соединение</i> 20 ¹² ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,99 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,90 (d, J=5,2 Гц, 3H), 3,69 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,32-2,05 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,16 [M+H] ⁺ .
Соединение 172		S25; 	<i>Соединение</i> 20 ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,67 (s, 1H), 9,17 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,91 (d, J=12,0 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=3,9, 2,1 Гц, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,85 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,63 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,26 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 351,17 [M+H] ⁺ .

1. Получали продукт в виде свободного основания.

2. Выделяли продукт в виде смеси 3:2 диастереомеров с неизвестной абсолютной стереохимией.
3. Продували смесь, полученную на стадии 1, азотом при 40°C.
4. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-100% 20% смеси MeOH/ДХМ в ДХМ) приводила к получению продукта.
5. Во время взаимодействия удаляли защитные группы TBS (стадия 2).
6. После очистки продукт содержал примеси, и повторно очищали его путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 10 mM гидроксидом аммония).
7. Выделяли продукт в виде смеси 4,5:1 диастереомеров с неизвестной абсолютной стереохимией.
8. Перемешивание на стадии 1 проводили при комнатной температуре в течение одной недели.
9. Осторожно доводили pH до pH 7 при помощи 2 н. NaOH перед экстракцией ДХМ.
10. Выделяли продукт в виде смеси 2:1 диастереомеров с неизвестной абсолютной стереохимией.
11. Выделяли продукт в виде смеси 3:1 диастереомеров с неизвестной абсолютной стереохимией.
12. Выделяли продукт в виде смеси 5:1 диастереомеров с неизвестной абсолютной стереохимией.
13. Выделяли продукт в виде смеси 3,5:1 диастереомеров с неизвестной абсолютной стереохимией.
14. После очистки продукт содержал примеси, и повторно очищали его путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты). Получали продукт в виде соли муравьиной кислоты.
15. Получали продукт в виде бис-соли ТФУК.
16. Выделяли продукт в виде смеси 4:1 диастереомеров с неизвестной абсолютной стереохимией.
17. Получали сложную смесь стереоизомеров.

Соединение 173

(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)стиро[6,7-дигидротieno[3,2-с]тиран-4,4'-типеридин] (173)



Стадия 1. Синтез 1-[(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (С61)

[00271] В раствор 2-(5-хлор-2-тиенил)этанола **S2** (410 мг, 2,521 ммоль) и (2S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C56** (420 мг, 2,141 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли метансульфоокислоту (800 мкл, 12,33 ммоль). Нагревали полученную смесь до 40°C в течение 40 минут. Добавляли дополнительное количество метансульфоокислоты (800 мкл, 12,33 ммоль) и продолжали нагревать реакционную смесь еще 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли водой и подщелачивали 2 н. раствором NaOH. Экстрагировали смесь ДХМ (3×20 мл), пропуская через фазовый сепаратор, и концентрировали органические слои в вакууме с получением неочищенного (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидина].

[00272] Охлаждали раствор неочищенного (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидина] в ДХМ (9 мл) и DIPEA (600 мкл, 3,445 ммоль) до 0°C. Медленно добавляли ТФУКА (390 мкл, 2,806 ммоль) в течение 2 минут и перемешивали реакционную смесь при 0°C. Через 15 минут гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесь ДХМ (3х). Сушили органические слои над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению одного основного продукта, 1-[(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C61** (450 мг, 43%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,58 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,89 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,20 (dd, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 2,80-2,61 (m, 2H), 2,45 (dd, J=14,8, 8,4 Гц, 1H), 2,38-2,13 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,41-1,12 (m, 3H).

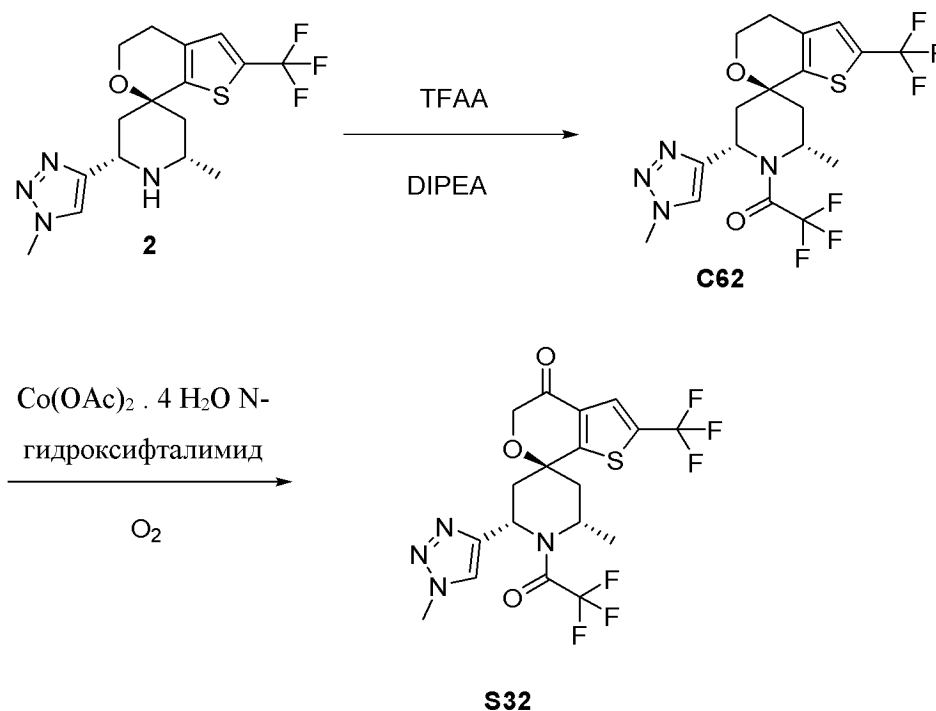
Стадия 2. Синтез (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидина] (173)

[00273] В раствор 1-[(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C61** (20 мг, 0,04415 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли NaOH (400 мкл, 2 М, 0,8000 ммоль). Нагревали раствор до 50°C в течение 3 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3х), пропуская через фазовый сепаратор, и концентрировали органические слои в вакууме с получением

(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидина] **173** (14,0 мг, 91%) в виде беловатой пленки с э.о. примерно 85%. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,40 (dd, J=11,8, 2,7 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,96 (td, J=5,7, 2,0 Гц, 2H), 3,28 (dtd, J=12,6, 6,3, 2,5 Гц, 1H), 2,85-2,60 (m, 2H), 2,18 (dt, J=13,5, 2,6 Гц, 1H), 1,89 (dt, J=13,7, 2,5 Гц, 1H), 1,80 (dd, J=13,6, 11,9 Гц, 1H), 1,44 (dd, J=13,7, 11,4 Гц, 1H), 1,11 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 339,1 [M+H]⁺

Получение S32

(2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он (**S32**)



Стадия 1. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона (**C62**)

[00274] В раствор (2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **2** (1260 мг, 3,352 ммоль) в ДХМ (25 мл), охлажденный до -15°C, добавляли DIPEA (800 мкл, 4,593 ммоль), затем ТФУКА (550 мкл, 3,957 ммоль). Через 5 минут гасили реакцию в смеси при помощи 1 н. HCl (25 мл) и разделяли фазы. Сушили органический слой MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона **C62** (1444 мг, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,93 (s, 1H), 7,27 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,46 (h, J=7,1 Гц, 1H), 4,11 (d, J=1,4 Гц, 3H), 3,96 (td, J=5,6, 1,7 Гц, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,79-2,70 (m, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,09 (dd, J=14,7, 7,3 Гц, 1H), 1,23 (q, J=9,6, 8,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 469,14 [M+H]⁺.

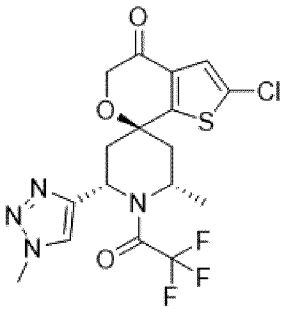
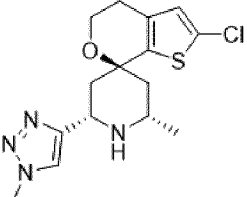
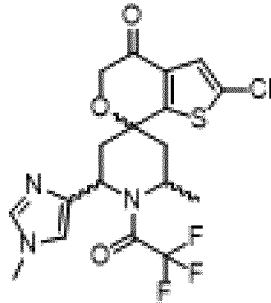
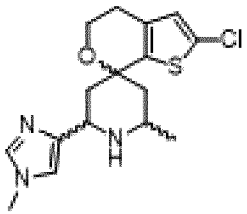
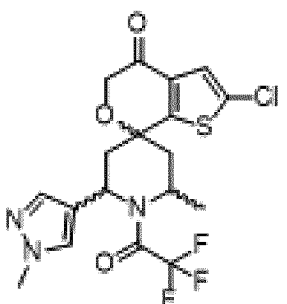
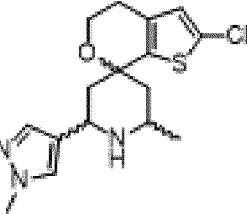
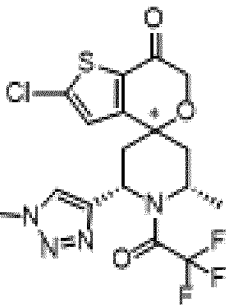
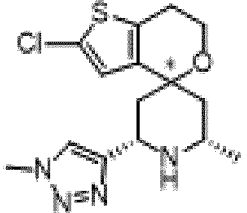
Стадия 2. Синтез (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (S32)

[00275] В смесь 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,6'S,7'S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона **S62** (708 мг, 1,511 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли N-гидроксифталиимид (165 мг, 1,011 ммоль) и тетрагидрат диацетата кобальта (II) (35 мг, 0,1405 ммоль), а затем трижды продували смесь в вакууме кислородом из баллона. Нагревали смесь до 60°C и перемешивали. Через полтора часа охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Трижды продували смесь в вакууме азотом, а затем разбавляли МТБЭ (25 мл) и насыщенным водным бикарбонатом (25 мл). Разделяли слои и промывали органический слой водным NaHCO₃ (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Сушили органический слой Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S32** (207 мг, 26%). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,4 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,95 (dd, J=14,8, 9,8 Гц, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,22 (dd, J=14,8, 8,4 Гц, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,19 (d, J=14,9 Гц, 3H). ЖХМС m/z 483,45 [M+H]⁺.

Получение промежуточных соединений S33-S36

[00276] Промежуточные кетоны **S33-S36** (см. таблицу 4) получали за две стадии из соответствующих соединений путем введения защитной группы ТФУКА и бензильного окисления, как описано для промежуточного соединения **S32**. Любые модификации способов указаны в таблице 4 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 4. Способ получения, структура и физико-химические данные промежуточных кетонов S33-S36

<i>Продукт</i>	<i>Исходное соединение</i>	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
<p>S33</p> 	 <p><i>Соединение 1</i>^{2,3,4,9}</p>	^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,63 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,45 (q, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,36 (dd, $J=15,1, 6,3$ Гц, 1H), 2,80 (dd, $J=15,5, 8,7$ Гц, 1H), 2,05 (d, $J=11,0$ Гц, 2H), 1,27 (s, 3H). ЖХМС m/z 449,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
<p>S34</p> 	 <p><i>Соединение 22</i>^{1,5,2,6,7,9,10}</p>	ЖХМС m/z 448,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
<p>S35</p> 	 <p><i>Соединение 19</i>^{1,2,5,8,9,11}</p>	ЖХМС m/z 448,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$
<p>S36</p> 	 <p><i>Соединение 173</i>^{1,8,9,12,13,14}</p>	^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 5,80-5,44 (m, 1H), 7,47-6,97 (m, 1H), 7,53 (d, $J=42,1$ Гц, 1H), 4,42 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,36 (dd, $J=14,9, 5,2$ Гц, 1H), 2,64 (dd, $J=15,1, 8,6$ Гц, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,32 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 449,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1. Добавляли ТФУКА при 0°C (стадия 1)

2. Перемешивали реакционную смесь при 45°C (стадия 2)

3. Гасили реакцию в смеси водой (10 мл) и разделяли слои. Промывали органический слой 1 н. HCl (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. (стадия 1)

4. Перемешивали реакцию смесь в течение 18 часов (стадия 2)

5. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:гептан) приводила к получению продукта (стадия 1)

6. Гасили реакцию водой перед 1 н. HCl (стадия 1)

7. Перемешивали реакцию смесь в течение 45 минут (стадия 1)

8. Разбавляли реакцию смесь ДХМ, водой и насыщенным бикарбонатом натрия. Экстрагировали ДХМ (3x) и собирали, пропуская через фазовый сепаратор (стадия 1)

9. Разбавляли реакцию смесь ДХМ, водой и насыщенным бикарбонатом натрия. Экстрагировали ДХМ (3x) и собирали, пропуская через фазовый сепаратор (стадия 2)

10. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта (стадия 2)

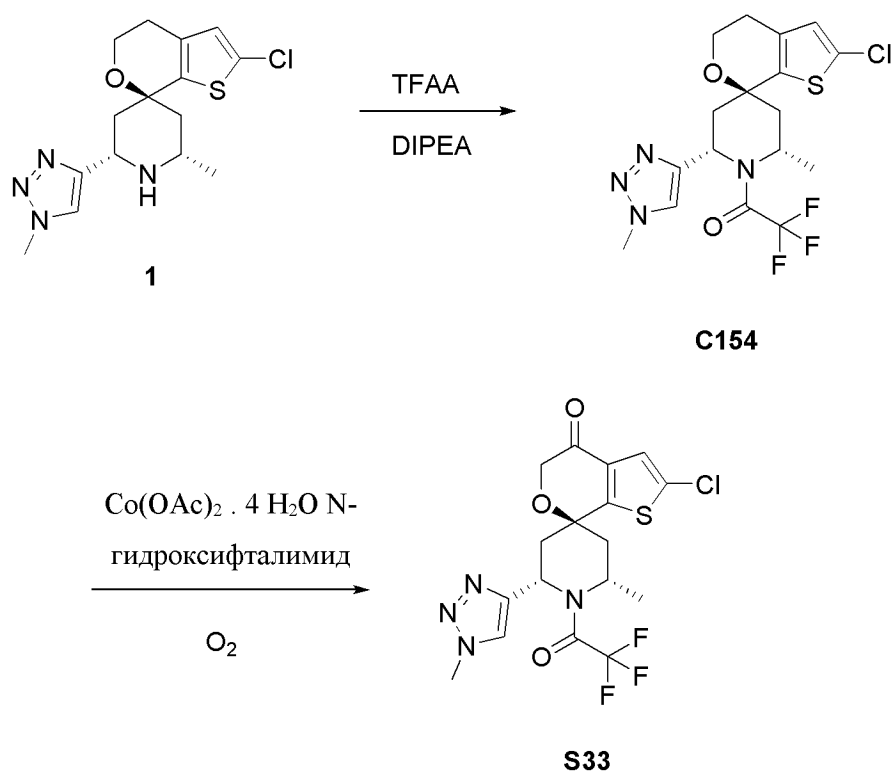
11. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта (стадия 2)

12. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-45% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта (стадия 2)

13. Перемешивали реакцию смесь в течение ночи (стадия 2)

14. **S36** имел э.о. примерно 85%

Получение S33



Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C154)

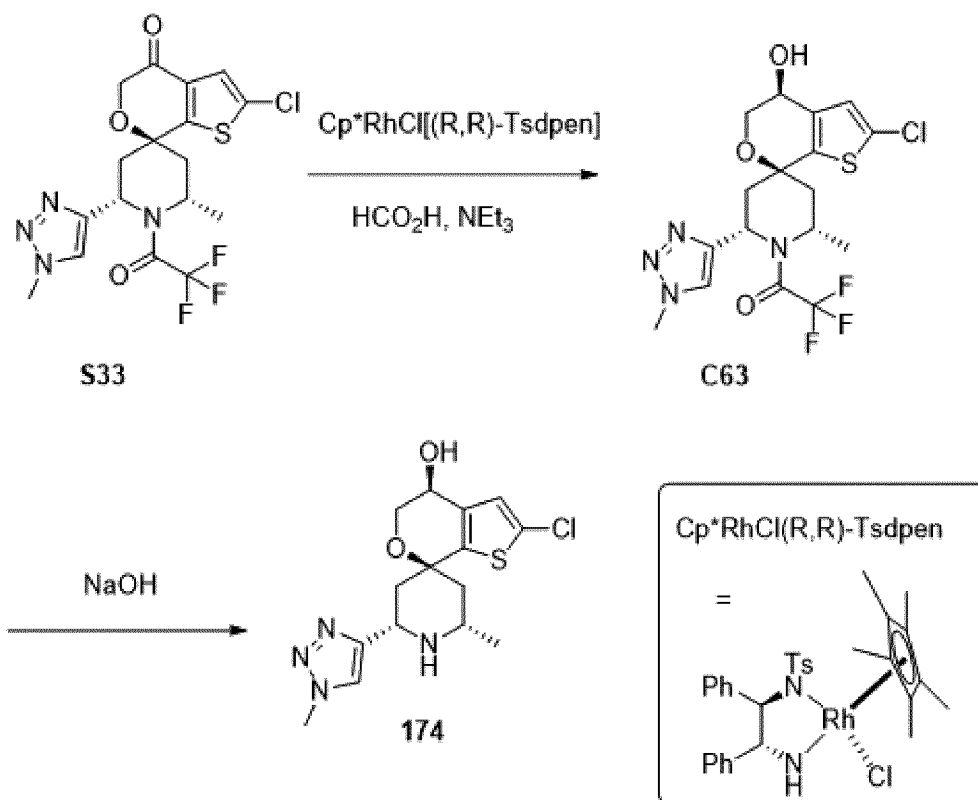
[00277] В смесь (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **1** (15,0 г, 43,82 ммоль) и DIPEA (10 мкл, 57,41 ммоль) в ДХМ (150 мл), охлажденную до 3°C, добавляли ТФУКА (6,4 мл, 46,04 ммоль). Через 5 минут гасили реакцию в смеси при помощи 1 н. HCl (100 мл) и разделяли фазы. Промывали органический слой солевым раствором (100 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Суспендировали твердое вещество в ТБМЭ (100 мл) и нагревали до температуры обратной конденсации. Через 30 минут охлаждали смесь до 0°C и еще через 10 минут отфильтровывали вещество и промывали дополнительным количеством холодного ТБМЭ. Сушили продукт с получением 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C154** (15,532 г, 81%). ЖХМС m/z расчет 435,18 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (S33)

[00278] В смесь 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**C154**) (4,5 г, 10,24 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляли N-гидроксифталиимид (1,2 г, 7,36 ммоль) и тетрагидрат диацетата кобальта (II) (550 мг, 0,216 ммоль), а затем трижды продували смесь в вакууме кислородом из баллона. Нагревали смесь до 45°C и перемешивали в течение 18 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли реакционную смесь ДХМ, водой и насыщенным бикарбонатом натрия, затем экстрагировали ДХМ (3×150 мл) и собирали, пропуская через фазовый сепаратор. Сушили органический слой Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S33** (3,50 г, 68%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,44 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,34 (dd, J=15,1, 6,2 Гц, 1H), 2,78 (dd, J=15,1, 8,3 Гц, 1H), 2,70-2,43 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,27 (d, J=7,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 449,12 [M+H]⁺.

Соединение 174

(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (174)



Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиранин-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C63)

[00279] К (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиранин]-4'-ону **S33** (3,5 г, 7,025 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли раствор тетраоксида 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентан-родия (2+) (24 мг, 0,03821 ммоль) и N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (27 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (7 мл), затем раствор муравьиной кислоты (1,4 мл, 37,11 ммоль) и триэтиламин (2,1 мл, 15,07 ммоль). К колбе присоединяли пустой баллон для захвата отходящего газообразного побочного продукта CO₂. Через два часа промывали смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия (150 мл). Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Очистка на силикагеле (колонка: 120 г силикагеля, градиент: 0-45% EtOAc в гептане) приводила к получению 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиранин-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C63** (3,3 г, 86%) в виде бледной беловатой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,46 (dt, J=9,1, 3,1 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,03-3,80 (m, 2H), 3,10 (dd, J=15,1, 7,3 Гц, 1H), 2,65 (ddd, J=15,1, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,40-1,19 (m, 3H). ЖХМС m/z 451,05 [M+H]⁺.

[00280] Следует отметить, что стереохимию спирта **C63** присваивали в соответствии с исследованиями ЯЭО-ЯМР и литературными данными о реакциях восстановления с применением указанной системы катализатора и лиганда. (Справочная литература: New Chiral Rhodium and Iridium Complexes with Chiral Diamine Ligands for

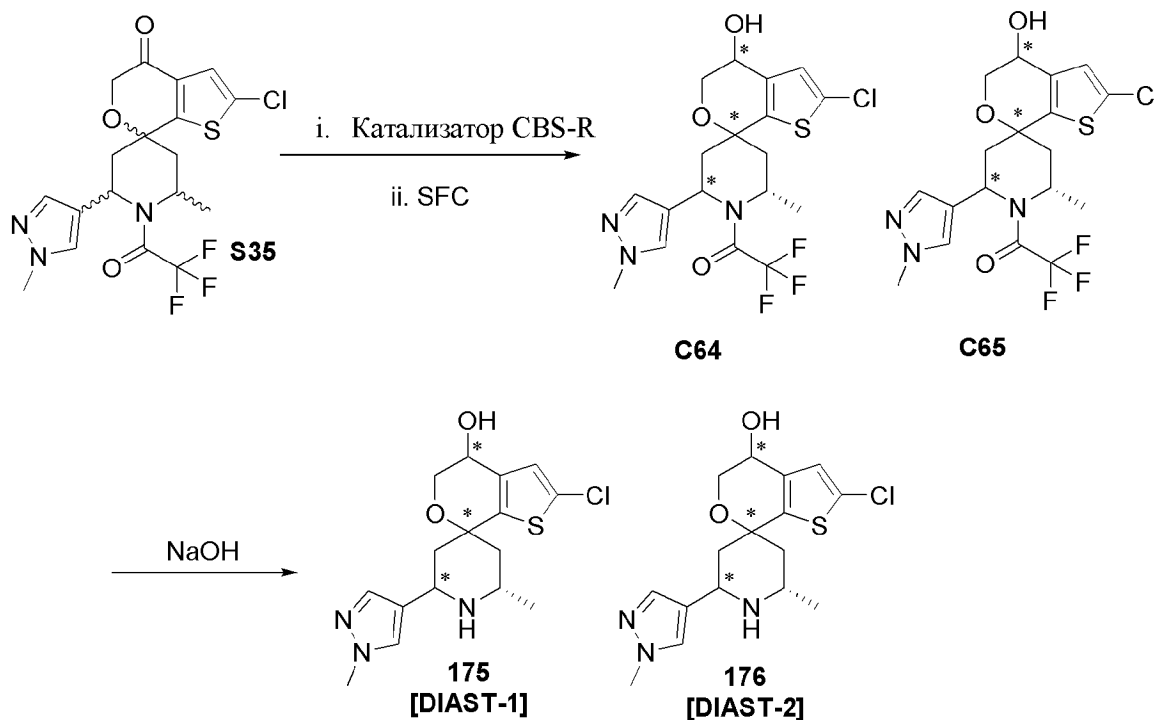
Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones. Kunihiro Murata, Takao Ikariya, and Ryoji Noyori. *The Journal of Organic Chemistry* 1999 64 (7), 2186-2187).

Стадия 2. Синтез (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (**174**)

[00281] В раствор 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C63** (3,33 г, 100%) в MeOH (50 мл) добавляли NaOH (40 мл, 2 М, 80,00 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C. Через 40 минут разбавляли смесь насыщенным водным хлоридом аммония до pH 10 (примерно 50 мл) и экстрагировали МТБЭ (5×100 мл) и этилацетатом (1×75 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Помещали остаток в EtOH и разделяли (3х) с получением белого твердого вещества. Переносили твердое вещество в пробирку и сушили в вакууме при 55°C в течение ночи с получением аморфного (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **174** (2,1817 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,82 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,46 (t, J=3,8 Гц, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,04 (dd, J=12,2, 3,6 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=12,2, 4,1 Гц, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 2,39 (dt, J=13,8, 2,6 Гц, 1H), 2,17 (dt, J=13,7, 2,6 Гц, 1H), 1,71 (dd, J=13,9, 11,9 Гц, 1H), 1,45 (dd, J=13,7, 11,4 Гц, 1H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 355,03 [M+H]⁺.

Соединения 175 и 176

(2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилимидазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (**175**) [ДИАСТЕРЕОМЕР-1] и (**176**) [ДИАСТЕРЕОМЕР-2]



Стадия 1. Синтез 1-[(2S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-

ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (С64)[ДИАСТ-1] и (С65)[ДИАСТ-2]

[00282] Охлаждали раствор (R)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолидина (40 мкл, 1 М, 0,04000 ммоль) (1 М раствор в ТГФ) в ТГФ (1 мл) до 0°C и обрабатывали бораном в тетрагидрофуране (220 мкл, 1 М, 0,2200 ммоль). Через 4 минуты медленно добавляли раствор (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S35** (50 мг, 0,1023 ммоль) в ТГФ (300 мкл) и перемешивали реакционную смесь при 0°C. Через 15 минут получали и добавляли в реакционную смесь еще одну порцию раствора (R)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолидина (40 мкл, 1 М, 0,04000 ммоль) и борана в тетрагидрофуране (220 мкл, 1 М, 0,2200 ммоль). Через 30 минут гасили реакцию 2 н. HCl, удаляли ледяную баню и интенсивно перемешивали смесь в течение 24 часов. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3х), пропуская через фазовый сепаратор. Концентрировали органические слои на роторном испарителе. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) приводила к получению рацемического промежуточного соединения.

[00283] Разделение методом СФХ (колонка AD-H, 10% MeOH с 5 mM аммиака) приводило к получению 1-[(2S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **(С64) [ДИАСТ-1]** (50 мг, 101%) ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,40 (d, J=5,6 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 4,00-3,76 (m, 5H), 2,74-2,48 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,81 (dd, J=14,9, 6,8 Гц, 1H), 1,28 (s, 3H). ЖХМС m/z 450,07 [M+H]⁺; 1-[(2S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **(С65) [ДИАСТ-2]** (34 мг, 62%) ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,02-3,79 (m, 5H), 2,71 (ddd, J=15,1, 8,1, 2,3 Гц, 1H), 2,37 (dd, J=15,1, 6,4 Гц, 1H), 2,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,95 (dd, J=14,6, 6,9 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 450,03 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилимидазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (175)[ДИАСТ-1] и (176) [ДИАСТ-2]

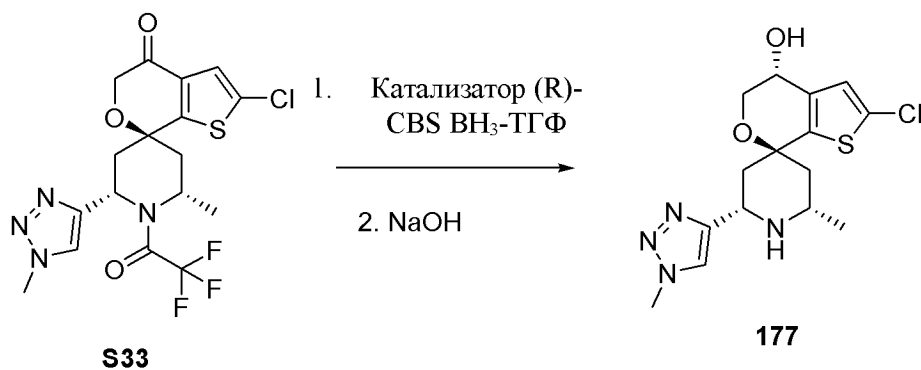
[00284] Обработывали 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон **(С64)** (50 мг, 0,094 ммоль) в MeOH (2 мл) при помощи NaOH (1 мл, 1 М, 1,000 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество NaOH (1 мл, 1 М, 1,000 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 50°C. Еще через два часа разбавляли реакционную смесь ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Помещали вещество в МТБЭ (3 мл) и обрабатывали, добавляя по каплям хлороводород (28 мкл, 4 М, 0,1120 ммоль) в диоксане. Образовывался белый осадок. Концентрировали раствор и помещали остаток в воду, замораживали при -78°C и лиофилизировали в течение выходных с получением (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-

пиперидин]-4-ола (гидрохлоридная соль) **(175)** [ДИАСТ-1] (37,9 мг, 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,03 (dd, $J=12,2$, 3,5 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (dd, $J=12,2$, 4,0 Гц, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,47 (dt, $J=14,5$, 2,8 Гц, 1H), 2,33 (dt, $J=14,4$, 2,8 Гц, 1H), 1,98 (t, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,71 (t, $J=13,1$ Гц, 1H), 1,30 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 353,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00285] Обработывали 1-[(2'S,4R,6'S,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон (**C65**) (34 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (1,5 мл) при помощи NaOH (800 мкл, 1 М, 0,8 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 30 минут. Добавляли дополнительную порцию NaOH (800 мкл, 1 М, 0,8 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 50°C. Через два часа охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Помещали вещество в МТБЭ (1,5 мл) и обрабатывали, добавляя по каплям HCl (22 мкл, 4 М, 0,08800 ммоль). Образовывался белый осадок. Концентрировали раствор на роторном испарителе и помещали остаток в воду, замораживали при -78°C и лиофилизировали в течение ночи с получением (2S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (гидрохлоридная соль) **(176)** [ДИАСТ-2] (26,7 мг, 96%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,71 (dd, $J=12,6$, 2,9 Гц, 1H), 4,50 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,05 (dd, $J=12,3$, 3,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (dd, $J=12,2$, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (dtq, $J=13,4$, 6,8, 2,9 Гц, 1H), 2,53 (dt, $J=14,4$, 2,8 Гц, 1H), 2,42 (dt, $J=14,8$, 2,8 Гц, 1H), 2,21 (dd, $J=14,4$, 12,6 Гц, 1H), 1,72 (dd, $J=14,8$, 12,2 Гц, 1H), 1,35 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 354,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 177

(2'S,4R,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол] (**177**)



Стадия 1. Синтез (2'S,4R,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилпиразол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола] (**177**)

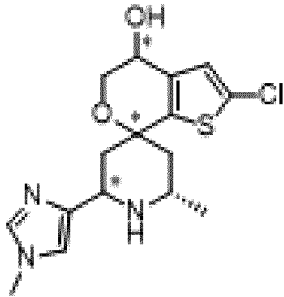
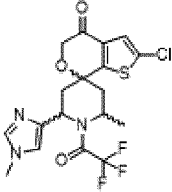
[00286] В тетрагидрофуран (500 мкл), охлажденный до 0°C, добавляли (3aR)-1-метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксаборол (катализатор (R)-CBS) (25 мкл, 1 М, 0,025 ммоль), затем комплекс боран-тетрагидрофуран (250 мкл, 1 М, 0,25 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут по каплям добавляли раствор

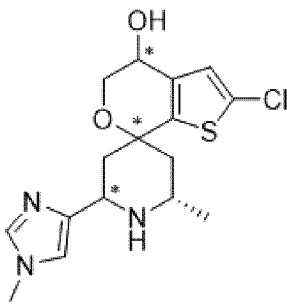
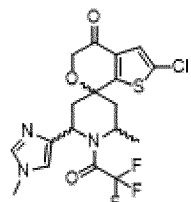
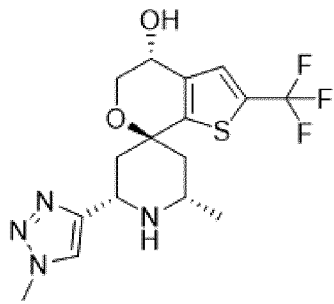
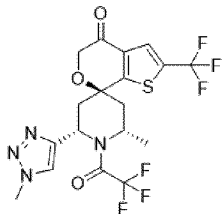
(2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S33** (25 мг, 0,05570 ммоль) в ТГФ (1000 мкл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь, разбавляли MeOH (1,5 мл) и гасили реакцию NaOH (100 мкл, 6 М, 0,6000 ммоль). Нагревали смесь до 50°C и перемешивали в течение ночи. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 5 mM HCl) приводила к получению (2'S,4R,6'S,7S)-2-хлор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (гидрохлоридная соль) **177** (3,0 мг, 13%). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,90 (d, J=3,1 Гц, 1H), 4,51 (t, J=3,6 Гц, 1H), 4,13 (d, J=2,2 Гц, 3H), 4,07 (dd, J=12,2, 3,5 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=12,3, 3,9 Гц, 1H), 3,74 (ddt, J=13,0, 9,4, 6,4 Гц, 1H), 2,78-2,51 (m, 1H), 2,51-2,19 (m, 2H), 1,87 (ddd, J=30,8, 14,7, 12,2 Гц, 1H), 1,39 (dd, J=6,6, 3,1 Гц, 3H). ЖХМС m/z 355,03 [M+H]⁺.

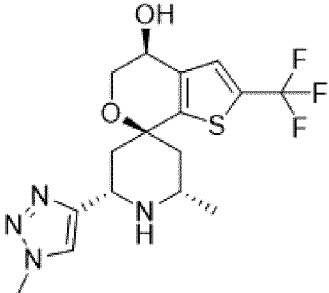
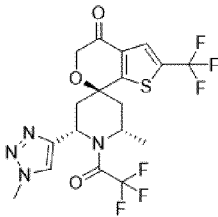
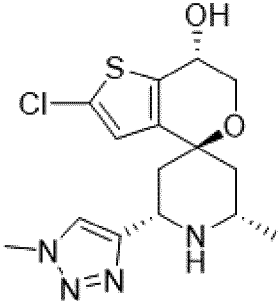
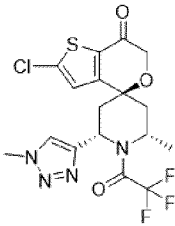
Соединения 178-182

[00287] Соединения **178-182** (см. таблицу 5) получали за две или три стадии из промежуточных кетонов, приведенных в таблице 5, при помощи способов восстановления и удаления защитных групп, как описано для соединений **174-177**. Получали конечные соединения путем гидролиза NaOH. Любые модификации приведенных способов указаны в таблице 5 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 5. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 178-182

Продукт	Промежуточный кетон	Способ восстановления	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
<p>Соединение 178</p> 	 <p>S34</p>	Соединение 175 и 176 ^{6,7}	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,31 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,45 (t, J=3,2 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=11,6, 2,6 Гц, 1H), 4,01 (dd, J=12,2, 3,1 Гц, 1H), 3,88 (dd, J=12,2, 3,4 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,22 (dtt, J=12,5, 6,1, 3,2 Гц, 1H), 2,23 (dt, J=13,4, 2,6 Гц, 1H), 2,10 (dt, J=13,9, 2,6 Гц, 1H),

			1,83 (dd, J=13,4, 11,6 Гц, 1H), 1,30 (dd, J=14,0, 11,4 Гц, 1H), 1,11 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 354,04 [M+H] ⁺
<p>Соединение 179</p> 	 <p>S34</p>	<p><i>Соединение 175 и 176^{6,7}</i></p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,34 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,42 (t, J=2,7 Гц, 1H), 4,14 (dd, J=11,8, 2,5 Гц, 1H), 4,03 (dd, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=12,4, 2,7 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,44-3,26 (m, 1H), 2,39 (dd, J=13,9, 2,8 Гц, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,68 (dd, J=13,9, 11,7 Гц, 1H), 1,49 (dd, J=13,4, 11,3 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 354,04 [M+H] ⁺
<p>Соединение 180</p> 	 <p>S32</p>	<p><i>Соединение 177^{4,5}</i></p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,59 (t, J=3,8 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=12,0, 2,7 Гц, 1H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,87 (dd, J=12,3, 4,1 Гц, 1H), 3,51-3,34 (m, 1H), 2,47 (dt, J=14,0, 2,7 Гц, 1H), 2,27 (dt, J=13,8, 2,7 Гц, 1H),

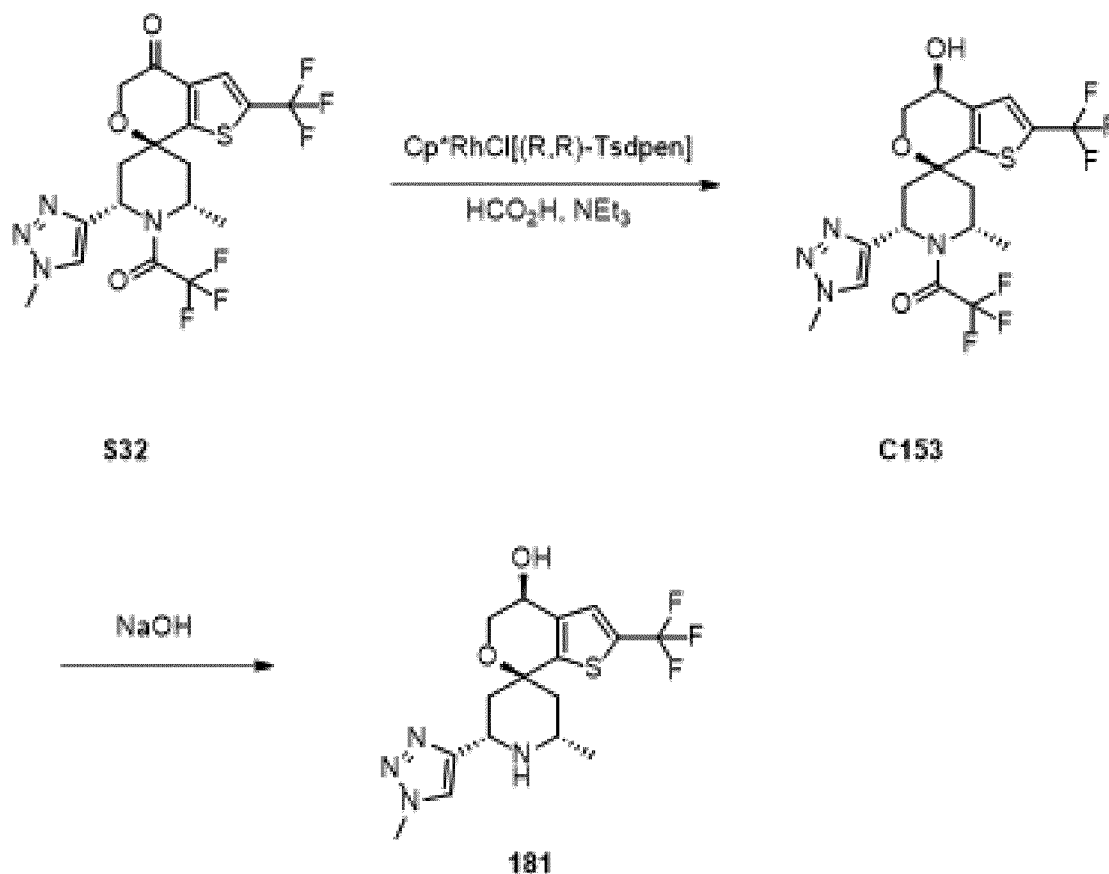
			1,95 (ddd, J=34,7, 13,9, 12,0 Гц, 1H), 1,57 (ddd, J=29,0, 14,0, 11,6 Гц, 1H), 1,21 (dd, J=6,5, 4,0 Гц, 3H). ЖХМС m/z 388,87 [M+H] ⁺
<p>Соединение 181</p>  <p>(Примечание: получали аморфную форму)</p>	 <p>S32</p>	<p><i>Соединение</i> 174^{1,2,3}</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,83 (s, 1H), 7,46 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,58 (t, J=3,8 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=11,8, 2,6 Гц, 1H), 4,11-4,03 (m, 5H), 3,86 (dd, J=12,2, 4,2 Гц, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,78 (dd, J=13,8, 11,9 Гц, 1H), 1,53 (dd, J=13,6, 11,5 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 389,14 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 182</p> 	 <p>S36</p>	<p><i>Соединение</i> 174^{3,2,8,9,10}</p>	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,43 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,53 (t, J=2,9 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=11,8, 2,6 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (dd, J=13,8, 2,8 Гц, 2H), 3,35 (ddt, J=12,7, 6,4, 3,2 Гц, 1H), 2,25 (dt, J=13,9, 2,6 Гц, 1H), 1,86 (dt, J=13,5, 2,5 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=13,9, 11,8 Гц, 1H), 1,54 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 3H).

			ЖХМС m/z 355,08 [M+H] ⁺ .
--	--	--	---

1. Муравьиную кислоту и триэтиламин добавляли перед промежуточным кетоном (стадия 1)
2. Очистка на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта (стадия 1)
3. Продукт не промывали EtOH (стадия 2)
4. Перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут, после чего гасили реакцию
5. Перемешивали при 40°C в течение четырех часов после гашения реакции NaOH и MeOH (стадия 2)
6. Проводили стадию 1 с использованием как катализатора CBS-(S), так и катализатора CBS-(R), в рамках двух отдельных взаимодействий. Тем не менее, оба взаимодействия проходили с получением продуктов с низким д.о., таким образом, объединяли смеси с получением рацемата, который разделяли путем СФХ, как описано на стадии 2.
7. После экстракции ДХМ очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению продукта (стадия 3)
8. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи (стадия 1)
9. Перемешивали при 50°C в течение двух часов после гашения реакции NaOH и MeOH (стадия 2)
10. Соединение **182** содержало примерно 15% диастереомера, образовывавшегося в результате наличия еще одного энантиомера **S36** в **S36**.

Соединение 181

(2S,4S,4'S,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидростиро[типеридин-4,7'-тиено[2,3-с]тиран]-4'-ол (**181**), аморфная форма



Стадия 1. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7S)-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этенона (C153)

[00288] К (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ону **S32** (2,23 г, 4,63 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли раствор тетрахлорида 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентан-родия (2+) (7 мг, 0,002 ммоль) и N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (8,5 мг, 0,005 ммоль) в ДХМ (2 мл), затем раствор муравьиной кислоты (0,9 мл, 5,15 ммоль) и триэтиламин (1,3 мл, 2,01 ммоль). К колбе присоединяли пустой баллон для захвата отходящего газообразного побочного продукта CO₂. Через три часа промывали смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл). Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Очистка на силикагеле (колонка: 40 г силикагеля, градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7S)-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этенона **C153** (2,27 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 485,11 [M+H]⁺.

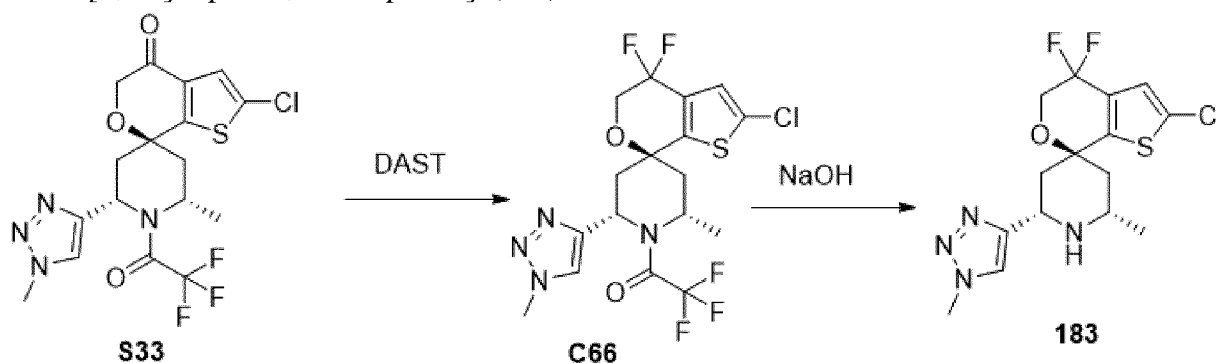
Стадия 2. Синтез (2'S,4S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (181)

[00289] В раствор 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7S)-4-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]этенона **C153** (2,27 г, 4,63 ммоль) в MeOH (45 мл) добавляли NaOH (8

мл, 6 М, 48,00 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C. Через 75 минут разбавляли смесь насыщенным водным хлоридом аммония до pH 10 (примерно 40 мл), водой (40 мл) и экстрагировали МТБЭ (100 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством МТБЭ (2×50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным водным NaCl, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением аморфного (2'S,4S,6'S,7S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **181** (1,84 г, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,39 (q, J=1,2 Гц, 1H), 4,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 4,09 (s, 4H), 4,01 (dd, J=12,5, 2,7 Гц, 1H), 3,43 (ddd, J=11,2, 6,4, 2,5 Гц, 1H), 2,48 (dt, J=13,8, 2,6 Гц, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,77 (dd, J=13,9, 11,8 Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,18 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 389,09 [M+H]⁺.

Соединение 183

(2'S,6'S,7S)-2-хлор-4,4-дифтор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**183**)



Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-4,4-дифтор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**C66**)

[00290] Растворяли (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он **S33** (40 мг, 0,08912 ммоль) в ДХМ (100 мкл) и добавляли DAST (35 мкл, 0,2649 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40°C и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество DAST (35 мкл, 0,2649 ммоль) и перемешивали в течение выходных. Разбавляли раствор ДХМ и выливали в водный NaHCO₃ при перемешивании при 0°C. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением неочищенного 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-4,4-дифтор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C66** (41 мг, 42%). ЖХМС m/z 468,71 [M+H]⁺.

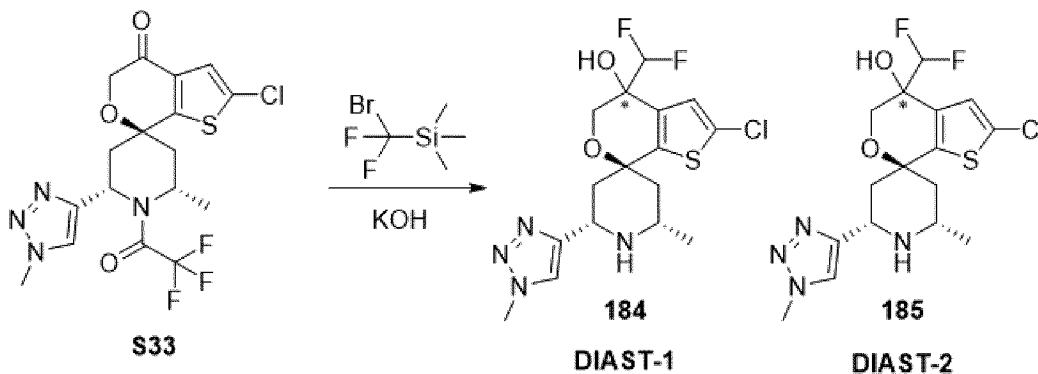
Стадия 2. Синтез (2'S,6'S,7S)-2-хлор-4,4-дифтор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (**183**)

[00291] Перемешивали 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-4,4-дифтор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон **C66** в 6М водном NaOH (10 экв.) в течение пяти часов. Удаляли растворитель путем выпаривания на ротационном испарителе. Очистка путем обращенно-

фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон) 10 mM гидроксид аммония) приводила к получению (2'S,6'S,7S)-2-хлор-4,4-дифтор-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **183** (2 мг, 6%). ЖХМС m/z 375,11 [M+H]⁺.

Соединения 184 и 185

(2'S,6'S,7S)-2-хлор-4-(дифторметил)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (**184**) [ДИАСТ-1] и (**185**) [ДИАСТ-2]

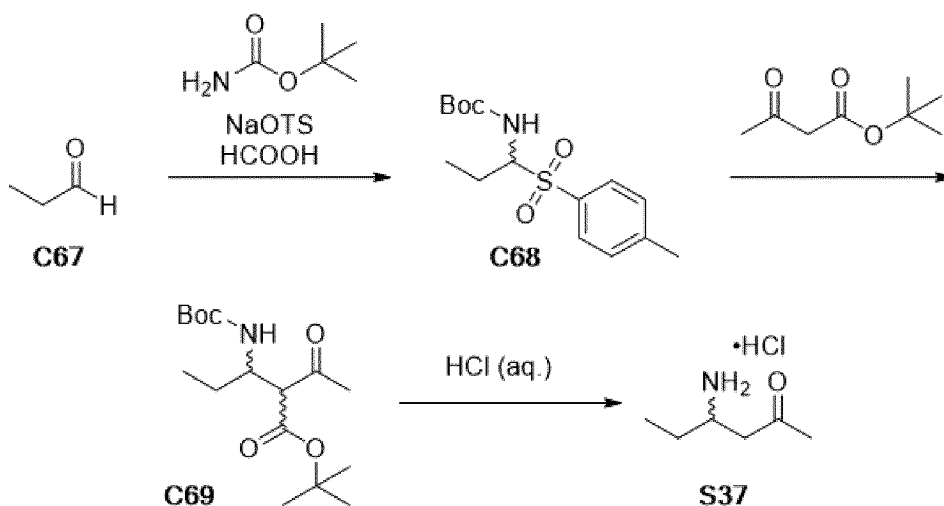


[00292] В раствор (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S33** (65 мг, 0,1448 ммоль) в MeCN (2,4 мл) добавляли DMPU (34 мкл, 0,2822 ммоль), затем [бром(дифтор)метил]триметилсилан (35 мг, 0,1723 ммоль) и PPh₃ (40 мкл, 0,1726 ммоль). Грели полученный раствор при 55°C. Через четыре часа охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Добавляли водный KOH (720 мкл, 1 М, 0,7200 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов. Гасили реакцию бикарбонатом натрия и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор. Проводили очистку путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты).

[00293] Сохранялось некоторое количество примесей. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению обоих выделенных диастереомеров (2'S,6'S,7S)-2-хлор-4-(дифторметил)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (трифторацетатная соль) **184** [ДИАСТ-1] (4,3 мг, 6%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,94 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,97 (t, J=55,2 Гц, 1H), 4,57 (dd, J=12,3, 2,9 Гц, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,81 (dt, J=12,6, 2,2 Гц, 1H), 3,60-3,42 (m, 1H), 2,60 (dt, J=14,4, 2,7 Гц, 1H), 2,18 (dt, J=14,1, 2,6 Гц, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,69 (dd, J=14,2, 11,8 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 405,02 [M+H]⁺. (2'S,6'S,7S)-2-хлор-4-(дифторметил)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (трифторацетатная соль) **185** [ДИАСТ-2] (8,5 мг, 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,04 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,98 (t, J=55,1 Гц, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 4H), 3,90-3,71 (m, 2H), 2,64-2,33 (m, 3H), 1,85 (dd, J=14,8, 12,2 Гц, 1H), 1,40 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 405,02 [M+H]⁺.

Получение S37

гидрохлоридная соль 4-аминогексан-2-она (**S37**)



*Стадия 1. Синтез трет-бутил-N-[1-(*p*-толуилсульфонил)пропил]карбамата (C68)*

[00294] В раствор *tert*-бутилкарбамата **C67** (20 г, 0,1639 моль) и 4-метилбензолсульфината (53 г, 0,3313 моль) в MeOH (120 мл) и H₂O (240 мл) по каплям добавляли пропаналь (15,082 г, 19 мл, 0,2545 моль) и муравьиную кислоту (76,921 г, 65 мл, 1,6211 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Фильтровали реакционную смесь, промывали водой (100 мл) и сушили с получением *tert*-бутил-N-[1-(*p*-толуилсульфонил)пропил]карбамата **C68** (46 г, 85%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,63-4,56 (m, 1H), 2,39 (d, J=14,4 Гц, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,17 (s, 9H), 0,91 (t, J=7,2 Гц, 3H), в виде беловатого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-ацетил-3-(трет-бутоксикарбониламино)пентаноата (C69)

[00295] В раствор NaN (2,5 г, 60% (масс./масс.), 0,0625 моль) в ТГФ (160 мл) по частям добавляли *tert*-бутил-N-[1-(*p*-толуилсульфонил)пропил]карбамат **C68** (10 г, 0,0303 моль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 минут, а затем по каплям добавляли *tert*-бутил-3-оксобутаноат (5,1001 г, 5,4 мл, 0,0319 моль) в ТГФ (40 мл) и перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию раствором NH₄Cl (150 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (2×300 мл). Сушили органический слой над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и сушили с получением неочищенного *tert*-бутил-2-ацетил-3-(трет-бутоксикарбониламино)пентаноата **C69** (11 г, 98%) в виде желтого вязкого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,72-6,56 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,48-1,15 (m, 20H), 0,85-0,76 (m, 3H). ЖХМС m/z 316,27 [M+H]⁺.

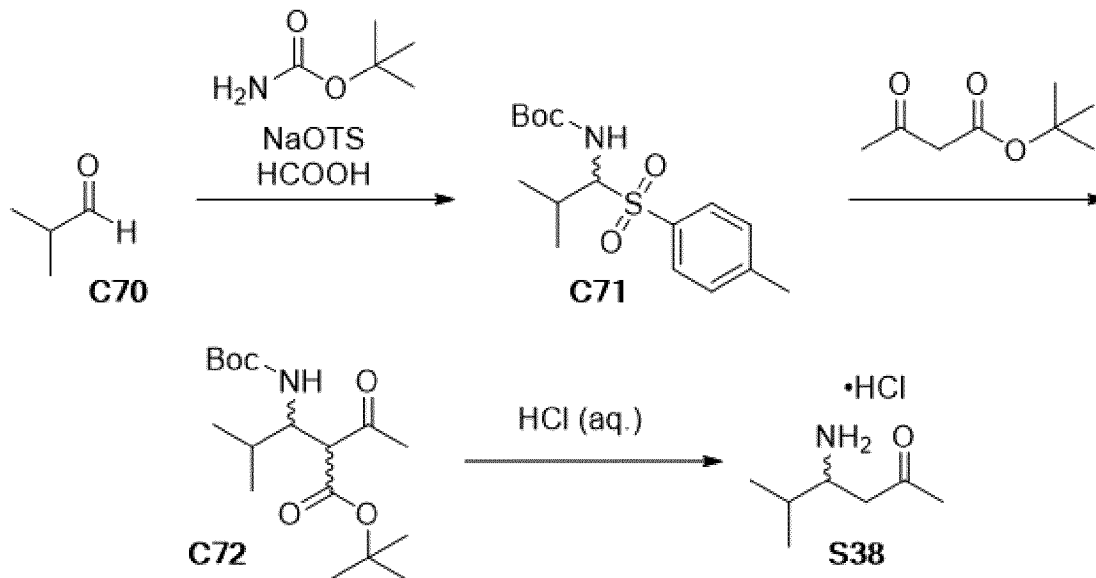
Стадия 3. Синтез 4-аминогексан-2-она (S37)

[00296] Нагревали раствор *tert*-бутил-2-ацетил-3-(трет-бутоксикарбониламино)пентаноата **C69** (11 г, 0,0296 моль) в 10% водной HCl (120 мл, 10% (масс./об.), 0,3291 моль) до 110°C и перемешивали в течение 2 часов. Экстрагировали реакционную смесь диэтиловым эфиром (4×50 мл). Упаривали водную часть при пониженном давлении и сушили с получением 4-аминогексан-2-она **S37** (гидрохлоридная

соль) (3,92 г, 85%) в виде бледно-коричневой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,89-2,73 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,63-1,49 (m, 2H), 0,91 (t, $J=10,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 116,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение S38

гидрохлоридная соль 4-амино-5-метилгексан-2-она (S38)



Стадия 1. Синтез *трет*-бутил-N-[2-метил-1-(*p*-толуилсульфонил)пропил]карбамата (C71)

[00297] В перемешиваемый раствор 2-метилпропаналя (18,652 г, 0,2535 моль) и *трет*-бутилкарбамата C70 (20 г, 0,1690 моль) в MeOH (200 мл) и воде (50 мл) при комнатной температуре добавляли *p*-толуолсульфинат натрия (60,835 г, 0,3380 моль), затем муравьиную кислоту (79,370 г, 65,057 мл, 1,6900 моль), а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Фильтровали реакционную смесь, промывали водой (200 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл), и сушили в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-N-[2-метил-1-(*p*-толуилсульфонил)пропил]карбамата C71 (45 г, 73%) в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,81 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,58 (q, $J=5,7$ Гц, 1H), 2,46-2,36 (m, 4H), 1,14 (s, 9H), 1,00 (s, 6H).

Стадия 2. Синтез *трет*-бутил-2-ацетил-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноата (C72)

[00298] В перемешиваемый раствор NaN (2,1998 г, 0,0550 моль) в ТГФ (100,00 мл) добавляли *трет*-бутил-N-[2-метил-1-(*p*-толуилсульфонил)пропил]карбамат C71 (10 г, 0,0275 моль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут. Добавляли *трет*-бутил-3-оксобутаноат (5,3270 г, 5,6074 мл, 0,0330 моль) в ТГФ (30,000 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Выливали реакционную смесь в насыщенный хлорид аммония (500 мл) при 10°C и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

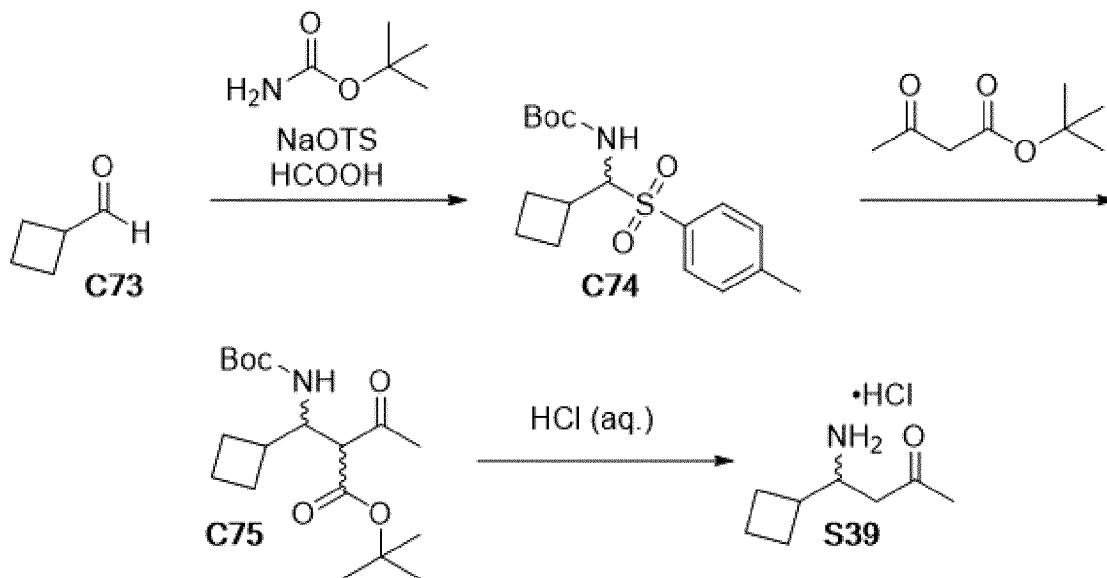
трет-бутил-2-ацетил-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноата **C72** (11 г, 45%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС m/z 330,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез 4-амино-5-метилгексан-2-она (S38)

[00299] Нагревали раствор *трет*-бутил-2-ацетил-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-метилпентаноата **C72** (15 г, 0,0319 моль) в HCl (290 мл, 10% (масс./об.), 0,7954 моль) до 110°C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (6,2 г). Растирали реакционную смесь с *n*-пентаном (2×100 мл) и сушили в вакууме с получением 4-амино-5-метилгексан-2-она **S38** (гидрохлоридная соль) (5,1 г, 96%) в виде коричневого полутвердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,96 (ушир. s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H), 0,88 (s, 6H); ЖХМС m/z 130,2 $[M+H]^+$.

Получение S39

хлорид 1-циклобутил-3-оксобутил)аммония (S39)



Стадия 1. Синтез *трет*-бутил-N-циклобутил(*n*-толуилсульфонил)метил]карбамата (C74)

[00300] В смесь *n*-толуолсульфината натрия (27,843 г, 0,1547 моль) и *трет*-бутилкарбамата **C73** (гидрохлоридная соль) (12 г, 0,0773 моль) в MeOH (120,00 мл) и воде (240,00 мл) добавляли муравьиную кислоту (12,20 г, 10,00 мл, 0,2598 моль) и циклобутанкарбальдегид **C77** (10 г, 0,1177 моль) при 0°C. Перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 48 часов. Отфильтровывали белый осадок в вакууме, промывали водой (3×50 мл) и сушили с получением *трет*-бутил-N-[циклобутил(*n*-толуилсульфонил)метил]карбамата **C74** (25 г, 93%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,82 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,72 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,01-1,73 (m, 6H), 1,18 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез *трет*-бутил-2-[(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутилметил]-3-оксобутаноата (C75)

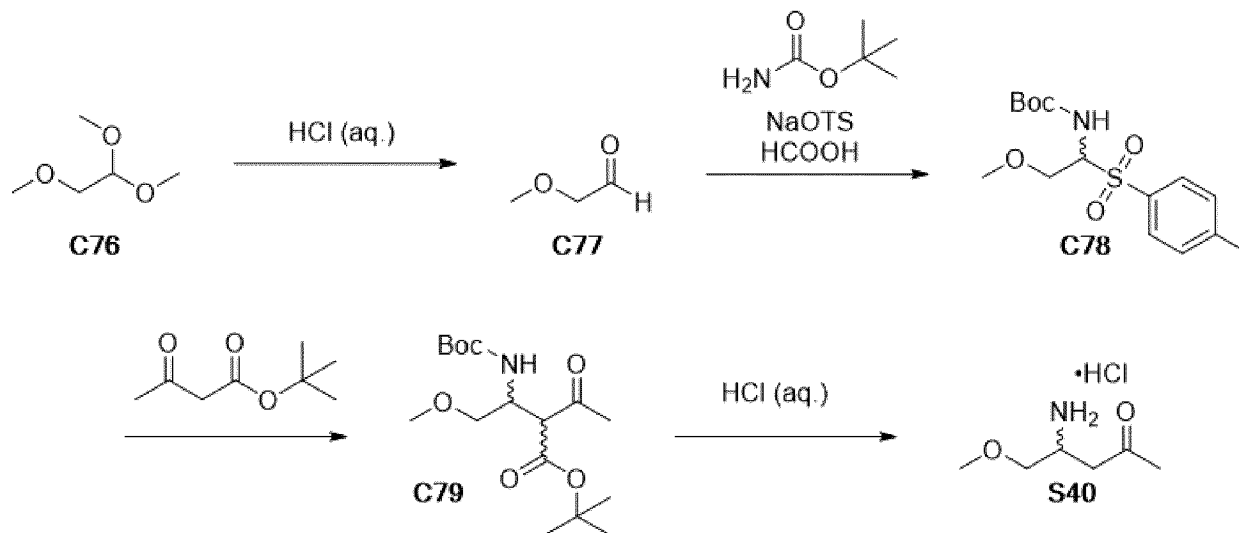
[00301] В смесь трет-бутил-N-[циклобутил(п-толуилсульфонил)метил]карбамата **C74** (25 г, 0,0722 моль) и *трет*-бутил-3-оксобутаноата (гидрохлоридная соль) (15,5 г, 0,0788 моль) в ТГФ (550 мл) добавляли NaH (5,35 г, 60% (масс./масс.), 0,133 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 48 часов и отфильтровывали белый осадок в вакууме, промывали водой (3×5 мл) и сушили с получением трет-бутил-2-[(трет-бутоксикарбониламино)циклобутилметил]-3-оксобутаноата **C75** (25 г, 99%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 4,30-4,11 (m, 1H), 3,46 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,94-1,74 (m, 6H), 1,48-1,44 (m, 18H). ЖХМС m/z 342,13 [M+1]⁺.

Стадия 3. Синтез хлорида (1-циклобутил-3-оксобутил)аммония (S39)

[00302] В смесь *трет*-бутил-2-[(трет-бутоксикарбониламино)циклобутилметил]-3-оксобутаноата **C75** (25 г, 0,0718 моль) в воде (100 мл) добавляли HCl (100 мл, 5 M, 0,5000 моль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в атмосфере азота при 110°C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и промывали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Упаривали водный слой в вакууме и сушили с получением хлорида (1-циклобутил-3-оксобутил)аммония **S39** (12,81 г, 100%) в виде бледно-коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (ушир. s, 3H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,97-1,68 (m, 6H). ЖХМС m/z 142,2 [M+H]⁺.

Получение S40

гидрохлоридная соль 4-амино-5-метоксипентан-2-она (S40)



Стадия 1. Синтез 2-метоксиацетальдегида (C77)

[00303] Нагревали перемешиваемый раствор 1,1,2-триметоксиэтана **C76** (20 г, 0,1631 моль) в водной HCl (300 мл, 0,5 M, 0,1500 моль) до 55°C в течение 4 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и насыщали избытком NaCl. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (5×500 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме при температуре ниже 25°C с получением неочищенного 2-метоксиацетальдегида **C77** (10 г,

66%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 9,73 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[2-метокси-1-(*p*-толуилсульфонил)этил]карбамата (С78)*

[00304] В перемешиваемый раствор трет-бутилкарбамата (2,2 г, 0,0186 моль) в MeOH (10 мл) и воде (20 мл) добавляли *p*-толуолсульфинат натрия (6,7 г, 0,0368 моль), 2-метоксиацетальдегид С77 (2 г, 0,0243 моль) и муравьиную кислоту (8,784 г, 7,20 мл, 0,1889 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3×100 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Очистка путем хроматографии на диоксиде кремния (элюент: 20% EtOAc в петр. эфире) приводила к получению трет-бутил-N-[2-метокси-1-(*p*-толуилсульфонил)этил]карбамата С78 (5 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ : 7,78 (d, J=8 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8 Гц, 2H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). ЖХМС m/z 330,36 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-2-ацетил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксибутаноата (С79)

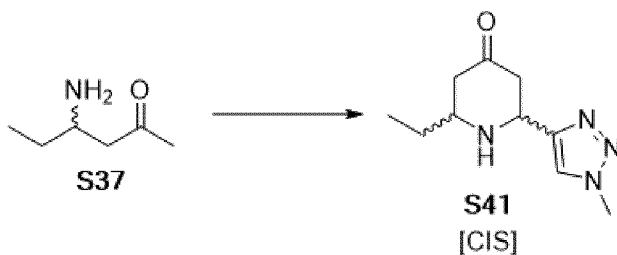
[00305] В перемешиваемый раствор NaN (1 г, 57% (масс./масс.), 0,0238 моль) в ТГФ (35 мл) добавляли трет-бутил-3-оксобутаноат (2,35 г, 2,4737 мл, 0,0147 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор трет-бутил-N-[2-метокси-1-(*p*-толуилсульфонил)этил]карбамата С78 (5 г, 0,0126 моль) в ТГФ (35 мл) при 0°C. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на 3 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию ледяной водой (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2×150 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением трет-бутил-2-ацетил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксибутаноата С79 (5 г, 72%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 5,55-5,41 (m, 1H), 3,78 (dd, J=16,4 Гц, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,49-1,41 (m, 18H).

Стадия 4. Синтез 4-амино-5-метоксипентан-2-она (S40)

[00306] Перемешивали раствор трет-бутил-2-ацетил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метоксибутаноата С79 (18 г, 0,0473 моль) в водной HCl (200 мл, 1 M, 0,2000 моль) при 55°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры промывали смесь диэтиловым эфиром (2×100 мл). Упаривали водный слой в вакууме с получением 4-амино-5-метоксипентан-2-она S40 (гидрохлоридная соль) (7,4 г, 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 8,17 (ушир.s, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,83 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H). ЖХМС m/z 132,2 [M+H]⁺.

Получение S41

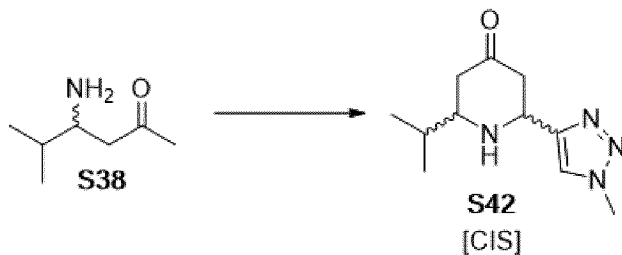
2-этил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S41)



[00307] Растворяли 4-аминогексан-2-он **S37** (гидрохлоридная соль) (298 мг, 1,965 ммоль) в EtOH (9 мл) и добавляли ТЭА (280 мкл, 2,009 ммоль), 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (225 мг, 2,025 ммоль), L-пролин (47 мг, 0,4082 ммоль) и MgSO₄ (255 мг, 2,119 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали смесь, концентрировали, гасили реакцию насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (5×20 мл). Сушили объединенные органические слои MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ) приводила к получению 2-этил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S41** (162 мг, 38%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,22 (ddd, J=10,3, 5,0, 2,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2,93 (dtd, J=11,8, 6,3, 2,9 Гц, 1H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,48 (ddd, J=14,1, 2,9, 1,6 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=14,1, 11,7 Гц, 1H), 1,74-1,50 (m, 2H), 0,98 (td, J=7,6, 2,0 Гц, 3H). ЖХМС m/z 209,08 [M+H]⁺. Неосновной транс-изомер удаляли во время выделения.

Получение S42

2-изопропил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S42)

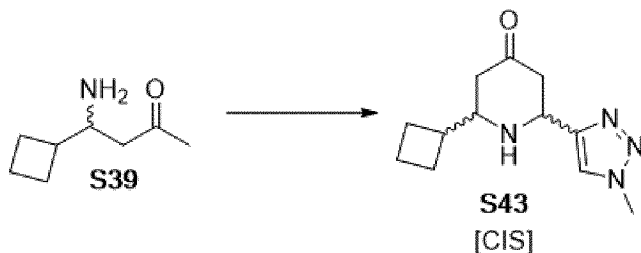


[00308] Растворяли 4-амино-5-метилгексан-2-он **S38** (гидрохлоридная соль) (500 мг, 3,018 ммоль) в EtOH (15 мл) и добавляли ТЭА (430 мкл, 3,085 ммоль), 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (350 мг, 3,150 ммоль), L-пролин (72 мг, 0,6254 ммоль) и MgSO₄ (392 мг, 3,257 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Фильтровали смесь, концентрировали и гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом (50 мл), и экстрагировали ДХМ (5×20 мл). Сушили объединенные органические слои MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Анализ ¹H ЯМР неочищенного остатка показывал д.о. примерно 5,5:1. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% MeOH в ДХМ) приводила к получению 2-изопропил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S42** (272 мг, 38%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 4,19 (dd, J=11,0, 4,2 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,79 (ddd, J=11,8, 5,7, 2,9 Гц, 1H), 2,73-2,54 (m, 2H), 2,46 (ddd, J=13,9, 2,8, 1,7 Гц, 1H), 2,21 (dd, J=13,9, 11,8 Гц, 1H), 2,08 (s,

1H), 1,78 (dt, J=13,2, 6,6 Гц, 1H), 0,98 (t, J=6,5 Гц, 6H). Неосновной транс-изомер удаляли во время выделения.

Получение S43

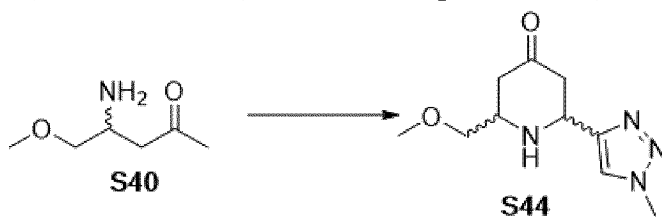
2-циклобутил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S43)



[00309] В раствор 4-амино-4-циклобутилбутан-2-она **S39** (гидрохлоридная соль) (1260 мг, 7,092 ммоль) в EtOH (38 мл) добавляли ТЭА (1,0 мл, 7,175 ммоль), 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (835 мг, 7,516 ммоль), L-пролин (168 мг, 1,459 ммоль) и MgSO₄ (919 мг, 7,635 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Фильтровали смесь, концентрировали и гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом (50 мл), и экстрагировали ДХМ (5×20 мл). Сушили объединенные органические слои MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-3% MeOH в ДХМ) приводила к получению 2-циклобутил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S43** (849 мг, 48%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,92 (ddd, J=11,5, 8,6, 2,8 Гц, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 2H), 2,23-1,70 (m, 8H). Неосновной транс-изомер удаляли во время выделения.

Получение S44

2-(метоксиметил)-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S44)

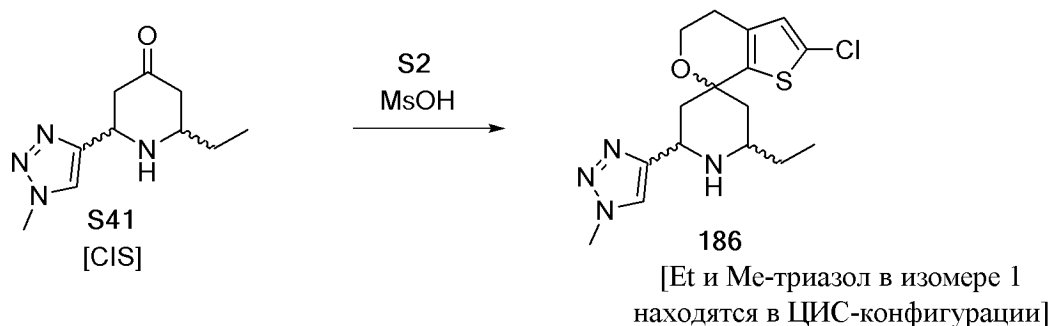


[00310] В раствор 4-амино-5-метоксипентан-2-она **S40** (гидрохлоридная соль) (750 мг, 4,474 ммоль) в EtOH (22 мл) добавляли ТЭА (650 мкл, 4,664 ммоль), 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (520 мг, 4,680 ммоль), L-пролин (107 мг, 0,9294 ммоль) и MgSO₄ (590 мг, 4,902 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали смесь, концентрировали и гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом (50 мл), и экстрагировали ДХМ (7×20 мл). Сушили объединенные органические слои сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-12% MeOH в ДХМ) приводила к получению 2-(метоксиметил)-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S44** (373 мг, 37%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (s, 1H), 4,24 (dd, J=10,1, 5,0 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,48 (dd, J=9,2,

3,3 Гц, 1H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,25 (ddt, J=10,9, 7,4, 3,8 Гц, 1H), 2,71-2,59 (m, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H). ЖХМС m/z 225,06 $[M+H]^+$. Выделяли продукт в виде смеси с д.о. 5:1.

Соединение 186

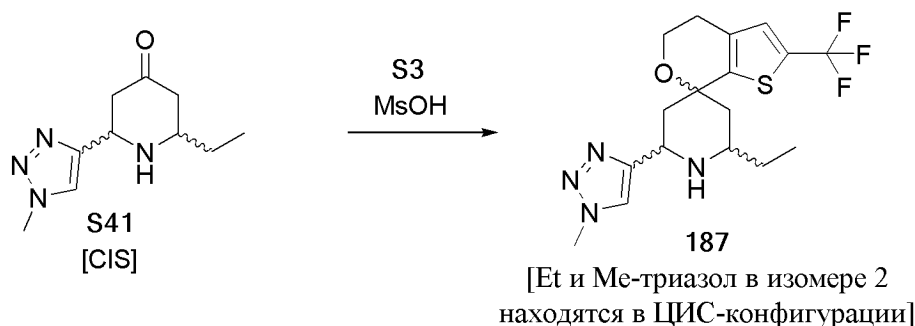
2-хлор-2'-этил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (186)



[00311] В смесь 2-этил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S41** (31 мг, 0,1414 ммоль) и 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола (**S2**) (26 мг, 0,1599 ммоль) в ДХМ (700 мкл) добавляли MsOH (37 мкл, 0,5702 ммоль) и нагревали смесь до 40°C в течение 4 часов, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесь ДХМ (6х). Сушили объединенные органические слои безводным над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Растворяли конечный продукт в MeCN и воде и лиофилизировали с получением 2-хлор-2'-этил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **186** (42,2 мг, 75%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,43 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,40 (dd, J=11,8, 2,7 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 1H), 2,74-2,49 (m, 2H), 2,36 (dt, J=13,5, 2,6 Гц, 1H), 2,10 (dt, J=13,7, 2,5 Гц, 1H), 1,96-1,74 (m, 2H), 1,42 (qt, J=11,1, 4,9 Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 353,05 $[M+H]^+$.

Соединение 187

2'-этил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (187)




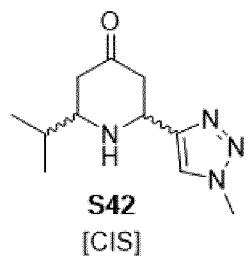
[00312] В смесь 2-этил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S41** (31 мг, 0,1414 ммоль) и 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола (**S3**) (31 мг, 0,1580 ммоль) в ДХМ (700 мкл) добавляли MeOH (37 мкл, 0,5702 ммоль) и нагревали смесь до 40°C в течение 3 часов. В раствор добавляли MsOH (11 мкл) и перемешивали при 40°C в течение 1,5 часа, а затем

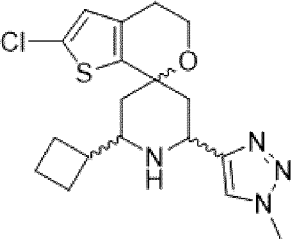
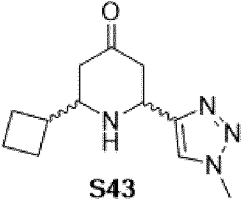
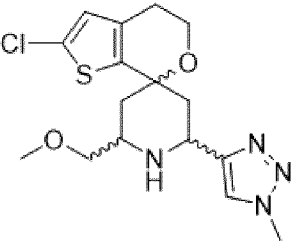
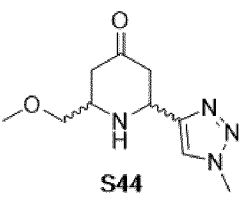
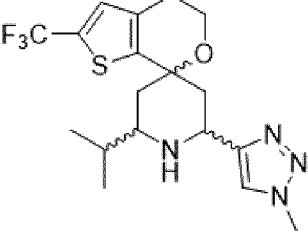
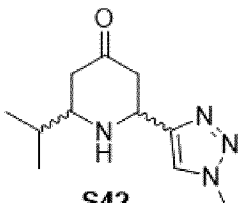
перемешивали при 35°C в течение 3,5 дня. В раствор добавляли MsOH (11 мкл) и перемешивали при 50°C в течение 5 дней, за это время растворитель испарялся. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесь ДХМ (6х). Сушили объединенные органические слои безводным над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению 2'-этил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (трифторацетатная соль) **187** (33,5 мг, 46%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,89 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,94 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,98 (h, J=6,2 Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,93-2,64 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,67 (dt, J=14,5, 7,8 Гц, 1H), 1,00 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 387,16 [M+H]⁺.

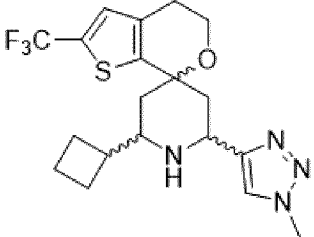
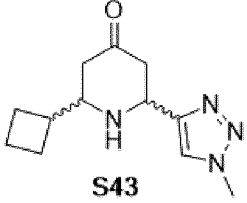
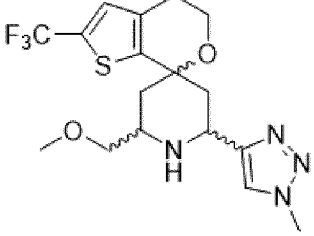
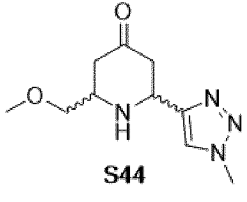
Соединения 188-193

[00313] Соединения **188-193** (см. таблицу 6) получали за одну стадию по реакции окса-Пикте-Шпенглера с использованием промежуточных тиофенэтанолов **S2** и **S3** и пиперидонов (**S42-S44**). Любые модификации способов указаны в таблице 6 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 6. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 188-193

Продукт	Пиперидон	Способ	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
<p>Соединение 188</p> 	 <p>S42 [CIS]</p>	<p>Соединени е 186^{1,2,3}</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,47 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,43 (dd, J=11,9, 2,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (td, J=5,4, 1,4 Гц, 2H), 2,95 (ddd, J=11,6, 6,5, 2,4 Гц, 1H), 2,80-2,52 (m, 2H), 2,36 (dt, J=13,6, 2,6 Гц, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,84 (dd, J=13,6, 11,8 Гц, 1H), 1,66 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,47 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 0,95 (dd, J=9,1, 6,8 Гц, 6H). ЖХМС m/z 367,04 [M+H]⁺.</p>

<p>Соединение 189</p> 	 <p>S43</p>	<p><i>Соединени е 186^{4,5}</i></p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,86 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,91 (dd, J=12,7, 3,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,94 (q, J=5,3 Гц, 2H), 3,63 (t, J=10,9 Гц, 1H), 2,87-2,50 (m, 4H), 2,36 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,17 (t, J=16,2 Гц, 3H), 2,09-1,87 (m, 5H), 1,77 (d, J=9,0 Гц, 2H). ЖХМС m/z 379,06 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 190</p> 	 <p>S44</p>	<p><i>Соединени е 186^{3,8}</i></p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,52 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,49 (dd, J=11,9, 2,7 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,60-3,38 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,61 (q, J=5,1 Гц, 2H), 2,38 (dd, J=13,7, 2,8 Гц, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,61 (dd, J=13,6, 11,7 Гц, 1H). ЖХМС m/z 369,07 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 191</p> 	 <p>S42 [CIS]</p>	<p><i>Соединени е 187^{3,6,7,8}</i></p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,78 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,75 (t, J=7,7 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,97 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,39-3,20 (m, 1H), 2,73 (q, J=5,7, 5,2 Гц, 2H), 2,42 (d, J=7,7 Гц, 2H), 2,23 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,08-1,76 (m, 2H), 1,00 (dd, J=11,8, 6,8 Гц, 6H). ЖХМС m/z 401,11 [M+H]⁺.</p>

<p>Соединение 192</p> 	<p>S43</p> 	<p><i>Соединени е 187^{5,9}</i></p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,91 (s, 1H), 7,16 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,97 (dd, J=12,8, 3,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99 (hept, J=5,6 Гц, 2H), 3,79-3,53 (m, 1H), 2,92-2,68 (m, 3H), 2,61 (q, J=8,1 Гц, 1H), 2,40 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,26 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2,02 (td, J=24,1, 21,4, 13,0 Гц, 6H), 1,80 (p, J=9,3, 8,2 Гц, 2H). ЖХМС m/z 413,21 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 193</p> 	<p>S44</p> 	<p><i>Соединени е 187^{5,10}</i></p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,97 (s, 1H), 7,20-7,06 (m, 1H), 5,07 (dd, J=12,7, 3,2 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (h, J=6,1 Гц, 3H), 3,71 (dd, J=10,2, 3,3 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=10,2, 5,6 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,93-2,63 (m, 3H), 2,47 (d, J=14,9 Гц, 1H), 2,44-2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 1H). ЖХМС m/z 403,04 [M+H]⁺.</p>

1. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 22 часов
2. Добавляли дополнительное количество MsOH (31 мкл, 4 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 4 часов, затем при комнатной температуре в течение ночи
3. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты) приводила к получению продукта
4. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 4 часов
5. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению продукта

6. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество MsOH (11 мкл, 1,3 экв) и перемешивали при 80°C в течение 24 часов

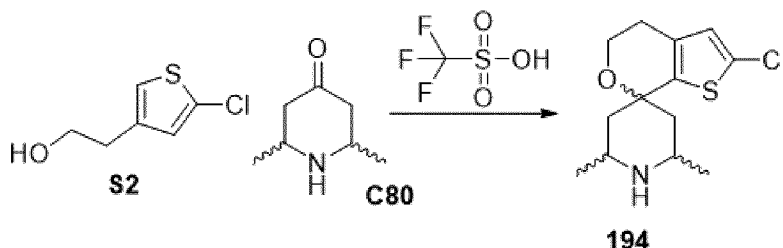
7. Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 2,5 часа

8. Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 4 дней

9. Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 5 дней

Соединение 194

2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (194)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (194)

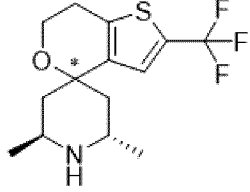
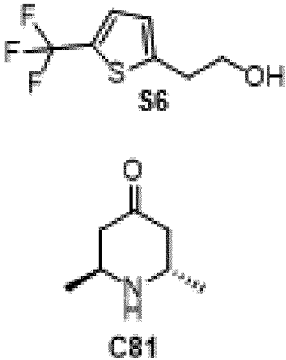
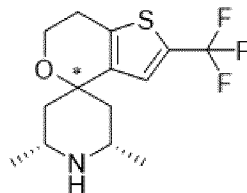
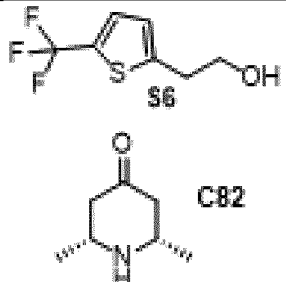
[00314] В раствор 2,6-диметилпиперидин-4-она **C80** (гидрохлоридная соль) (40 мг, 0,2444 ммоль) и 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (39,75 мг, 30,23 мкл, 0,2444 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли трифторметансульфокислоту (91,70 мг, 54,07 мкл, 0,6110 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакцию NaOH (2 М), а затем экстрагировали смесь ДХМ. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 5 mM HCl) приводила к получению 2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (трифторацетатная соль) **194**. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,87 (s, 1H), 8,98-8,36 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,90 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,64 (q, J=5,4 Гц, 2H), 2,35-1,79 (m, 4H), 1,35 (d, J=6,6 Гц, 6H). ЖХМС m/z 272,03 [M+H]⁺.

Соединения 195 и 196

[00315] Соединения **195** и **196** (см. таблицу 7) получали за одну стадию по реакции окса-Пикте-Шпенглера с использованием соответствующего пиперидона и тиофенэтанола, как описано для соединения **194**. Тиофенэтанола получали способами, описанными выше, или из коммерческих источников. Пиперидоны получали из коммерческих источников. Любые модификации способов указаны в таблице 7 и прилагаемых примечаниях.

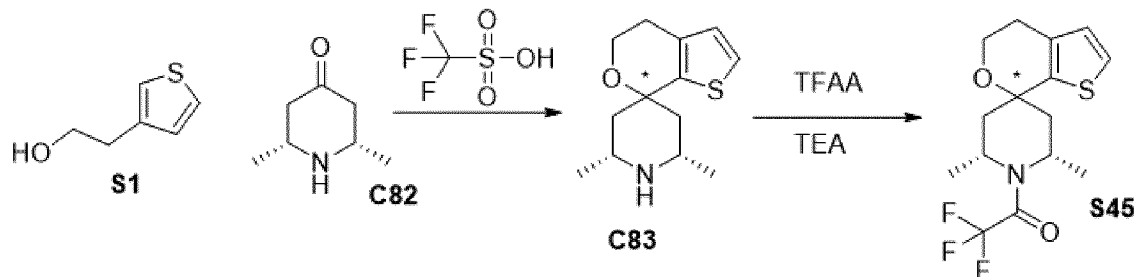
Таблица 7. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 195-196

Продукт	Тиофенэтанол и пиперидон	Способ	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
---------	--------------------------	--------	---

Продукт	Тиофенэтанол и пиперидон	Способ	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
<p>Соединение 195</p> 		Соединение 194	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,94 (hept, J=5,9, 5,4 Гц, 2H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,87 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,22 (dd, J=15,2, 6,2 Гц, 1H), 2,12 (t, J=13,3 Гц, 1H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,47 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z. 306,24 [M+H] ⁺
<p>Соединение 196</p> 		Соединение 194	ЖХМС m/z 306,24 [M+H] ⁺

Получение S45

1-[(2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон (S45)



Стадия 1. Синтез (2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (C83)

[00316] В раствор (2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-она **C82** (900 мг, 7,076 ммоль) в диоксане (21 мл) при 0°C добавляли 2-(3-тиенил)этанол **S1** (850 мг, 6,631 ммоль), затем трифторметансульфоокислоту (2 г, 13,33 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 часов взаимодействие завершалось. Осторожно гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия. Разделяли реакционную смесь в ДХМ и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали путем упаривания на роторном испарителе с получением неочищенного (2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **C83** (1,059 г, колич.). ЖХМС m/z 238,11 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-[(2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-

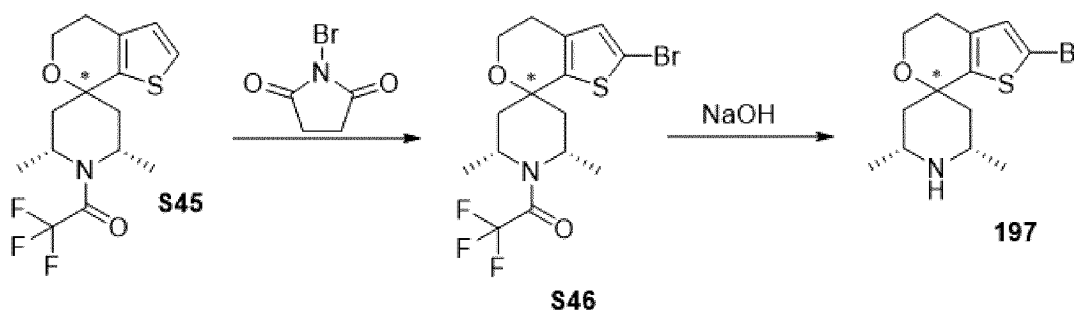
7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**S45**)

[00317] Растворяли (2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] **S83** в ДХМ (12,7 мл) и добавляли Woc_2O (1,4 г, 6,415 ммоль) и DPEA (1,7 г, 13,15 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение пяти часов, но наблюдали лишь небольшой уровень конверсии. Концентрировали реакционную смесь досуха и перерастворяли в ДХМ (12,7 мл). В полученный раствор при 0°C добавляли ТЭА (1,34 г, 13,24 ммоль) и ТФУКА (1,8 г, 8,570 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение двух часов до завершения взаимодействия. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали смесь EtOAc (2x). Промывали органические слои солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (колонка: 24 г силикагеля, градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению 1-[(2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **S45** (1 г, 67%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,19 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,78 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=7,8 Гц, 2H), 3,85 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,68 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,50 (dd, J=14,4, 8,2 Гц, 2H), 1,97 (dd, J=14,7, 6,6 Гц, 2H), 1,49 (dd, J=20,4, 6,6 Гц, 6H). ЖХМС m/z 334,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00318] Во время очистки также выделяли 400 мг Вос-защищенного соединения. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,18 (dd, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,36 (h, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,68 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,49-2,31 (m, 2H), 1,83 (dd, J=14,5, 7,0 Гц, 2H), 1,51 (d, J=25,0 Гц, 9H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Соединение 197

(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**197**)



*Стадия 1. Синтез 1-[(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**S46**)*

[00319] В раствор 1-[(2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **S45** (1 г, 3,000 ммоль) в MeCN (10,7 мл) добавляли NBS (610 мг, 3,427 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение одного часа. Концентрировали раствор и растворяли в ДХМ. Гасили реакцию водным тиосульфатом натрия и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме, и отфильтровывали твердый NBS. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-60% EtOAc в гептане)

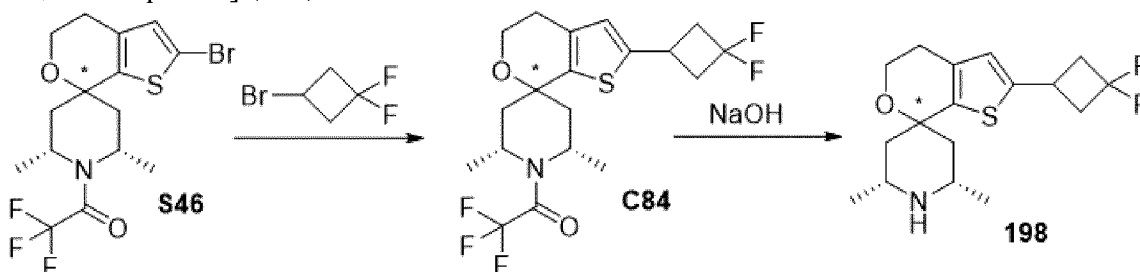
приводила к получению продукта, 1-[(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **S46** (1,12 г, 76%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,74 (s, 1H), 4,61-4,32 (m, 2H), 3,83 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,65-2,40 (m, 4H), 1,88 (dd, J=14,9, 6,5 Гц, 2H), 1,43 (d, J=6,9 Гц, 6H). ЖХМС m/z 412,05 [M+H] $^+$.

Стадия 2. Синтез (2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (197)

[00320] В раствор 1-[(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **S46** (1,12 г, 2,716 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли водный NaOH (1,5 мл, 2 М, 3,000 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению (2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (трифторацетатная соль) **197** (11,9 мг, 1%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,43 (s, 1H), 8,79-8,07 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,90 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,64 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,66 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,17 (d, J=14,4 Гц, 2H), 1,93 (dd, J=14,5, 12,2 Гц, 2H), 1,35 (d, J=6,6 Гц, 6H). ЖХМС m/z 316,18 [M+H] $^+$.

Соединение 198

(2R,6S)-2-(3,3-дифторциклобутил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**198**)



Стадия 1. Синтез 1-[(2R,6S)-2-(3,3-дифторциклобутил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C84)

[00321] К Ir[df(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (гексафторфосфатный ион) (3 мг, 0,002971 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никелю (4 мг, 0,01820 ммоль) и 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридину (5 мг, 0,01863 ммоль) в инертной атмосфере добавляли раствор 1-[(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **S46** (65 мг, 0,1577 ммоль), бис(триметилсилил)силилтриметилсилан (61 мкл, 0,1963 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (41,64 мг, 45,01 мкл, 0,3886 ммоль), растворенный в ДМЭ (2 мл). Добавляли 3-бром-1,1-дифторциклобутан (158 мкл, 1,571 ммоль). Герметично закрывали полученную смесь и облучали в фотореакторе Sigma SynLED в течение ночи при перемешивании путем опрокидывания. Вскрывали реакционную пробирку и упаривали содержимое в токе азота.

Разбавляли полученный остаток 2 мл воды и 2 мл ДХМ и перемешивали в течение нескольких минут. Пропускали двухфазные смеси через пластину с параллельно расположенными гидрофобными фильтрами. Концентрировали слои в ДХМ в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению ТФУК-защищенного промежуточного соединения **C84**. ЖХМС *m/z* 424,18 [M+H]⁺.

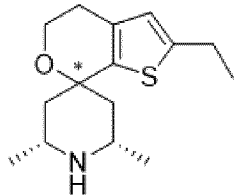


Стадия 2. Синтез (2R,6S)-2-(3,3-дифторциклобутил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (198)

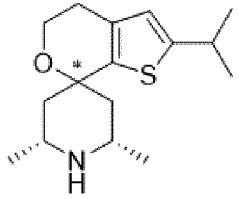
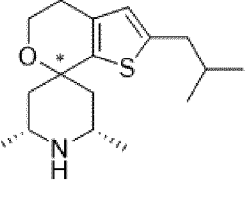
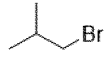
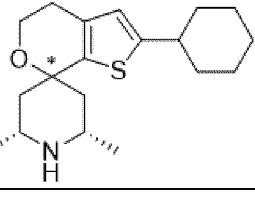
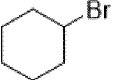
[00322] К 1-[(2R,6S)-2-(3,3-дифторциклобутил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанону (15,5 мг, 0,037 ммоль) **C84** в ДХМ (2 мл) добавляли 6M NaOH (10 экв.). Нагревали реакцию смесь до 40°C и перемешивали в течение 5 часов. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению продукта с удаленными защитными группами, (2R,6S)-2-(3,3-дифторциклобутил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (трифторацетатная соль) **198** (5,6 мг, 8%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,50 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3,84 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,73-3,28 (m, 3H), 2,97 (tdd, J=14,3, 7,3, 4,1 Гц, 2H), 2,79-2,35 (m, 5H), 2,10 (d, J=13,8 Гц, 2H), 2,02-1,74 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,6 Гц, 7H).

Соединения 199-202

[00323] Соединения **199-202** (см. таблицу 8) получали из промежуточного соединения **S47** с использованием соответствующего реагента способами фотовосстановления и удаления защитных групп, как описано для соединения **198**. Алкилбромиды получали из коммерческих источников. Любые модификации способов указаны в таблице 8.

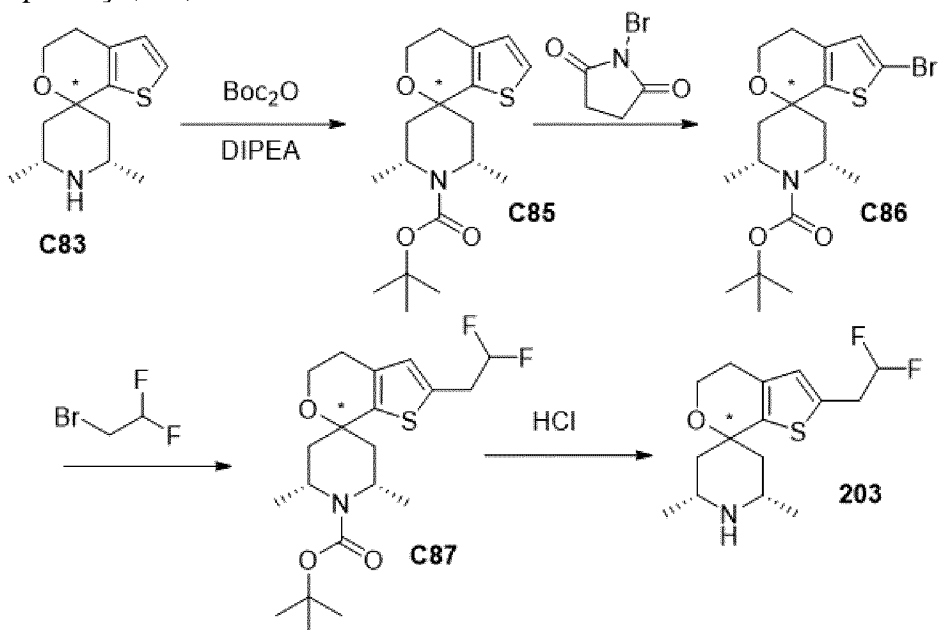
Таблица 8. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 199-202

<i>Продукт</i>	<i>Алкилбромид</i>	<i>Способ</i>	¹ H ЯМР; ЖХМС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
Соединение 199 		<i>Соединение 198</i>	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,90 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,93-2,45 (m, 4H), 2,27-1,76 (m, 4H), 1,49-1,17 (m, 9H). ЖХМС <i>m/z</i> 266,28 [M+H] ⁺ .
Соединение 200		<i>Соединение 198</i>	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,51 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,49 (d, J=0,9 Гц, 1H), 3,90 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,12 (hept, J=6,9 Гц, 1H), 2,64 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,27-1,82 (m, 4H), 1,34 (dd, J=9,0, 6,7 Гц, 12H). ЖХМС <i>m/z</i>

Продукт	Алкилбромид	Способ	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
			280,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Соединение 201 		Соединение 198	^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6,44 (s, 1H), 3,90 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,84-3,49 (m, 2H), 2,83-2,47 (m, 5H), 2,18 (d, $J=14,5$ Гц, 2H), 2,02-1,78 (m, 3H), 1,35 (d, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,96 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). ЖХМС m/z 294,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Соединение 202 		Соединение 198	^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,60 (s, 1H), 8,57 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,64 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,26-1,68 (m, 9H), 1,61-1,04 (m, 11H). ЖХМС m/z 320,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 203

(2R,6S)-2-(2,2-дифторэтил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пирани-7,4'-пиперидин] (**203**)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пирани-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**C85**)

[00324] В раствор (2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пирани-7,4'-пиперидина] **C83** в ДХМ (4 мл) добавляли Voc_2O (525 мкл, 2,285 ммоль) и DIPEA (597 мкл, 3,427 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи до завершения взаимодействия. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали смесь EtOAc (2x). Промывали органические слои соевым раствором, сушили над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (колонка: 24 г силикагеля, градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению *трет*-бутил-(2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C85** (210 мг, 54%). ЖХМС m/z 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (C86)

[00325] В раствор *трет*-бутил-(2R,6S)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C85** (140 мг, 0,4148 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли NBS (84 мг, 0,4720 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение одного часа. Гасили реакцию раствором тиосульфата натрия и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, *трет*-бутил-(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C86** (120 мг, 69%). ЖХМС m/z 416,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(2R,6S)-2-(2,2-дифторэтил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (C87)

[00326] В пробирку добавляли $\text{Ir}[\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (гексафторфосфатный ион) (3 мг, 0,002971 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (4 мг, 0,01820 ммоль) и 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиперидин (5 мг, 0,01863 ммоль) в виде твердых веществ. Продуvalи пробирку и повторно наполняли N_2 (3х). В пробирку последовательно добавляли *трет*-бутил-(2R,6S)-2-бром-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат **C86** (70 мг, 0,1680 ммоль), бис(триметилсилил)силилтриметилсилан (51 мг, 0,2051 ммоль), 2,6-диметилпиперидин (45 мг, 0,4200 ммоль) и ДМЭ (2 мл). Продуvalи N_2 (3х) и добавляли 2-бром-1,1-дифторэтан (244 мг, 1,683 ммоль). Облучали реакционную смесь в интегрированном фотореакторе Merck Integrated Photoreactor в течение 7 часов светодиодом «королевский синий» (450 нм). Использовали светодиод при 100% мощности. Скорость перемешивания составляла 1000 об./мин. Гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом натрия и ДХМ и собирали органический слой, пропуская через фазовый сепаратор. Концентрировали растворитель в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-(2R,6S)-2-(2,2-дифторэтил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C87** (8 мг, 12%). ЖХМС m/z 402,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

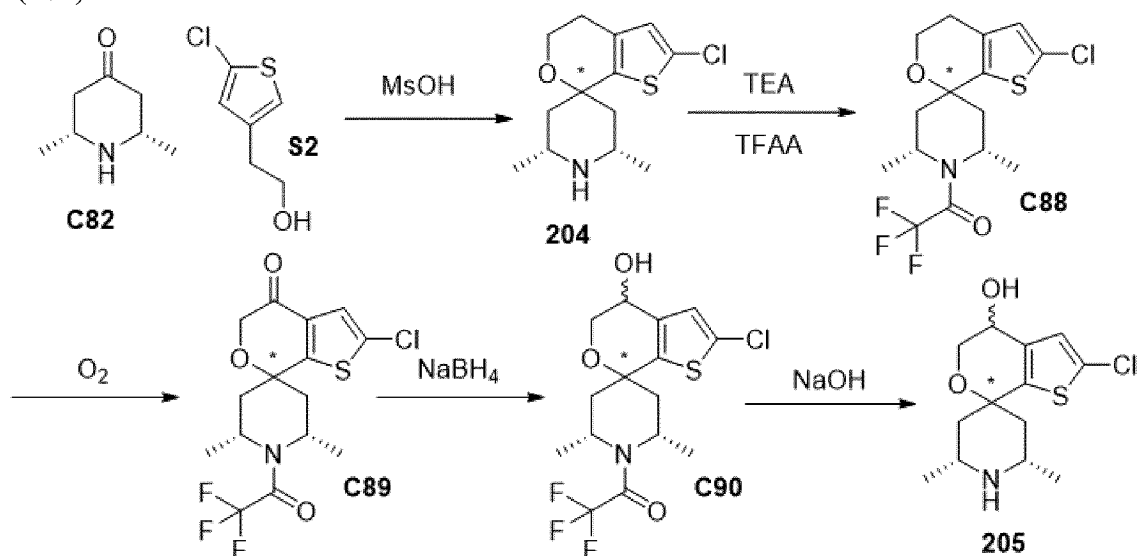
Стадия 4. Синтез (2R,6S)-2-(2,2-дифторэтил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (203)

[00327] В раствор *трет*-бутил-(2R,6S)-2-(2,2-дифторэтил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C87** (8 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (350 мкл) добавляли HCl (630 мкл, 4 M, 2,520 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон).

Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению (2R,6S)-2-(2,2-дифторэтил)-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (трифторацетатная соль) **203** (6,1 мг, 78%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,81 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,93 (tt, J=56,4, 4,4 Гц, 1H), 3,90 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,30 (td, J=16,7, 4,5 Гц, 3H), 2,67 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,36 (d, J=6,5 Гц, 6H). ЖХМС m/z 302,22 [M+H]⁺.

Соединения **204** и **205**

(2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**204**) и (2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (**205**)



*Стадия 1. Синтез (2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (**204**)*

[00328] В раствор (2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-она (гидрохлоридная соль) **C82** (98 мг, 0,5989 ммоль) и 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (100 мкл, 0,8184 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли MsOH (200 мкл, 3,082 ммоль) и перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и доводили pH до pH 14 водным NaOH. Экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (2 мл). Пропускали объединенные органические слои через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ) приводила к получению продукта, который разбавляли в диэтиловом эфире (4 мл). Добавляли HCl (200 мкл, 4 M, 0,8000 ммоль) для получения соли продукта и отфильтровывали твердое вещество, промывали дополнительным количеством эфира и сушили с получением (2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (гидрохлоридная соль) **204** (102 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,82 (d, J=10,2 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,89 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,36 (d, J=8,5 Гц, 2H), 2,58 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,17 (d, J=14,1 Гц, 2H), 1,82 (dd, J=14,3, 12,2 Гц, 2H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 6H). ЖХМС m/z 272,09 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез 1-[(2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-

*c]*пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**C88**)

[00329] В раствор (2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (гидрохлоридная соль) **204** (319 мг, 1,173 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУКА (750 мг, 3,571 ммоль) и ТЭА (600 мг, 5,929 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Гасили реакцию бикарбонатом натрия и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 1-[(2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C88** (388 мг, 85%). ЖХМС m/z 368,08 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез (2R,6S)-2'-хлор-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (C89)

[00330] В раствор 1-[(2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C88** в MeCN (10 мл) добавляли тетрагидрат ацетата кобальта (II) (128 мг, 0,5139 ммоль) и N-гидроксифталиимид (168 мг, 1,030 ммоль). Вакуумировали реакционную смесь и продували кислородом (3х), а затем нагревали до 45°C в атмосфере кислорода из баллона. Перемешивали реакционную смесь в течение 7 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме. Помещали вещество в минимальное количество ДХМ, и из раствора начинало осаждаться твердое вещество. Декантировали жидкость. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-60% EtOAc в гептане) приводила к получению (2R,6S)-2'-хлор-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **C89** (122 мг, 31%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,21 (s, 1H), 4,63-4,39 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,69 (dd, J=14,4, 8,1 Гц, 2H), 2,07-1,80 (m, 2H), 1,48 (d, J=6,9 Гц, 6H). ЖХМС m/z 382,03 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 1-[(2R,6S)-2-хлор-4-гидрокси-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C90)

[00331] В раствор (2R,6S)-2'-хлор-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **C89** (122 мг, 0,3195 ммоль) в ДХМ (2,44 мл) и MeOH (620 мкл) добавляли NaBH₄ (73 мг, 1,930 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут. Гасили реакцию водной HCl и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме с получением 1-[(2R,6S)-2-хлор-4-гидрокси-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C90** (122 мг, 98%). ЖХМС m/z 384,28 [M+H]⁺.

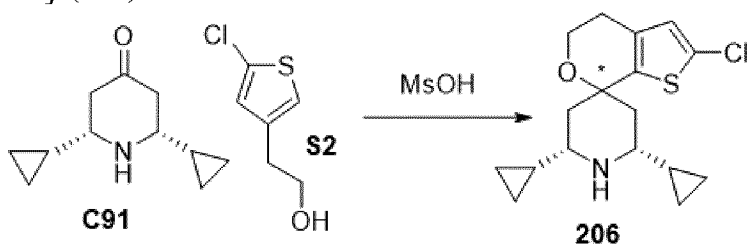
Стадия 5. Синтез (2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (205)

[00332] В раствор 1-[(2R,6S)-2-хлор-4-гидрокси-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C90** (122 мг, 0,3195 ммоль) в MeOH (620 мкл) добавляли 6M NaOH (10 экв.). Нагревали реакционную

смесь до 40°C и перемешивали в течение 5 часов. Гасили реакцию водой и ДХМ. Отделяли органический слой, пропуская через фазовый сепаратор, и концентрировали в вакууме с получением чистого (2R,6S)-2-хлор-2',6'-диметилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **205** (55 мг, 57%). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 6,85 (s, 1H), 4,43 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,96 (dd, J=12,2, 3,7 Гц, 1H), 3,73 (dd, J=12,1, 4,2 Гц, 1H), 3,22-2,92 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,38-1,16 (m, 3H), 1,08 (dd, J=6,5, 4,1 Гц, 6H). ЖХМС m/z 288,06 [M+H]⁺.

Соединение 206

(2R,6S)-2-хлор-2',6'-дициклопропилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**206**)

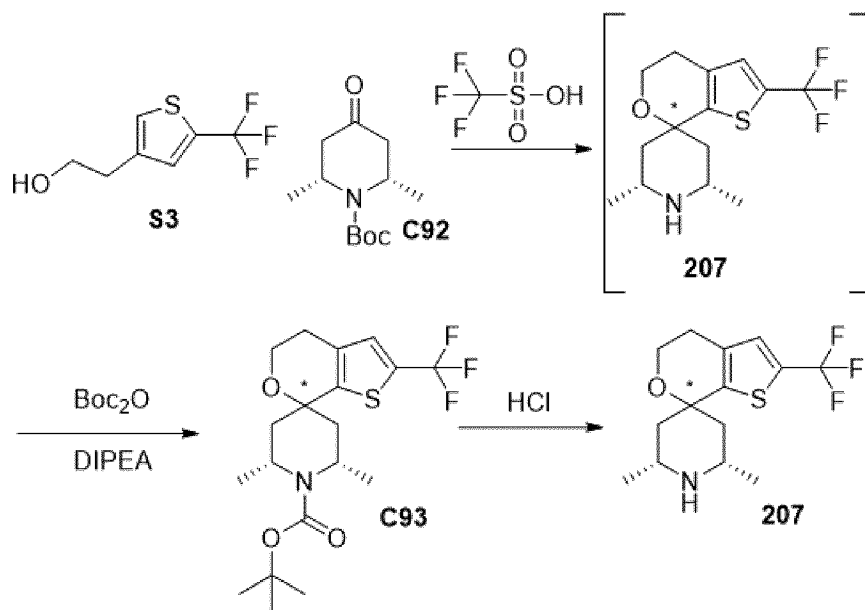


Стадия 1. Синтез (2R,6S)-2-хлор-2',6'-дициклопропилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (**206**)

[00333] В раствор 2,6-дициклопропилпиперидин-4-она **C91** (30 мг, 0,1674 ммоль) в ДХМ (1000 мкл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (25 мкл), затем MsOH (44 мкл, 0,6780 ммоль) и перемешивали смесь при температуре обратной конденсации. Через 5 минут охлаждали смесь, доводили pH водным NaOH (150 мкл, 6 М, 0,9000 ммоль) до pH 14, отделяли органический слой и концентрировали. Очистка на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению смеси цис- и транс-изомеров. Очистка путем СФХ приводила к получению (2R,6S)-2-хлор-2',6'-дициклопропилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **206** (5,6 мг, 10%). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 6,66 (s, 1H), 3,84 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,57 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,06 (ddd, J=11,5, 9,0, 2,4 Гц, 2H), 1,54 (dd, J=13,3, 11,5 Гц, 2H), 0,87-0,69 (m, 2H), 0,62-0,39 (m, 4H), 0,37-0,21 (m, 2H), 0,21-0,04 (m, 2H). ЖХМС m/z 324,02 [M+H]⁺.

Соединение 207

(2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**207**)



Стадия 1. Синтез (2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (207)

[00334] В раствор *трет*-бутил-(2S,6R)-2,6-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата **C92** (300 мг, 1,320 ммоль) и 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (300 мг, 1,483 ммоль) в диоксане (4,5 мл), охлажденный до 0°C, добавляли трифторметансульфокислоту (345 мкл, 3,899 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Через 10 минут наблюдали образование кетала. Перемешивали раствор в течение 6 часов. Разбавляли раствор ДХМ и промывали 2 М Na₂CO₃. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3х), сушили Na₂SO₄, фильтровали и удаляли ДХМ в вакууме с получением неочищенного (2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **207** (400 мг, 71%). ЖХМС m/z 306,06 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (C93)

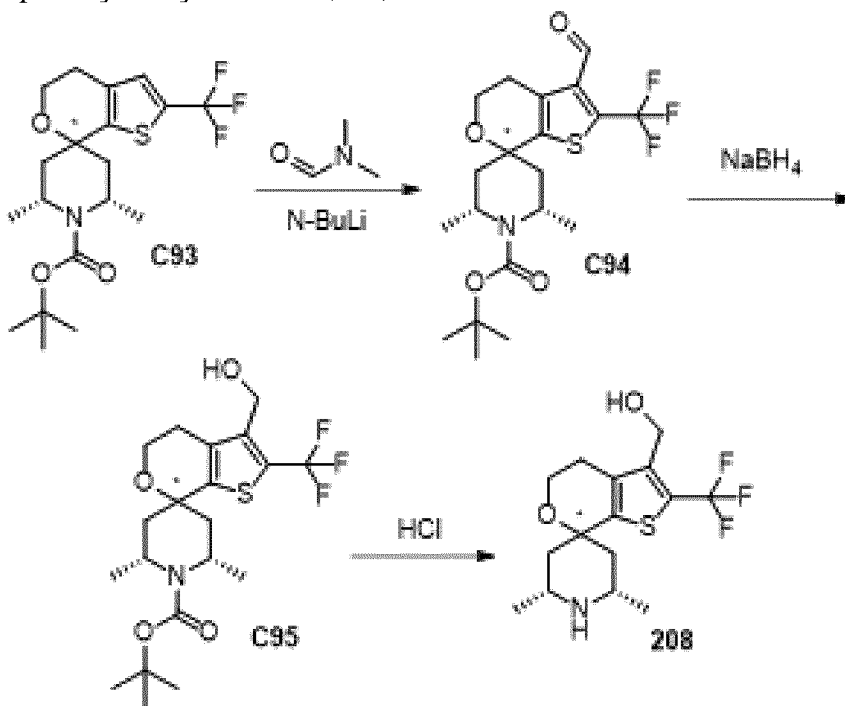
[00335] В раствор (2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **207** (400 мг, 71%) в ДХМ (8 мл) добавляли Вос-ангидрид (1,5 мл, 6,529 ммоль) и DIPEA (670 мкл, 3,847 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение четырех дней, после чего наблюдали полную конверсию. Концентрировали растворитель в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, трет-бутил-(2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C93** (440 мг, 82%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,11 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,47-4,25 (m, 2H), 3,89 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,67 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,43 (ddd, J=15,5, 8,5, 2,3 Гц, 2H), 1,79 (dd, J=14,5, 6,9 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия 3. Синтез (2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (207)

[00336] В раствор трет-бутил-(2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C93** (20 мг, 0,049 ммоль) в диоксане (100 мкл) добавляли HCl (100 мкл, 4 М, 0,4000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали растворитель в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению (2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (трифторацетатная соль) **207** (6,6 мг, 32%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,55 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,16 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,74 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,38-1,84 (m, 4H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 6H). ЖХМС m/z 306,24 [M+H]⁺.

Соединение 208

[(2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-3-ил]метанол (**208**)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2R,6S)-3-формил-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**C94**)

[00337] В раствор трет-бутил-(2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C93** (420 мг, 1,036 ммоль) в ТГФ (6 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли s-BuLi (1 мл, 1,4 М, 1,400 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут, после чего добавляли ДМФА (160 мкл, 2,066 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут и нагревали до комнатной температуры. Гасили реакцию NH₄Cl и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-(2R,6S)-3-формил-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-

дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C94**. ЖХМС m/z 434,32 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2R,6S)-3-(гидроксиметил)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (C95)

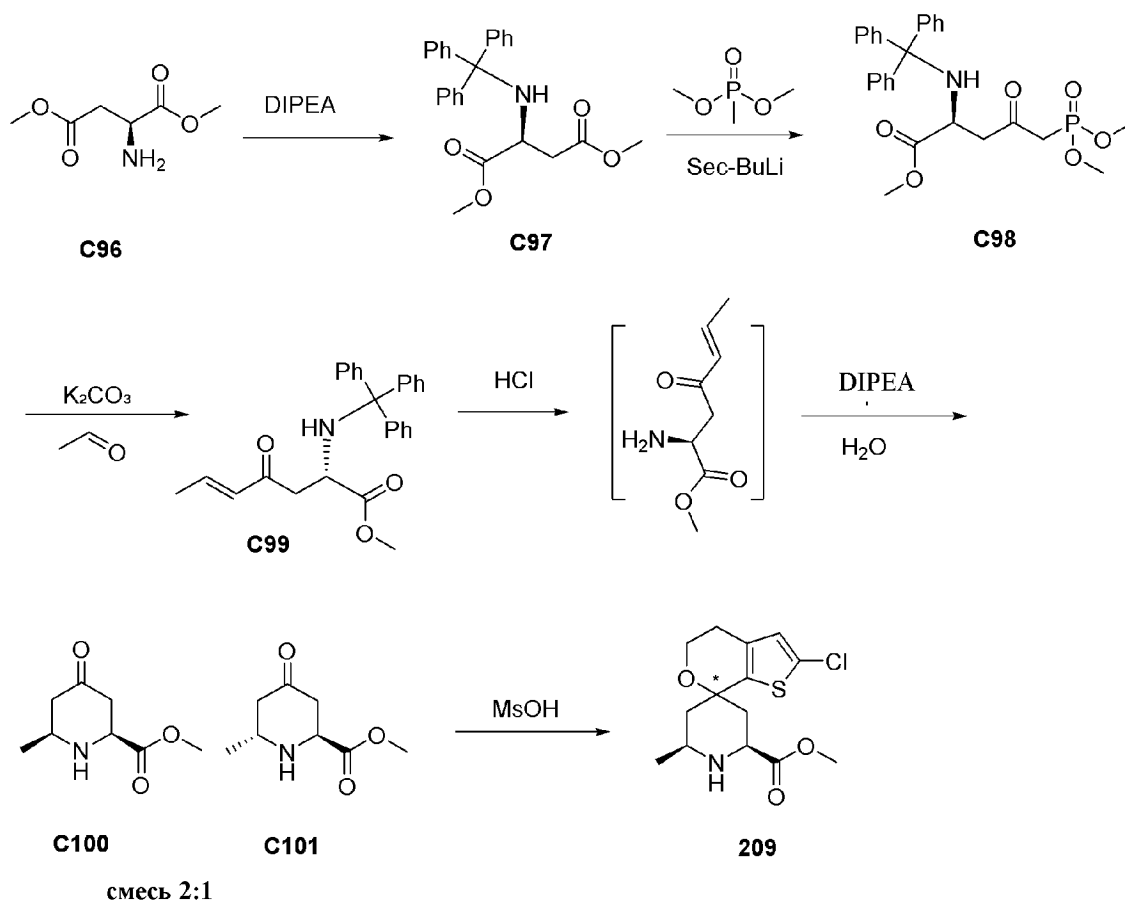
[00338] Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Гасили реакцию водным бикарбонатом натрия и ДХМ. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-(2R,6S)-3-(гидроксиметил)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата **C95**. ЖХМС m/z 436,35 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез (2R,6S)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-3-ил]метанола (208)

[00339] В раствор неочищенного **C95** в диоксане (2 мл) добавляли HCl (2,5 мл, 4 M, 10,00 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Удаляли растворитель в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон)) приводила к получению (2'S,6'R)-2',6'-диметил-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-3-ил]метанола **208** (192 мг, 55%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,66 (d, J=1,4 Гц, 2H), 3,98 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,17 (dtt, J=12,6, 6,3, 3,1 Гц, 2H), 2,75 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,19-1,97 (m, 2H), 1,35 (dd, J=13,5, 11,4 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 6H). ЖХМС m/z 336,08 [M+H]⁺.

Соединение 209

метил-(2'S,6'R,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-карбоксилат (209)



Стадия 1. Синтез диметил-(2S)-2-(третиламино)бутандиоата (C97)

[00340] В смесь диметил-(2S)-2-аминобутандиоата **C96** (гидрохлоридная соль) (2000 мг, 10,12 ммоль) и DIPEA (3,7 мл, 21,24 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли [хлор(дифенил)метил]бензол (3 г, 10,76 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакцию в смеси водой, разделяли фазы и сушили органический слой $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению диметил-(2S)-2-(третиламино)бутандиоата (3,11 г, 75%) **C97**. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,59-7,43 (m, 6H), 7,35-7,24 (m, 6H), 7,24-7,13 (m, 3H), 3,70 (s, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,95 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 2,67 (dd, $J=14,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,53 (dd, $J=14,7, 7,0$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 402,23 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез метил-(2S)-5-диметоксифосфорил-4-оксо-2-(третиламино)пентаноата (C98)

[00341] В смесь [метокси(метил)фосфорил]оксиметана (2 мл, 18,46 ммоль) в ТГФ (90 мл), охлажденную до $-78^\circ C$, по каплям добавляли раствор *втор*-бутиллития (13,5 мл, 1,4 М, 18,90 ммоль). После выдерживания в течение 5 минут при указанной температуре по каплям добавляли раствор диметил-(2S)-2-(третиламино)бутандиоата **C97** (3100 мг, 7,683 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали смесь еще 10 минут, а затем гасили реакцию $AcOH$ (1,3 мл, 22,86 ммоль). Разбавляли смесь водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (100 мл). Удаляли органический слой и последовательно промывали водой (100 мл), соевым

раствором (100 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% $MeOH$ в ДХМ) приводила к получению метил-(2S)-5-диметоксифосфорил-4-оксо-2-(третиламино)пентаноата **C98** (1580 мг, 41%). 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,56-7,42 (m, 6H), 7,30 (t, $J=1,6$ Гц, 3H), 7,28-7,16 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,07 (d, $J=22,6$ Гц, 2H), 2,91 (dd, $J=16,7, 4,6$ Гц, 2H), 2,79 (dd, $J=16,7, 6,9$ Гц, 1H). ЖХМС m/z 494,31 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез метил-(E,2S)-4-оксо-2-(третиламино)гепт-5-еноата (C99)

[00342] В смесь метил-(2S)-5-диметоксифосфорил-4-оксо-2-(третиламино)пентаноата **C98** (553 мг, 1,108 ммоль) в $MeCN$ (30 мл) добавляли карбонат калия (170 мг, 1,230 ммоль), затем ацетальдегид (200 мкл, 3,564 ммоль). Нагревали смесь до $50^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры, концентрировали и повторно разбавляли этилацетатом (50 мл), водой (30 мл) и соевым раствором (10 мл). Отделяли органический слой, промывали соевым раствором (30 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-40% $EtOAc$ в гептане) приводила к получению метил-(E,2S)-4-оксо-2-(третиламино)гепт-5-еноата **C99** (282 мг, 61%). ЖХМС m/z 412,27 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез метил-(2S,6S)-6-метил-4-оксотиперидин-2-карбоксилата (C100) и метил-(2S,6R)-6-метил-4-оксотиперидин-2-карбоксилата (C101)

[00343] В смесь метил-(E,2S)-4-оксо-2-(третиламино)гепт-5-еноата **C99** (187 мг, 0,4203 ммоль) в метаноле (30 мл) при комнатной температуре добавляли хлороводородную кислоту (7500 мкл, 2 M, 15,00 ммоль). Перемешивали смесь в течение 10 минут. Образовывалось промежуточное соединение, метил-(E,2S)-2-амино-4-оксогепт-5-еноат. В смесь добавляли воду (15 мл) и DIPEA (4500 мкл, 25,84 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Разбавляли смесь $EtOAc$ (60 мл), водой (60 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой $EtOAc$ (2×50 мл) и сушили объединенные органические слои $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% $MeOH$ в ДХМ) приводила к получению **C100** и **C101** в виде смеси 2:1 цис-:транс-изомеров (28 мг, 39%).

[00344] **C100** [ДИАСТ-1] 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 3,75 (s, 3H), 3,64 (dd, $J=12,2, 3,5$ Гц, 1H), 2,97 (dq, $J=12,3, 6,2, 2,9$ Гц, 1H), 2,72-2,53 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,08 (ddd, $J=14,2, 11,7, 1,0$ Гц, 1H), 1,24 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 172,0 $[M+H]^+$.

[00345] **C101** [ДИАСТ-2] 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,06 (dd, $J=6,6, 3,7$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,32-3,15 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,08 (ddd, $J=14,2, 11,7, 1,0$ Гц, 1H), 1,17 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 172,0 $[M+H]^+$.

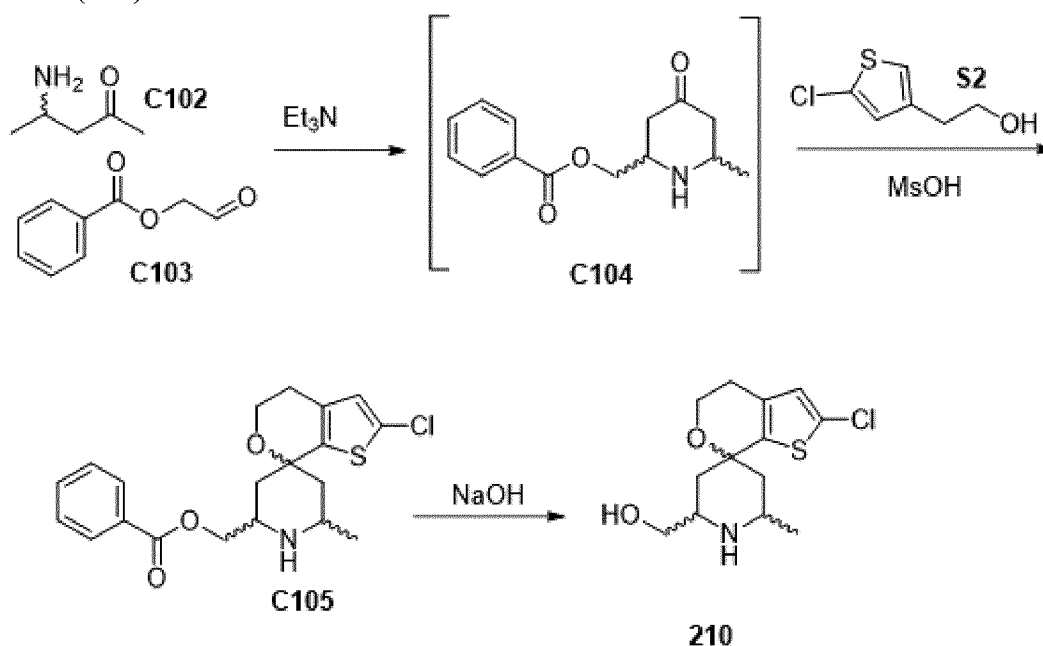
Стадия 5. Синтез метил-(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилстиро[4,5-дигидротииено[2,3-с]тиран-7,4'-типеридин]-2'-карбоксилата (209)

[00346] В смесь **C100** и **C101** (28 мг, 0,1636 ммоль) (2:1 цис-:транс-) в ДХМ (1000 мкл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (25 мкл, 0,2021 ммоль), затем $MsOH$ (50 мкл, 0,7705 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 5 минут. Охлаждали смесь и доводили pH водным $NaOH$ (150 мкл, 6 M, 0,90 ммоль) до pH 14,

отделяли органический слой и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению метил-(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-карбоксилата **209** (24 мг, 68%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,57 (s, 1H), 3,92 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,84 (dd, J=11,9, 2,8 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,12 (dtd, J=12,7, 6,4, 2,6 Гц, 1H), 2,69-2,51 (m, 2H), 2,40 (dt, J=13,7, 2,7 Гц, 1H), 1,98 (dt, J=13,7, 2,6 Гц, 1H), 1,62 (dd, J=13,6, 11,9 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 316,01 [M+H]⁺. Неосновной 2,6-транс-изомер удаляли во время выделения.

Соединение 210

(2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил)метанол (**210**)



Стадия 1. Синтез [(2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил)метил-бензоата (C105)

[00347] В раствор 4-аминопентан-2-она **C102** (50 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли Et₃N (51 мкл, 0,3659 ммоль), затем 2-оксоэтилбензоат **C103** (65 мг, 0,396 ммоль), L-пролин (9 мг, 0,07817 ммоль) и MgSO₄ (45 мг, 0,3739 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали смесь, концентрировали и гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), и экстрагировали ДХМ (75 мл). Использовали дополнительное количество ДХМ (4×50 мл) для промывки водного слоя, а затем сушили объединенные органические слои MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения ((6-метил-4-оксопиперидин-2-ил)метил-бензоат) **C104**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00348] В смесь **C104**, полученную на первой стадии, добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (50 мкл, 0,4043 ммоль), MsOH (100 мкл, 1,541 ммоль) и ДХМ (1 мл). Перемешивали смесь при 40°C в течение ночи. Доводили pH смеси примерно до pH 10, а

затем разделяли смесь на фазы. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению [(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]метил-бензоата **C105** (12 мг, 7%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,15-7,94 (m, 2H), 7,60 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Гц, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,37 (dd, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 4,18 (dd, J=10,9, 8,0 Гц, 1H), 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,61-3,44 (m, 1H), 3,21 (ddd, J=11,4, 6,3, 2,4 Гц, 1H), 2,62 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,09 (td, J=13,3, 2,5 Гц, 2H), 1,57-1,34 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 392,02 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез (2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил)метанола (210)

[00349] В смесь **C105** (10 мг, 0,02552 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли NaOH (100 мкл, 2 М, 0,2000 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение пяти минут. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 5 mM HCl) приводила к получению (2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил)метанола (гидрохлоридная соль) **210** (5,5 мг, 66%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,90 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,66 (dd, J=11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,58 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,15 (t, J=14,4 Гц, 3H), 1,78 (q, J=12,8 Гц, 2H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 288,14 [M+H]⁺.

Получение S47

(2S,6S)-2-циклопропил-6-метилпиперидин-4-он (S47)

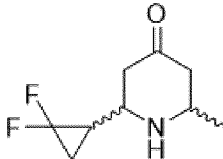

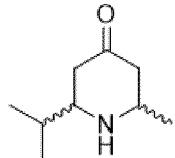

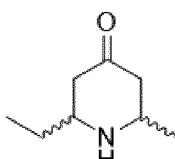



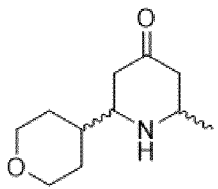
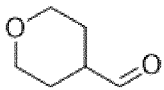
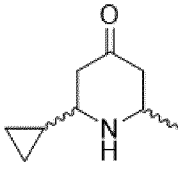

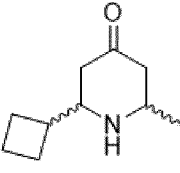

[00350] В смесь (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** (150 мг, 1,090 ммоль) в Et₃N (153 мкл, 1,098 ммоль) и EtOH (9 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (90 мкл, 1,204 ммоль), L-пролин (25 мг, 0,2171 ммоль) и MgSO₄ (130 мг, 1,080 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали смесь, концентрировали и разбавляли насыщенным водным бикарбонатом (3 мл), разбавляли водой (7 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (5 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению (2S,6S)-2-циклопропил-6-метилпиперидин-4-она **S47** (65 мг, 39%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 2,79 (dq, J=12,2, 6,1, 3,0 Гц, 1H), 2,35 (ddd, J=14,0, 3,1, 2,1 Гц, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,02 (ddd, J=14,0, 11,6, 1,1 Гц, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,12 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,78 (qt, J=8,2, 4,9 Гц, 1H), 0,59-0,27 (m, 2H), 0,23 -0,03 (m, 2H). ЖХМС m/z 154,05 [M+1]⁺.

Получение промежуточных соединений S48-S53

[00351] Промежуточные соединения **S48-S53** получали за одну стадию из промежуточного соединения **S25** или **S24** с использованием соответствующего альдегида способом, описанным для промежуточного соединения **S47**. Альдегиды получали способами, описанными выше, или из коммерческих источников. В указанном способе наблюдали частичное стереохимическое загрязнение энантимерно чистого исходного вещества (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25**, в результате чего получали неразделенные смеси стереоизомеров, в которых основным изомером являлся цис-продукт. Любые модификации способов указаны в таблице 9 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 9. Способ получения, структура и физико-химические данные промежуточных соединений S48-S53

<i>Продукт</i>	<i>Альдегидный реагент и амин</i>	<i>Способ</i>	<i>¹H ЯМР</i>
S48 	S25 ; 	<i>Получение</i> S47 ^{1,2}	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 3,03-2,85 (m, 1H), 2,73-2,51 (m, 1H), 2,53-2,37 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,49 (ttt, J=12,1, 8,0, 4,2 Гц, 1H), 1,22 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,18-1,03 (m, 1H). ЖХМС m/z 190,09 [M+H] ⁺ .
S49 	S24 ; 	<i>Получение</i> S47 ^{1,2,3}	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 2,92 (dq, J=12,3, 6,2, 2,9 Гц, 1H), 2,61 (ddd, J=11,8, 6,0, 2,8 Гц, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,69 (dq, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 1,20 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,94 (dd, J=9,2, 6,8 Гц, 6H).
S50 	S24 ; 	<i>Получение</i> S47 ^{1,2,3}	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 2,98 (dq, J=12,2, 6,2, 2,9 Гц, 1H), 2,77 (ddt, J=12,5, 6,4, 3,3 Гц, 1H), 2,36 (ddt, J=14,4, 9,9, 2,4 Гц, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,69-1,41 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,5 Гц, 3H).
S51	S24 ; 	<i>Получение</i> S47 ^{1,2,3}	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 4,08-3,85 (m, 2H), 3,35 (td, J=11,8, 2,2

			Гц, 2H), 2,92 (dqд, J=12,2, 6,2, 2,8 Гц, 1H), 2,65 (ddd, J=11,9, 6,3, 2,8 Гц, 1H), 2,35 (ddt, J=14,4, 11,6, 2,4 Гц, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,2 Гц, 3H).
S52 	S24; 	<i>Получение</i> S47 ^{1,2,3}	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 2,89 (dqд, J=12,2, 6,1, 3,0 Гц, 1H), 2,45 (ddd, J=14,0, 3,1, 2,2 Гц, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,13 (ddd, J=13,9, 11,6, 1,0 Гц, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,89 (qt, J=8,3, 5,0 Гц, 1H), 0,61-0,46 (m, 2H), 0,20 (qq, J=8,0, 3,9, 3,4 Гц, 2H).
S53 	S24; 	<i>Получение</i> S47 ^{4,5}	¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 2,94 (dqд, J=12,3, 6,1, 2,7 Гц, 1H), 2,75 (ddd, J=11,7, 8,8, 2,7 Гц, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,37-2,23 (m, 3H), 2,07 (ddd, J=13,8, 11,3, 7,9 Гц, 2H), 2,01-1,83 (m, 3H), 1,83-1,61 (m, 3H), 1,19 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 167,95 [M+H] ⁺ .

1. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи.

2. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ) приводила к получению продукта.

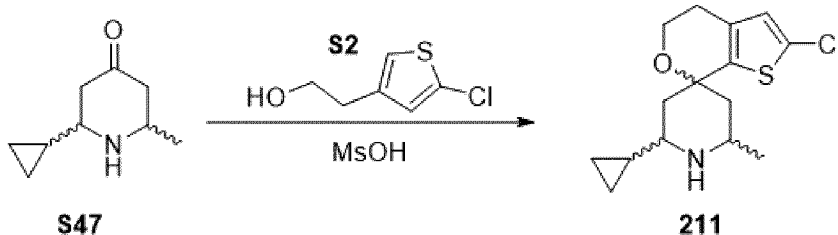
3. После завершения концентрировали смеси, повторно разбавляли ДХМ и фильтровали.

4. После завершения выливали смесь в насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл) и разбавляли водой (3 мл) и этилацетатом (30 мл).

5. Не очищали реакционную смесь, переносили на следующую стадию.

Соединение 211

(2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилтиро[4,5-дигидротieno[2,3-c]тиран-7,4'-типеридин] (211)

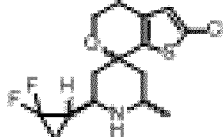
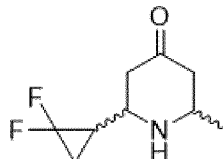


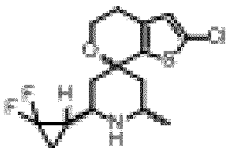
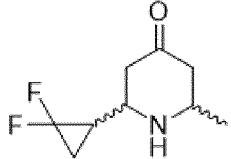
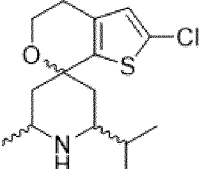
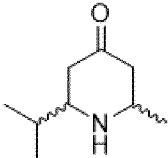
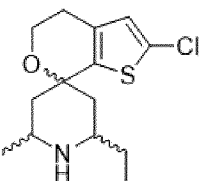
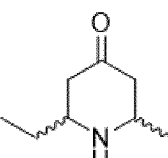
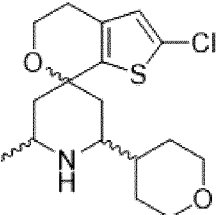
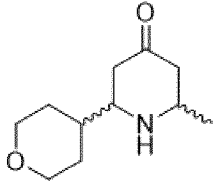
[00352] В смесь (2S,6S)-2-циклопропил-6-метилпиперидин-4-она **S47** (65 мг, 0,4242 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол (75 мкл), затем MsOH (130 мкл, 2,003 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 40 минут. Охлаждали смесь, доводили pH при помощи NaOH (500 мкл, 6 М, 3,000 ммоль) до pH 14, отделяли органический слой и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению свободного основания. Повторно разбавляли свободное основание диэтиловым эфиром и HCl (100 мкл, 4 М в диоксане, 0,4000 ммоль), после чего осаждалось белое твердое вещество. Концентрировали смесь с получением (2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **211** (гидрохлоридная соль) (15,2 мг, 11%). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 6,74 (s, 1H), 3,92 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,65-3,51 (m, 1H), 2,75 (ddd, J=12,6, 9,8, 3,0 Гц, 1H), 2,63 (dd, J=6,1, 4,9 Гц, 2H), 2,35 (ddt, J=23,2, 14,7, 2,8 Гц, 2H), 1,85 (dd, J=14,6, 12,3 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=14,6, 12,2 Гц, 1H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (ddt, J=13,1, 9,5, 4,2 Гц, 1H), 0,81-0,64 (m, 2H), 0,64-0,53 (m, 1H), 0,44-0,26 (m, 1H). ЖХМС m/z 298,05 [M+H]⁺.

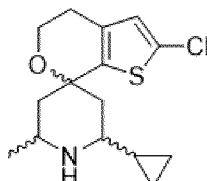
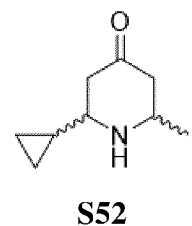
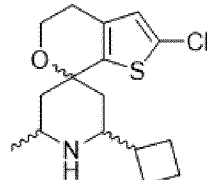
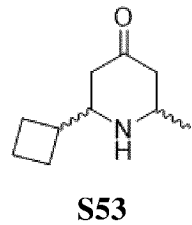
Соединения 212-218

[00353] Соединения **212-218** (см. таблицу 10) получали за одну стадию по реакции окса-Пикте-Шпенглера с использованием выделенного пиперидона (см. таблицу 9) и **S2**, как описано для соединения **211**. Тиофенэтанол и пиперидоны получали способами, описанными выше, или из коммерческих источников. Как было описано выше для получения промежуточных пиперидинов, наблюдали частичное стереохимическое загрязнение энантиомерно чистого исходного вещества (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25**, в результате чего получали неразделенные смеси стереоизомеров, в которых основным изомером являлся цис-продукт. Любые модификации способов указаны в таблице 10 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 10. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 212-218.

Продукт	Пиперидон	Способ	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺
Соединение 212 	 S48	Соединение 211 ^{1,2,3}	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,00 (d, J=23,3 Гц, 2H), 3,90 (d, J=4,6 Гц, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,57 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,24 (d, J=15,6 Гц, 2H), 1,94 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,75 (d, J=13,3 Гц, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,27 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 334,15 [M+H] ⁺ .

<p>Соединение 213</p> 	 <p>S48</p>	<p><i>Соединение 211</i>^{1,2,3}</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,08 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,76 (dd, J=28,8, 15,3 Гц, 4H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 333,96 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 214</p> 	 <p>S49</p>	<p><i>Соединение 211</i>⁴</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6,58 (s, 1H), 3,91 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,10 (dddd, J=12,6, 8,9, 6,4, 2,5 Гц, 1H), 2,71 (ddd, J=11,5, 6,8, 2,4 Гц, 1H), 2,60 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,10 (dt, J=13,5, 2,5 Гц, 1H), 2,02 (dt, J=13,6, 2,6 Гц, 1H), 1,58 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 2H), 1,31 (ddd, J=13,5, 11,4, 4,3 Гц, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,94 (dd, J=12,7, 6,7 Гц, 6H). ЖХМС m/z 300,08 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 215</p> 	 <p>S50</p>	<p><i>Соединение 211</i>⁴</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6,58 (s, 1H), 3,92 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,16 (dt, J=9,4, 3,6 Гц, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,61 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,41-1,26 (m, 3H), 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 286,04 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 216</p> 	 <p>S51</p>	<p><i>Соединение 211</i>⁴</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6,56 (s, 1H), 4,07-3,92 (m, 2H), 3,89 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,35 (tt, J=11,7, 2,6 Гц, 2H), 3,07 (dtd, J=12,6, 6,3, 2,4 Гц, 1H), 2,76 (ddd, J=11,5, 6,9, 2,4 Гц, 1H), 2,58 (td,</p>

			J=5,4, 1,3 Гц, 2H), 2,06 (ddt, J=20,3, 13,5, 2,5 Гц, 2H), 1,69 (dt, J=12,4, 2,6 Гц, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,52-1,29 (m, 4H), 1,26 (dd, J=10,2, 3,1 Гц, 1H), 1,08 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 342,06 [M+H] ⁺ .
<p>Соединение 217</p> 	 <p>S52</p>	<p><i>Соединение 211⁴</i></p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6,56 (s, 1H), 3,87 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,03 (dtd, J=12,5, 6,3, 2,5 Гц, 1H), 2,58 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,98 (dt, J=13,7, 2,5 Гц, 1H), 1,54 (dd, J=13,3, 11,1 Гц, 1H), 1,37 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,10 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,77 (ddq, J=13,2, 8,5, 4,8 Гц, 1H), 0,55-0,36 (m, 2H), 0,26-0,04 (m, 2H). ЖХМС m/z 298,1 [M+H]⁺.</p>
<p>Соединение 218</p> 	 <p>S53</p>	<p><i>Соединение 211^{4,5}</i></p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6,56 (s, 1H), 3,91 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,08 (q, J=4,9, 4,2 Гц, 1H), 2,96-2,75 (m, 1H), 2,59 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,28-2,04 (m, 2H), 2,08-1,81 (m, 4H), 1,74 (dq, J=16,8, 8,3, 7,8 Гц, 3H), 1,42-1,23 (m, 2H), 1,16 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 312,05 [M+H]⁺.</p>

1. Доводили pH реакционной смеси насыщенным водным бикарбонатом натрия, отделяли органический слой и удаляли растворитель в вакууме.

2. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 5 mM HCl) приводила к получению продукта.

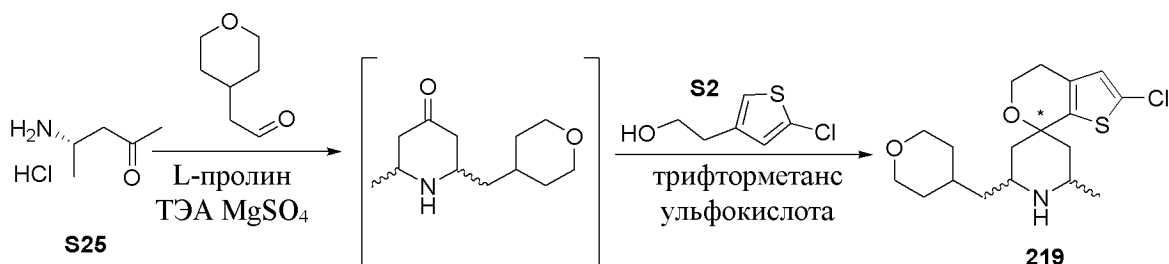
3. Соединения 212 и 213 разделяли во время очистки.

4. Соль соединения с HCl после проведения колоночной хроматографии не образовывалась

5. Проводили взаимодействие в течение 5 минут

Соединение 219

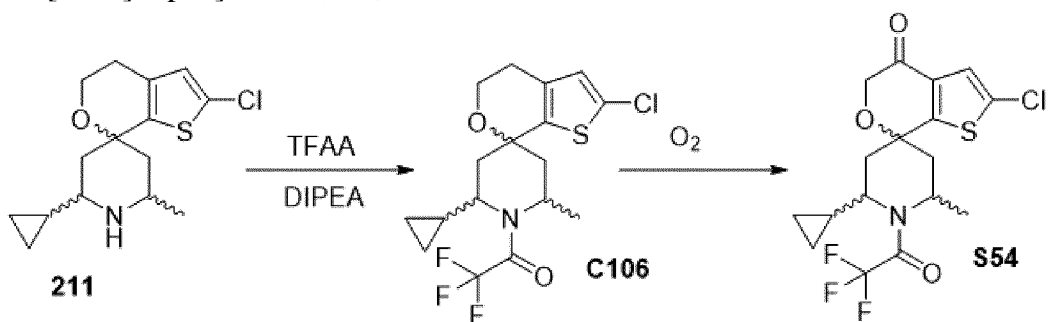
(2S,6R)-2-хлор-2'-метил-6'-(тетрагидропиран-4-илметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**219**)



[00354] В пробирку с 2-тетрагидропиран-4-илацетальдегидом (23,99 мг, 0,1872 ммоль), $MgSO_4$ (35 мг, 0,2908 ммоль) и L-пролином (5 мг, 0,04343 ммоль) добавляли раствор (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S28** (28 мг, 0,1872 ммоль) в EtOH (1 мл). В каждую пробирку добавляли триэтиламин (30 мкл, 0,2152 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение выходных. Упаривали реакционную смесь в токе азота. Добавляли раствор 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола (25 мкл, 0,2075 ммоль) в диоксане (750 мкл). Добавляли раствор трифторметансульфонокислоты (100 мкл, 1,130 ммоль) в диоксане (750 мкл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Гасили реакцию NaOH (2,0 мл, 2 М, 4,000 ммоль) и ДХМ (1,5 мл) и перемешивали полученные двухфазные смеси в течение нескольких минут. Пропускали смесь через пластину с 25 мкм полипропиленовыми фильтрами, выделяли полученные слои в ДХМ и упаривали. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H_2O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению (2S,6R)-2-хлор-2'-метил-6'-(тетрагидропиран-4-илметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (трифторацетатная соль) **219** (22,8 мг, 32%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,90 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,81 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 3,55-3,20 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,24 (t, $J=14,0$ Гц, 2H), 1,76-1,38 (m, 7H), 1,23 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,28-1,03 (m, 2H). ЖХМС m/z 356,23 $[M+H]^+$.

Получение S54

(2S,6S)-2'-хлор-2-циклопропил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он (**S54**)



Стадия 1. Синтез 1-[(2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-

дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C106)

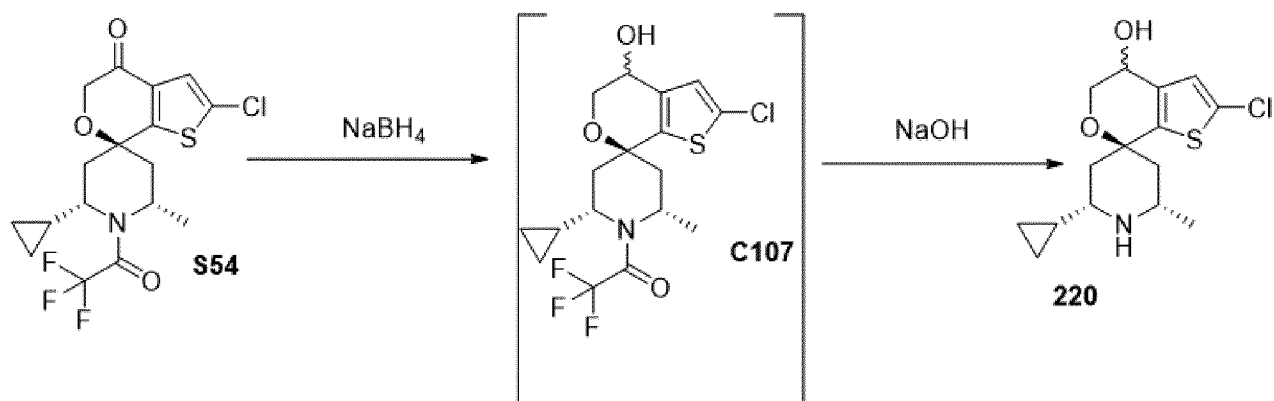
[00355] В смесь (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **211** (гидрохлоридная соль) (30 мг, 0,08974 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль), затем ангидрид трифторуксусной кислоты (15 мкл, 0,1079 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Гасили реакцию в смеси 1 н. HCl, разделяли и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению 1-[(2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C106** (31 мг, 87%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,59 (s, 1H), 4,60-3,95 (m, 1H), 3,82 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,25 (s, 1H), 2,57 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,50 (dd, J=16,1, 8,1 Гц, 2H), 2,07 (d, J=15,1 Гц, 2H), 1,62-1,19 (m, 3H), 1,18-0,85 (m, 1H), 0,86-0,38 (m, 3H), 0,32 (dq, J=9,2, 4,7 Гц, 1H). ЖХМС m/z 394,04 [M+H]⁺. Продукт представлял собой смесь двух ротамеров согласно ЯМР.

Стадия 2. Синтез (2S,6S)-2'-хлор-2-циклопропил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (S54)

[00356] В смесь 1-[(2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C106** (30 мг, 0,07617 ммоль) в ацетонитриле (500 мкл) добавляли N-гидроксифталиimid (8 мг, 0,04904 ммоль) и тетрагидрат диацетата кобальта (II) (2 мг, 0,008029 ммоль). Трижды вакуумировали смесь и продували кислородом из баллона. Нагревали смесь до 45°C и перемешивали. Через 6 часов охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Трижды продували смесь в вакууме азотом, а затем разбавляли МТБЭ (3 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (3 мл). Разделяли слои и промывали органический слой водой (2×2 мл) и солевым раствором (20 мл). Сушили органический слой Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) приводила к получению (2S,6S)-2'-хлор-2-циклопропил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (13 мг, 41%) **S54**. ЖХМС m/z 408,0 [M+H]⁺.

Соединение 220

(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол) (226)



Стадия 1. Синтез 1-[(2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-4-гидрокси-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C107)

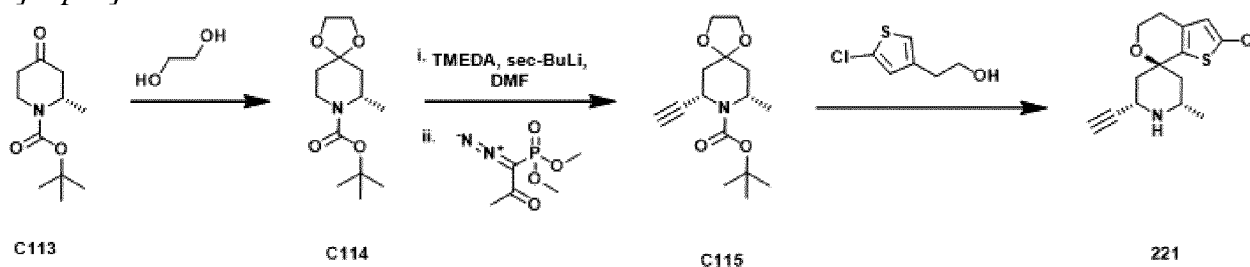
[00357] В раствор (2S,6S)-2'-хлор-2-циклопропил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S54** в MeOH (0,5 мл) добавляли NaBH₄ (1 мг, 0,02643 ммоль). Через 1 час разбавляли смесь МТБЭ (5 мл), промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали с получением неочищенного 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-4-гидрокси-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C107**.

Стадия 2. Синтез (2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (220)

[00358] Разбавляли неочищенный 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-4-гидрокси-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон **C107** при помощи NaOH (500 мкл, 6 М, 3,000 ммоль), затем MeOH (0,5 мл) и перемешивали смесь при 50°C. Через 40 минут охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (5 мл) и доводили pH до pH 10 насыщенным водным хлоридом аммония. Отделяли органическую фазу, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH в ДХМ) приводила к получению (2S,6S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **220** (6 мг, 24%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,60 (s, 1H), 4,20 (q, J=3,1 Гц, 1H), 3,74 (dd, J=12,3, 2,9 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=12,3, 2,8 Гц, 1H), 3,01-2,71 (m, 1H), 2,12-1,70 (m, 4H), 1,46 (t, J=12,2 Гц, 1H), 1,37-1,19 (m, 1H), 1,19-1,02 (m, 1H), 0,92 (dd, J=6,3, 3,4 Гц, 3H), 0,61 (t, J=10,9 Гц, 1H), 0,28 (dt, J=9,9, 6,2 Гц, 2H), -0,08 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 2H). ЖХМС m/z 314,07 [M+H]⁺.

Соединение 221

(2S,4S,6S)-2'-хлор-2-этинил-6-метил-4',5'-дигидростиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(S)-7-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата

[00359] В раствор трет-бутил-(2S)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата **C113** (40 г, 183,80 ммоль) в толуоле (1000 мл) добавляли этиленгликоль (22,916 г, 21 мл, 361,82 ммоль) и PPTS (7,5 г, 29,248 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение 72 часов с использованием насадки Дина-Старка. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄

и концентрировали. Очистка путем колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% EtOAc:гептан) приводила к получению трет-бутил-(7S)-7-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата **C114** (35 г, 67%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,49-4,44 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 5H), 3,12-3,02 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,23 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), ЖХМС m/z 258,31 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(7S,9S)-7-этинил-9-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C115)

[00360] **i.** В раствор трет-бутил-(S)-7-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата **C114** (14 г, 53,862 ммоль) в диэтиловом эфире (210 мл) добавляли ТМЭДА (7,5460 г, 10 мл, 63,638 ммоль) при комнатной температуре. Охлаждали реакционную смесь до -78°C , а затем медленно добавляли втор-бутиллитий (60 мл, 1,4 М, 84,000 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 2 часов. Медленно добавляли ДМФА (7,8635 г, 8,5 мл, 105,43 ммоль), поддерживая температуру -78°C , и перемешивали в течение 1 часа. Затем нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Гасили реакцию в смеси насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Концентрировали объединенные органические слои. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc:гептан) приводила к получению неочищенного трет-бутил-(9S)-7-формил-9-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (20 г, 65%) в виде бледно-желтой жидкости. Промежуточное соединение не ионизировалось в анализе ЖХМС, и вещество представляло собой смесь диастереомеров, что наблюдали на спектре ^1H ЯМР, таким образом, использовали неочищенный продукт на следующей стадии.

[00361] **ii.** К неочищенному продукту предыдущей стадии, растворенному в MeOH (300 мл), добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (17 г, 75,217 ммоль) и K_2CO_3 (15 г, 106,36 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Фильтровали реакционную смесь и промывали EtOAc (50 мл). Концентрировали фильтрат. Очистка путем колоночной хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc:гептан) приводила к получению отдельного стереоизомера трет-бутил-(7S,9S)-7-этинил-9-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата **C115** (9,4 г, 59%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,032-5,014 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,11-3,10 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), ЖХМС m/z 282,35 $[\text{M}+1]^+$

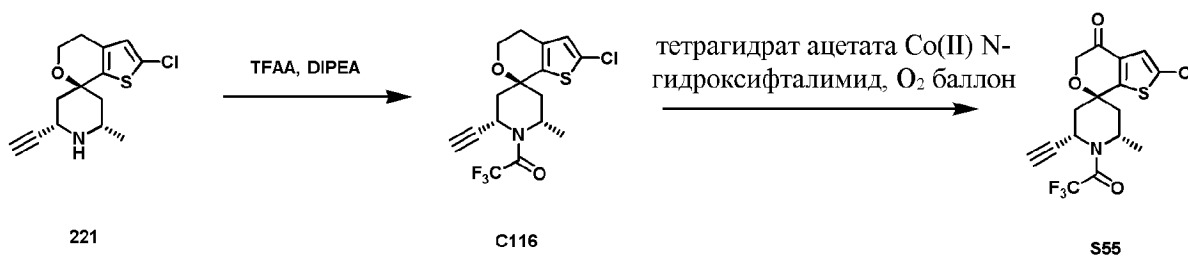
Стадия 3. Синтез (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-7,4'-пиперидина] (221)

[00362] В смесь трет-бутил-(7S,9S)-7-этинил-9-метил-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата **C115** (25 мг, 0,08886 ммоль) и 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола (20 мкл, 0,1986 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли MsOH (40 мкл, 0,6164 ммоль). Нагревали смесь до 40°C в течение 2 часов. Оставляли смесь охлаждаться до комнатной температуры, а затем доводили pH насыщенным водным бикарбонатом и 1 н. водным NaOH до pH 11. Добавляли дополнительное количество ДХМ (2 мл), отделяли

органический слой и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH:ДХМ) приводила к получению (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **221** (14 мг, 50%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 6,67 (s, 1H), 3,90 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,84 (dt, J=11,8, 2,6 Гц, 1H), 3,05 (dq, J=13,0, 6,4, 2,6 Гц, 1H), 2,68 (d, J=2,3 Гц, 1H), 2,59 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,20 (dt, J=13,8, 2,7 Гц, 1H), 1,97 (dt, J=13,8, 2,6 Гц, 1H), 1,71 (dd, J=13,8, 11,8 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,8, 11,5 Гц, 1H), 1,07 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 282,09 [M+1]⁺. В анализе ЯЭО-ЯМР подтверждали 2,4-транс-2,6-цис-стереохимию.

Получение S55

(2S,4S,6S)-2'-хлор-2'-этинил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'(5'H)-он



Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C116)

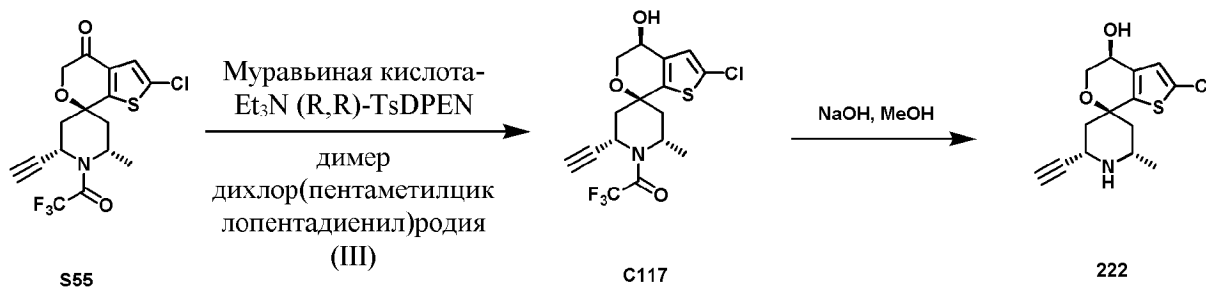
[00363] Охлаждали раствор (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **221** (6,91 г, 24,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) до 0°C. Добавляли DIPEA (8,5 мл, 48,80 ммоль), затем ТФУКА (4,3 мл, 30,93 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 минуты. Гасили реакцию в смеси при помощи 1 н. HCl (50 мл) и отделяли органический слой. Промывали органический слой 1 н. водной HCl (50 мл), сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-5% EtOAc:гептан) приводила к получению неочищенного продукта в виде кристаллического бело-розового твердого вещества. Суспендировали полученное вещество в ТБМЭ (28 мл) и перемешивали при температуре обратной конденсации, в результате чего твердое вещество полностью растворялось. Охлаждали раствор до 0°C и перемешивали в течение 15 минут. Отфильтровывали полученное твердое вещество и промывали холодным ТБМЭ. Концентрировали полученный маточный раствор и еще два раза проводили способ перекристаллизации с получением трех партий белого твердого вещества. Концентрировали объединенные партии с получением 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C116** (7,42 г, 80%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,60 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,40 (p, J=7,4, 6,9 Гц, 1H), 3,83 (td, J=5,6, 2,2 Гц, 2H), 2,68-2,52 (m, 4H), 2,37 (dt, J=23,7, 14,2 Гц, 3H), 1,51 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 378,07 [M+1]⁺

Стадия 2. Синтез 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (S55)

[00364] В раствор 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **S116** (5,0 г, 13,18 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли N-гидроксифталиимид (3,0 г, 18,39 ммоль) и тетрагидрат ацетата кобальта (II) (330 мг, 1,325 ммоль). Шесть раз вакуумировали смесь и продували кислородом из баллона, и через пробку присоединяли баллон с кислородом для поддержания атмосферы кислорода. Нагревали смесь до 55°C и перемешивали в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры, затем трижды продували азотом в вакууме и разбавляли МТБЭ (200 мл) и насыщенным бикарбонатом (100 мл). Разделяли слои и промывали органический слой насыщенным бикарбонатом (4×100 мл). Добавляли солевой раствор (100 мл) и разделяли слои. Сушили органический слой MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% EtOAc:гептан) приводила к получению (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-этинил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S55** (2,67 г, 52%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,19 (s, 1H), 5,26 (d, J=21,5 Гц, 1H), 4,38 (tt, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 4,26 (t, J=1,2 Гц, 2H), 2,77 (dd, J=15,2, 8,3 Гц, 1H), 2,65-2,45 (m, 3H), 2,43-2,27 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Соединение 222

(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (**222**)



Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4-гидрокси-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (**C117**)

[00365] В раствор N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (80 мг, 0,2183 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли димер дихлор(пентаметилциклопентадиенил)родия (III) (65 мг, 0,1035 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли комплекс 5:2 муравьиная кислота-триэтиламин (3 мл, 7,144 ммоль). Через 5 минут охлаждали смесь до 0°C и добавляли (2S,4S,6S)-2'-хлор-2-этинил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он **S55** (2670 мг, 6,809 ммоль) в MeCN (70 мл). Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Разбавляли смесь этилацетатом (20 мл), а затем промывали 1 н. HCl (20 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Сушили органический слой

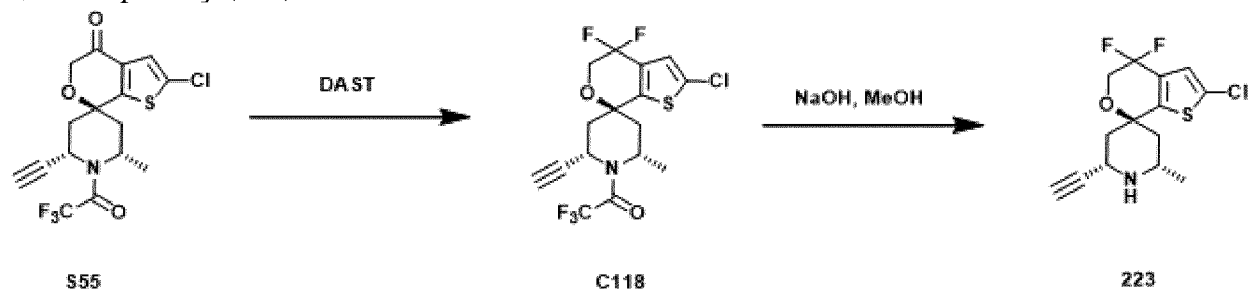
MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-40% EtOAc:гептан) приводила к получению 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4-гидрокси-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C117** (2,27 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,85 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,48 (t, J=9,2 Гц, 2H), 3,86 (qd, J=12,5, 3,1 Гц, 2H), 2,75-2,46 (m, 3H), 2,37 (dd, J=14,6, 6,8 Гц, 1H), 2,20 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2,01 (d, J=9,1 Гц, 1H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 394,13 [M+1]⁺

Стадия 2. Синтез (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (222)

[00366] В раствор 1-[(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4-гидрокси-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C117** (1,5 г, 3,809 ммоль) в MeOH (7,5 мл) добавляли NaOH (4 мл, 6 М, 24,00 ммоль). Перемешивали смесь в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем фильтровали и промывали дополнительным количеством воды, и концентрировали с получением (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **222** (1,07 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,84 (s, 1H), 4,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,04-3,80 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (dd, J=11,4, 5,7 Гц, 1H), 2,35 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,05 (d, J=9,3 Гц, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,45 (dd, J=13,4, 11,3 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 298,07 [M+1]⁺.

Соединение 223

(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4,4-дифтор-6'-метилспиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (223)



Стадия 1. Синтез 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4,4-дифтор-6'-метилспиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C118)

[00367] Нагревали смесь (2S,4S,6S)-2'-хлор-2'-этинил-6-метил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S55** (1690 мг, 4,314 ммоль) в DAST (5 мл, 37,84 ммоль) до 40°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли еще одну порцию DAST (5 мл, 37,84 ммоль) и нагревали реакцию смесь до 40°C в течение 36 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и по каплям добавляли в перемешиваемый насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл), выдерживаемый при 0°C. Разбавляли смесь ДХМ (25 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (25 мл) и сушили объединенные органические слои MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле

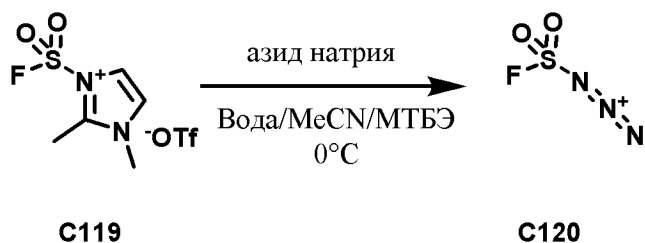
(градиент: 0-40% EtOAc:гептан) приводила к получению 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4,4-дифтор-6'-метилспиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C118** (1,34 г, 73%) в виде оранжевого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,99 (s, 1H), 5,29 (d, J=44,5 Гц, 1H), 4,41 (q, J=7,7 Гц, 1H), 3,99 (t, J=10,0 Гц, 2H), 2,70 (dd, J=15,2, 8,3 Гц, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,50 (t, J=8,4 Гц, 2H), 2,32 (d, J=15,3 Гц, 1H), 1,53 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 414,07 [M+1]⁺

Стадия 2. Синтез (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4,4-дифтор-6'-метилспиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (223)

[00368] В смесь 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4,4-дифтор-6'-метилспиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C118** (1,36 г, 3,287 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли NaOH (2,5 мл, 6 М, 15,00 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли ТБМЭ (30 мл) и водой (30 мл). Промывали органический слой солевым раствором (50 мл) и сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH:ДХМ) приводила к получению (2'S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-4,4-дифтор-6'-метилспиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **223** (970 мг, 84%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,07 (s, 1H), 4,10 (t, J=10,4 Гц, 2H), 3,85 (dd, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,30 (dt, J=13,8, 2,9 Гц, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,76 (dd, J=13,7, 11,8 Гц, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 317,99 [M+1]⁺

Получение C120

N-дiazосульфамоилфторид



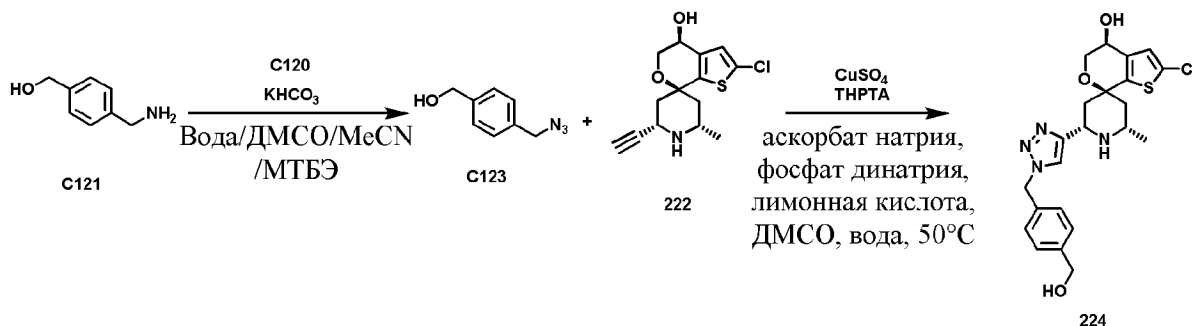
Синтез *N*-дiazосульфамоилфторида (C120)

[00369] В смесь NaN₃ (1,95 г, 30,00 ммоль) в воде (60 мл), охлажденную до 0°C, добавляли МТБЭ (60 мл), затем раствор 2,3-диметилимидазол-3-ий-1-сульфонилфторида (трифторметансульфонат) (11,8 г, 35,95 ммоль) **C119** в MeCN (3 мл). После интенсивного перемешивания в течение 10 минут оставляли слои разделяться на 30 минут и удаляли органический слой, пропускали через фазовый сепаратор и помещали в коническую колбу и отстаивали в течение ночи. После этого пипеткой удаляли красный раствор, образовавшийся на дне колбы, и разбавляли органический слой ДМСО (60 мл). Наблюдали двухфазную смесь. Добавляли ацетонитрил (примерно 25 мл) до получения однородной смеси. Общий конечный объем составлял примерно 150 мл. Использовали полученную реакционную смесь для последующего получения азидов без проведения очистки или описательного анализа. По оценкам выход составлял порядка 90% активного

реагента согласно имеющимся описанным литературным данным^x. С учетом этого, принимали его концентрацию примерно за 0,18 М.

Соединение 224

(2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-[1-[[4-(гидроксиметил)фенил]метил]триазол-4-ил]-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (**224**)



Стадия 1. Синтез [4-(азидометил)фенил]метанола (C123)

[00370] В смесь [4-(аминометил)фенил]метанола **C121** и водного KHSO_3 (400 мкл, 3 М) добавляли раствор N-диазосульфамилфторида **C120** (1,7 мл, 0,18 М) в МТБЭ/ДМСО/МеСН и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого предполагали, что взаимодействие завершалось, на основании описанных литературных данных^x, продукт дополнительно не описывали и использовали [4-(азидометил)фенил]метанол **C123** непосредственно на следующей стадии.

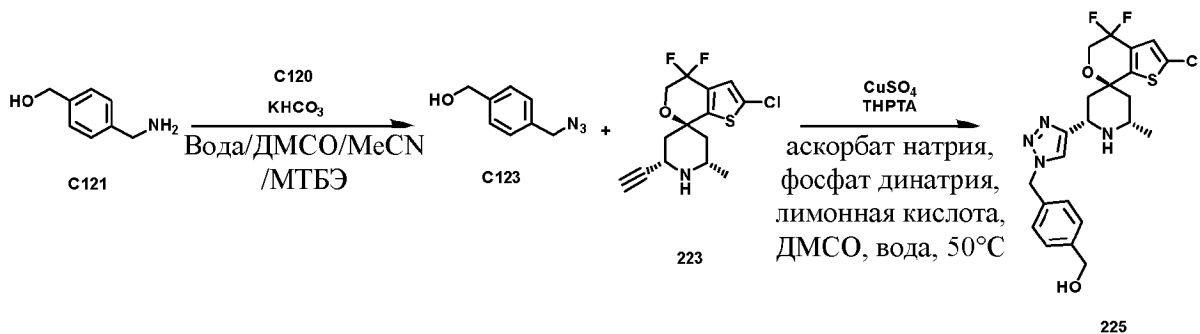
Стадия 2. Синтез (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-[1-[[4-(гидроксиметил)фенил]метил]триазол-4-ил]-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (**224**)

[00371] При непрерывном интенсивном перемешивании в раствор (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-этинил-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **222** в ДМСО (0,1 мл) добавляли примерно треть двухфазной суспензии (700 мкл), полученной на стадии 1, добавляли 350 мкл водного буфера с рН 5 (аскорбат натрия (350 мкл, 0,125 М):фосфат динатрия:лимонная кислота 1:4:2, 0,125 М в пересчете на количество аскорбата натрия) и 100 мкл водного раствора CuSO_4 (100 мкл, 0,035 М):3-[4-[[бис[[1-(3-гидроксипропил)триазол-4-ил]метил]амино]метил]триазол-1-ил]пропан-1-ол 1:1 и перемешивали смесь при 50°C в течение ночи. После этого охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, а затем сушили в вакууме для удаления сильно летучих растворителей. Затем пропускали полученный раствор или суспензию через фильтрующую мембрану для очистки путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. (Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 19×100 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 10 мМ гидроксидом аммония.) Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением (2'S,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-[1-[[4-(гидроксиметил)фенил]метил]триазол-4-ил]-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **224** (3,5 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400

МГц, ДМСО-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,30 (t, J=5,7 Гц, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,38 (t, J=4,5 Гц, 1H), 4,10 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=11,7, 5,1 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,17 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,03 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,54 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,23 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,00 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 461,12 [M+1]⁺

Соединение 225

(4-((4-((2S,4S,6S)-2'-хлор-4',4'-дифтор-2-метил-4',5'-дигидростиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)метанол (225)



Стадия 1. Синтез [4-(азидометил)фенил]метанола (C123)

[00372] В смесь [4-(аминометил)фенил]метанола **C121** и водного KHSO₃ (400 мкл, 3 М) добавляли раствор N-дiazосульфамойлфторида **C120** (1,7 мл, 0,18 М) в МТБЭ/ДМСО/MeCN и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого предполагали, что взаимодействие завершилось, на основании описанных литературных данных^x, продукт дополнительно не описывали и использовали [4-(азидометил)фенил]метанол **C123** непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2. Синтез (4-((4-((2S,4S,6S)-2'-хлор-4',4'-дифтор-2-метил-4',5'-дигидростиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)метанола (225)

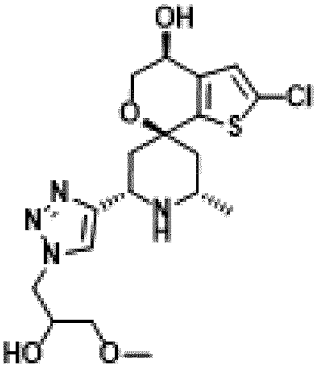
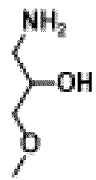
[00373] При непрерывном интенсивном перемешивании в раствор (2'S,6'S,7'S)-2-хлор-2'-этинил-4,4-дифтор-6'-метилспиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **223** в ДМСО (0,1 мл) добавляли примерно треть двухфазной суспензии (700 мкл), полученной на стадии 1, добавляли 350 мкл водного буфера с pH 5 (аскорбат натрия (350 мкл, 0,125 М):фосфат динатрия:лимонная кислота 1:4:2, 0,125 М в пересчете на количество аскорбата натрия) и 100 мкл водного раствора CuSO₄ (100 мкл, 0,035 М):3-[4-[[бис[[1-(3-гидроксипропил)триазол-4-ил]метил]амино]метил]триазол-1-ил]пропан-1-ол 1:1 и перемешивали смесь при 50°C в течение ночи. После этого охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, а затем сушили в вакууме для удаления сильно летучих растворителей. Затем пропускали полученный раствор или суспензию через фильтрующую мембрану для очистки путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. (Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 19×100 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в в воде с 10 mM гидроксидом аммония.) Объединяли фракции, содержащие продукт, и

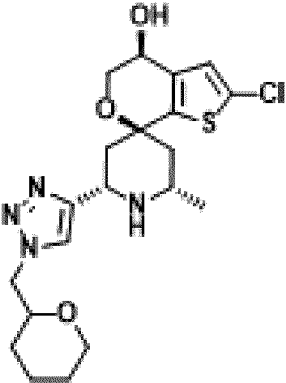

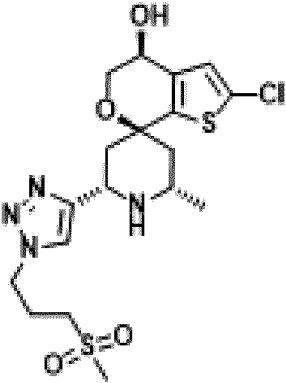
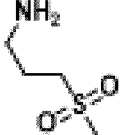
концентрировали с получением (4-((4-((2S,4S,6S)-2'-хлор-4',4'-дифтор-2-метил-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)метанола **225** (3,5 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, J=2,3 Гц, 4H), 5,52 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,47 (d, J=4,6 Гц, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,02 (d, J=18,8 Гц, 1H), 2,33 (d, J=12,7 Гц, 2H), 2,10 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,66 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,30 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 481,12 [M+1]⁺

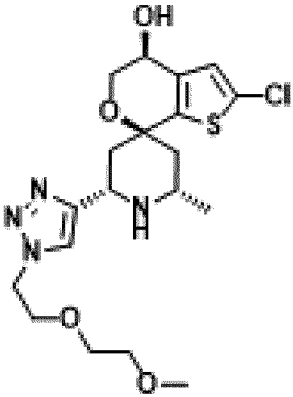
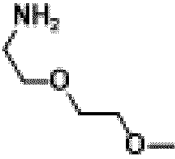
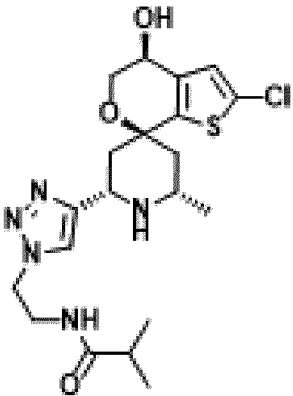
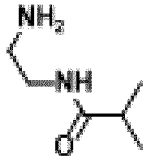
Соединения 226-371

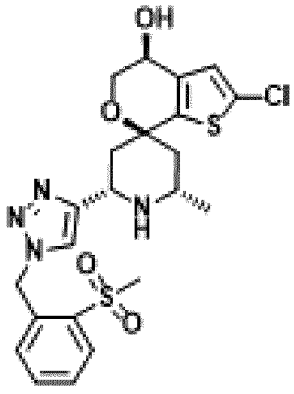
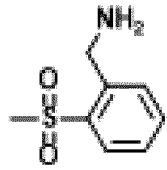
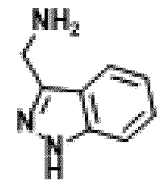
[00374] Соединения 226-371 (см. таблицу 11) получали либо в исходной форме, либо в виде трифторацетатной соли согласно способам, описанным для соединений 224 и 225. Использовали **222** и **223** и соответствующий амин, при этом амин превращался in situ в азид для циклоприсоединения к целевому триазолу.

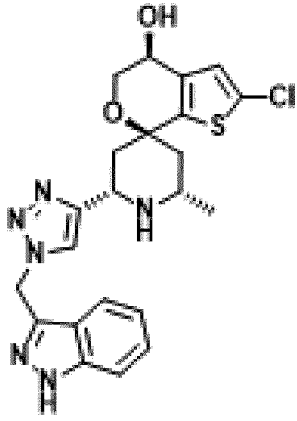
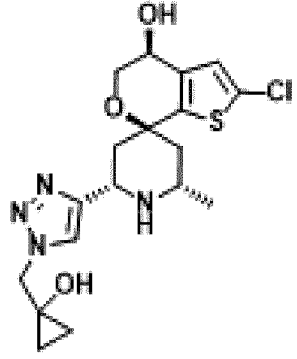

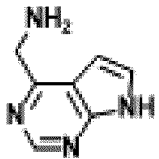
Таблица 11. Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 226-371

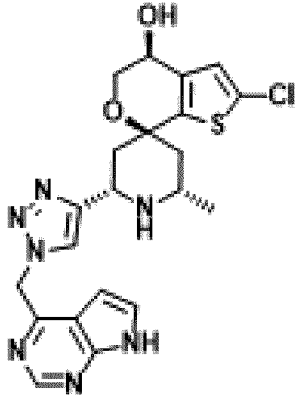
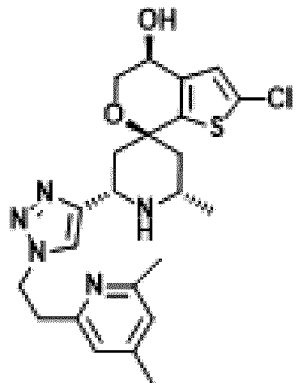
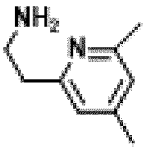
Продукт	Исходное вещество и амин	ЯМР, ЖХМС
<p>Соединение 226</p> 	<p>222;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,40 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,28 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,12 (dd, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,8, 4,3 Гц, 2H), 3,64 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 2,18 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,58 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,31-1,20 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 429,15 (M+1)⁺</p>
Соединение 227	222 ;	^1H ЯМР (400 МГц,

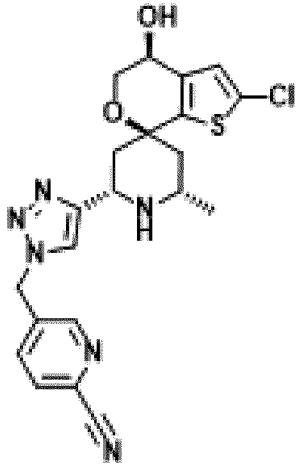

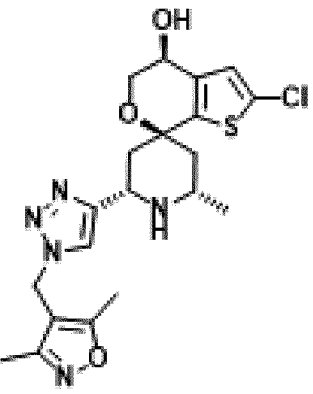

		<p>ДМСО-d6) δ 7,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,41-4,23 (m, 3H), 4,11 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,84 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,18 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,57 (t, J=11,8 Гц, 2H), 1,43 (d, J=10,2 Гц, 3H), 1,31-1,12 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 439,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 228</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,01 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,44 (t, J=7,0 Гц, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,12 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,8, 4,3 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,2 Гц, 1H), 3,15-3,06 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,22 (dt, J=20,0, 9,8 Гц, 3H), 2,06 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,58 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 461,12 (M+1)⁺</p>

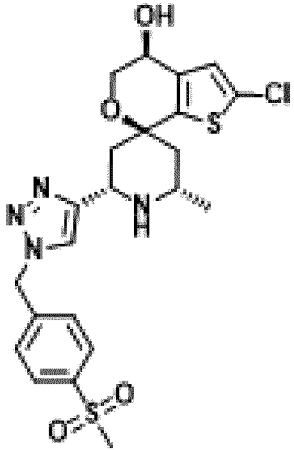

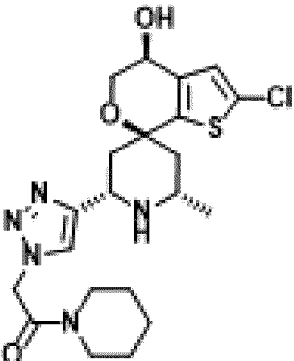
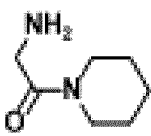
<p style="text-align: center;">Соединение 229</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,46 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,39 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,12 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,8, 4,3 Гц, 1H), 3,79 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,3 Гц, 1H), 3,51 (dd, J=5,9, 3,5 Гц, 2H), 3,40 (dd, J=5,7, 3,6 Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,17 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,56 (dd, J=13,4, 11,6 Гц, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 443,15 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 230</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (d, J=7,5 Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,40 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,36 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=11,8, 4,3 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,7, 5,4 Гц, 1H), 3,44 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,24 (t, J=5,4 Гц, 1H), 3,21 (s, 0H), 3,10 (s, 1H), 2,28 (p, J=7,0 Гц, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,16 (d,</p>

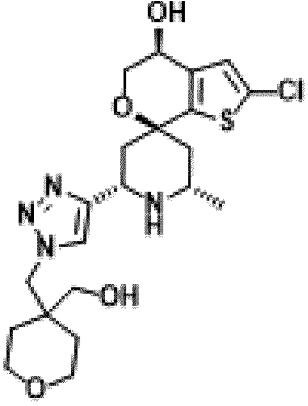
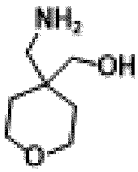
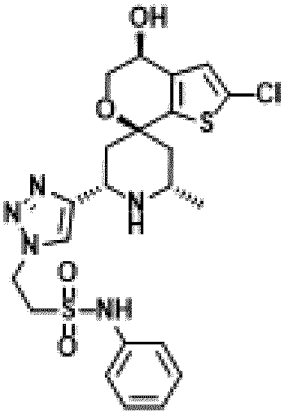
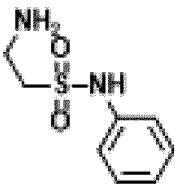
		<p>J=13,5 Гц, 1H), 2,06 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,56 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,29-1,16 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,94 (dd, J=6,9, 1,5 Гц, 6H). ЖХМС m/z 454,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 231</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,39 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,14 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,2 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,21 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 509,12 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 232</p>	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,10 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H),</p>

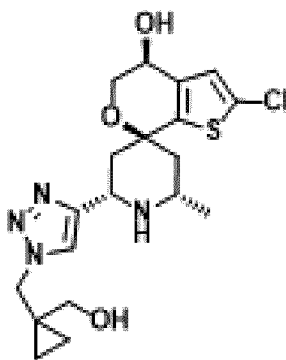
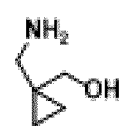
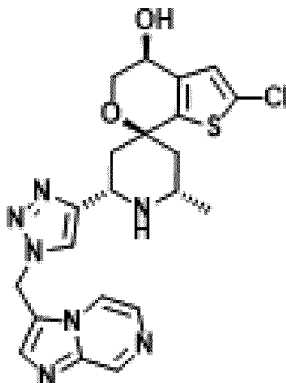
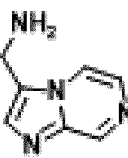
		<p>5,90 (s, 2H), 4,37 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,08 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,91 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,61 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,15 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,02 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,22 (t, J=12,2 Гц, 1H), 0,98 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 471,14 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 233</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,40 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,13 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,21 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,27 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,76-0,63 (m, 3H). ЖХМС m/z 411,14 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 234</p>	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,25 (d, J=3,5</p>

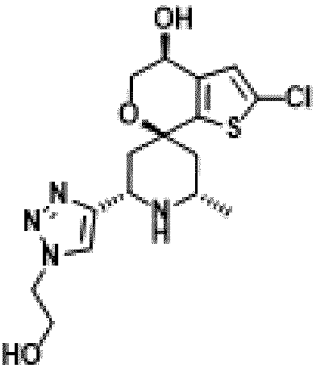

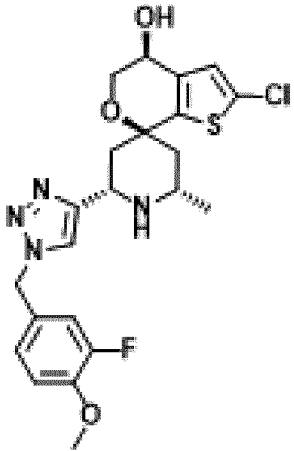
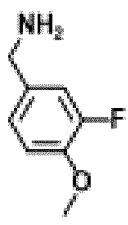
		<p>Гц, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,39 (t, J=4,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,8, 4,3 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,20 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,25 (t, J=12,2 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 472,14 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 235</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 6,95 (d, J=14,4 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,65 (t, J=7,4 Гц, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,09 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=11,8, 5,3 Гц, 1H), 3,18 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,54 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,24 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 474,21 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 236</p>	<p>222;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,74 (d,</p>

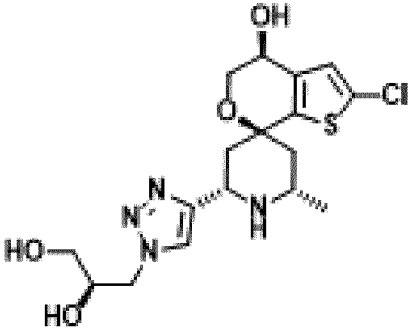
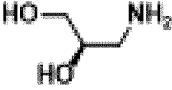
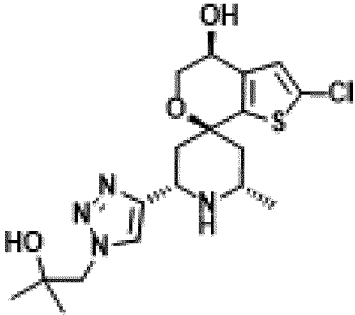

		<p>J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,39 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,12 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=11,8, 5,3 Гц, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,19 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,04 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,24 (dd, J=13,3, 11,4 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 457,15 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 237</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,38 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,10 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=11,7, 4,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,17 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,55 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,22 (d, J=12,6 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 450,19 (M+1)⁺</p>

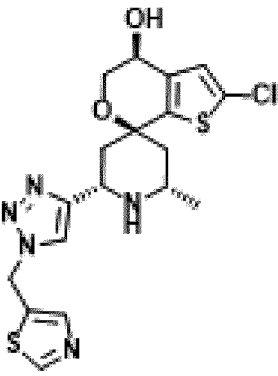

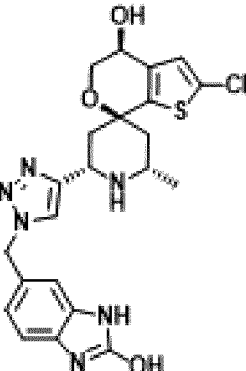
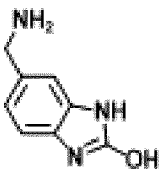
<p style="text-align: center;">Соединение 238</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,39 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,12 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=11,8, 5,1 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,19 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,04 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 509,12 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 239</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,37 (s, 3H), 4,40 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,13 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,9, 5,3 Гц, 1H), 3,48-3,40 (m, 4H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,19 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,06 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,58 (s, 4H), 1,45 (s, 2H), 1,31-1,16 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 466,18 (M+1)⁺</p>

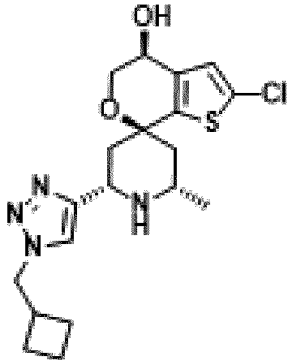

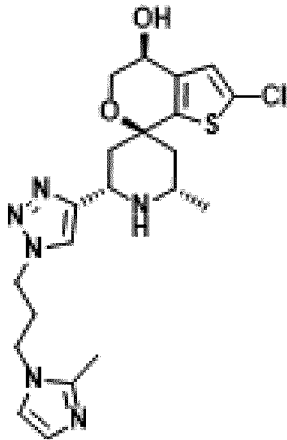

<p style="text-align: center;">Соединение 240</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,39 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (dt, J=12,2, 4,7 Гц, 3H), 3,54 (td, J=7,9, 7,5, 3,6 Гц, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,19 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,38-1,21 (m, 5H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 469,20 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 241</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,00 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,67 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,92 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,61 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,09 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,04 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,52 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,23 (t, J=12,3 Гц, 1H), 1,02</p>

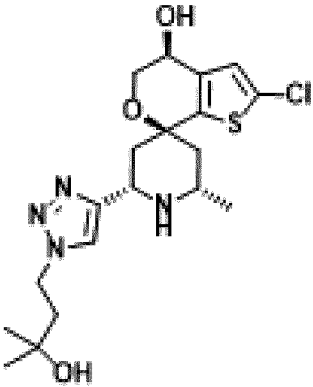

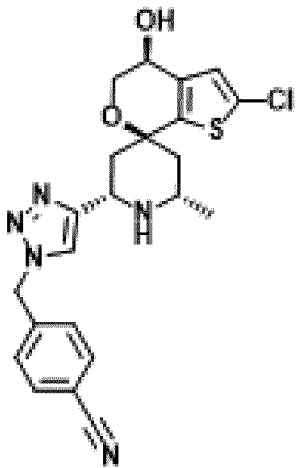
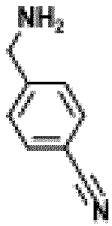
		(d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 424,20 ($M+1$) ⁺
<p>Соединение 242</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,93 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,28 (d, $J=1,4$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,94 (dd, $J=11,8, 4,2$ Гц, 1H), 3,64 (dd, $J=11,8, 5,2$ Гц, 1H), 3,11 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,19 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,05 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,57 (dd, $J=13,3, 11,7$ Гц, 1H), 1,31-1,16 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,61 (q, $J=3,8$ Гц, 2H), 0,48 (t, $J=2,9$ Гц, 2H). ЖХМС m/z 425,18 ($M+1$) ⁺
<p>Соединение 243</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,61 (dd, $J=4,6, 1,6$ Гц, 1H), 8,07-7,95 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,37 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,90 (dd, $J=11,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,61 (dd, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,15 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,02

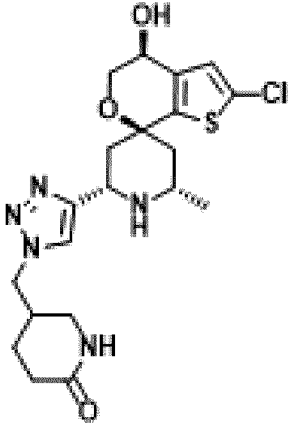
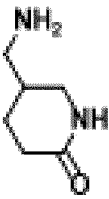
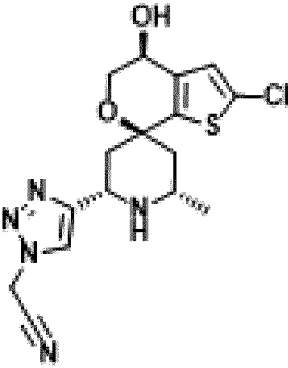

		(d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 1H), 0,99 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 472,18 (M+1) ⁺
<p>Соединение 244</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,39 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,34 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,93 (dd, $J=11,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,75 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,64 (dd, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,18 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,05 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 1H), 1,02 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 385,17 (M+1) ⁺
<p>Соединение 245</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,92 (dd, $J=11,8, 4,2$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (dd, $J=11,8, 5,2$ Гц, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,03 (d, $J=13,3$ Гц,

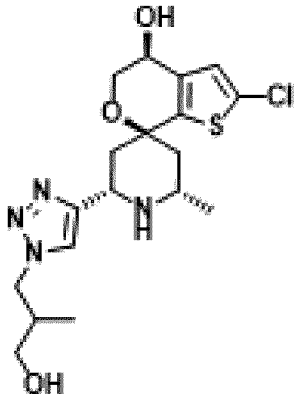

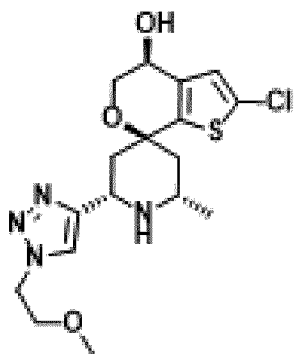

		1H), 1,54 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,28-1,16 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 479,18 (M+1) ⁺
<p style="text-align: center;">Соединение 246</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,87 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,93 (dd, J=11,9, 4,3 Гц, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,3 Гц, 1H), 3,29 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,19 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 415,15 (M+1) ⁺
<p style="text-align: center;">Соединение 247</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,82 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,39 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,12 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,2 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,20 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,26 (dd,

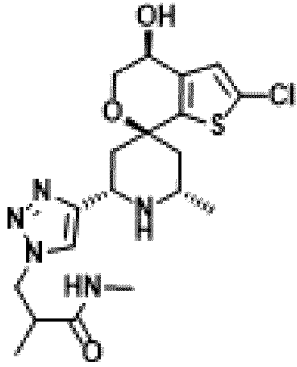
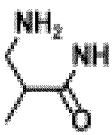

		<p>$J=13,3, 11,1$ Гц, 1H), 1,08-1,00 (m, 8H). ЖХМС m/z 413,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 248</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,92 (dd, $J=11,8, 4,3$ Гц, 1H), 3,63 (dd, $J=11,9, 5,2$ Гц, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,17 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,04 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,54 (dd, $J=13,3, 11,6$ Гц, 1H), 1,29-1,16 (m, 1H), 1,01 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 438,14 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 249</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,94 (s, 1H), 6,98-6,85 (m, 4H), 5,47 (s, 2H), 4,38 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,92 (dd, $J=11,7, 4,2$ Гц, 1H), 3,62 (dd, $J=11,9, 5,2$ Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,17 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,03 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,22 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,00 (d, $J=6,2$ Гц, 3H).</p>

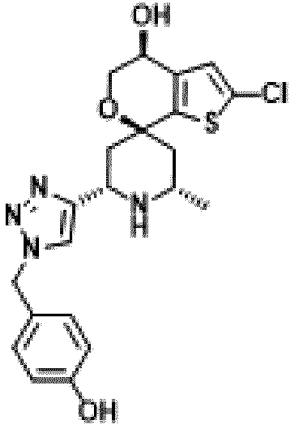
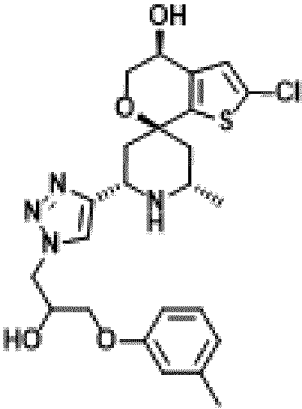
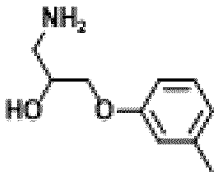
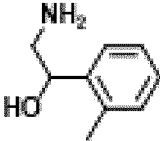
		ЖХМС m/z 487,21 (M+1) ⁺
<p style="text-align: center;">Соединение 250</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,45 (d, J=20,5 Гц, 1H), 4,39 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,33 (d, J=7,3 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,73 (h, J=7,7 Гц, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,97 (qд, J=7,3, 6,7, 4,4 Гц, 2H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,57 (dd, J=14,3, 10,7 Гц, 1H), 1,26 (dd, J=13,3, 11,1 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 409,19 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 251</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,00 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (d, J=13,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 4,35 (d, J=34,4 Гц, 4H), 4,13 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,51 (s, 7H), 2,23 (d, J=12,7 Гц, 4H), 2,05 (d, J=13,9 Гц, 1H), 1,58 (t, J=12,8 Гц, 1H), 1,27 (t, J=12,9 Гц,</p>

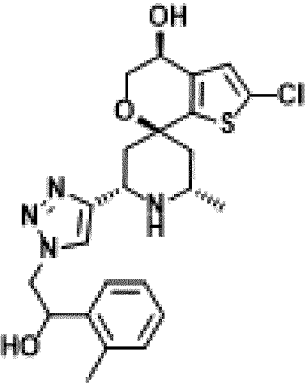
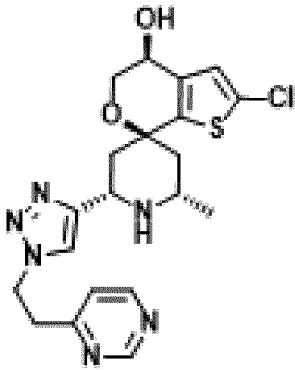

		1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 463,19 (M+1) ⁺
<p>Соединение 252</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 4H), 4,11 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,92 (d, J=4,0 Гц, 0H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,17 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,04 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,27 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,12 (s, 6H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 427,21 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 253</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,12 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,9, 4,1 Гц, 1H), 3,09 (dt, J=9,0, 4,0 Гц, 1H), 2,19 (dd, J=13,2, 2,8 Гц, 1H), 2,03 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 456,15 (M+1)⁺</p>

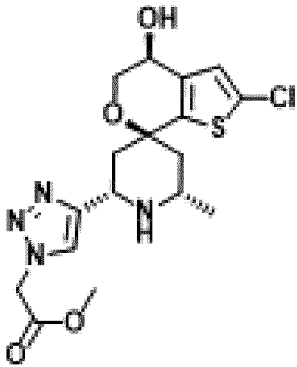

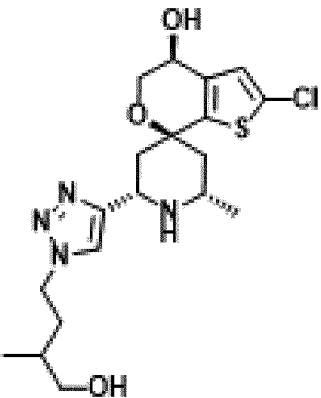
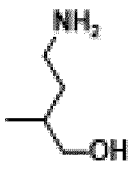
<p style="text-align: center;">Соединение 254</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,47 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,52 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,32 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,12 (dd, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=12,0, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (q, J=5,7, 4,2 Гц, 1H), 3,00 (d, J=10,2 Гц, 1H), 2,89 (t, J=10,8 Гц, 1H), 2,32-2,10 (m, 4H), 2,03 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,58 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,42 (ddd, J=10,5, 8,5, 4,1 Гц, 1H), 1,34-1,23 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 452,18 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 255</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,39 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,14 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,9, 4,1 Гц, 1H), 3,09 (d, J=10,6 Гц, 1H), 2,20 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,04 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,59 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,29 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 4H). ЖХМС m/z 380,12</p>

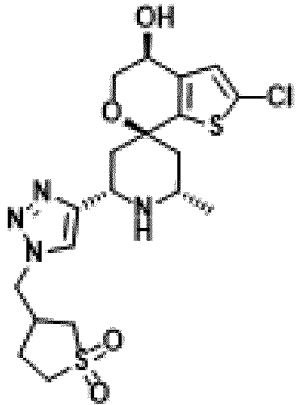

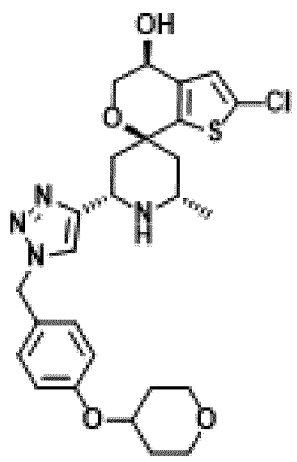
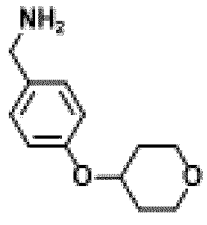
		(M+1) ⁺
<p>Соединение 256</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,39 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=13,6, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=13,4, 7,8 Гц, 2H), 3,93 (dd, J=11,9, 4,1 Гц, 1H), 3,26 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,19 (dt, J=13,6, 2,6 Гц, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,58 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,28 (dd, J=13,4, 11,2 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 413,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 257</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,46 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,39 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,12 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,74 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,64 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,09 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,18 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,57 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,26 (dd,</p>

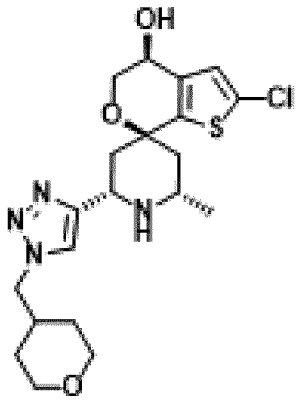
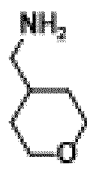
		<p>$J=13,4, 11,3$ Гц, 1H), 1,10-1,00 (m, 6H). ЖХМС m/z 413,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 258</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,43 (dt, $J=12,7, 6,3$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,25 (ddd, $J=13,7, 6,8, 2,3$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,93 (dd, $J=11,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,63 (dd, $J=11,8, 5,3$ Гц, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,53 (d, $J=4,2$ Гц, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,16 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,05 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,54 (td, $J=13,0, 5,2$ Гц, 1H), 1,23 (q, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,02 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,98 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 440,21 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 259</p>	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,91 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 5,38 (s, 3H), 4,38 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,08 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,92 (dd, $J=11,8, 4,2$</p>

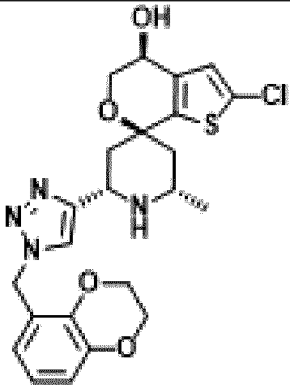
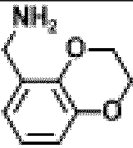
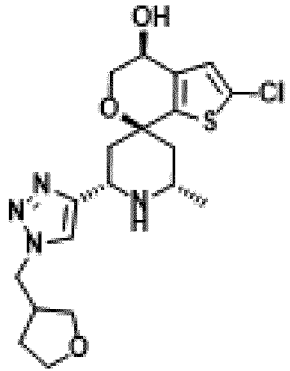

		<p>Гц, 1H), 3,62 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,17 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,03 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,23 (dd, J=13,4, 11,2 Гц, 1H), 1,00 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,17 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 260</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,74 (s, 3H), 6,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,52 (dd, J=13,9, 4,1 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,12 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,64 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,17 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,30-1,16 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 505,19 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 261</p>	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,19 (ddt, J=17,6, 10,0, 4,5 Гц, 3H), 6,97 (s, 1H), 5,65 (s,</p>

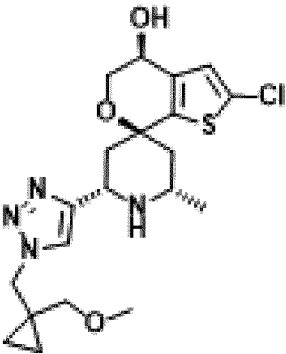
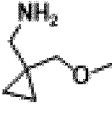
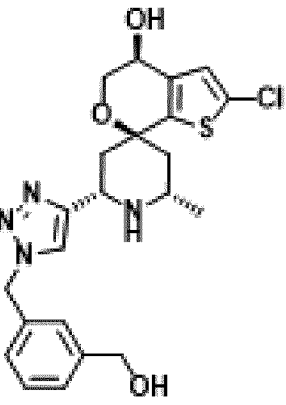
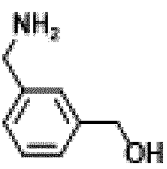
		<p>1H), 5,44 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,13 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,3 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,31 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,18 (d, J=15,4 Гц, 1H), 2,06 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,57 (td, J=12,4, 6,6 Гц, 1H), 1,31-1,16 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 475,20 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 262</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,68 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,39 (dd, J=5,2, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,75 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,08 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=11,8, 4,3 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=11,8, 5,2 Гц, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,14 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,04 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,17 (M+1)⁺</p>

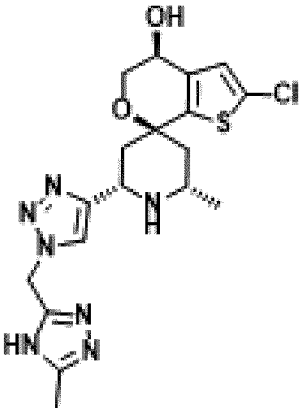

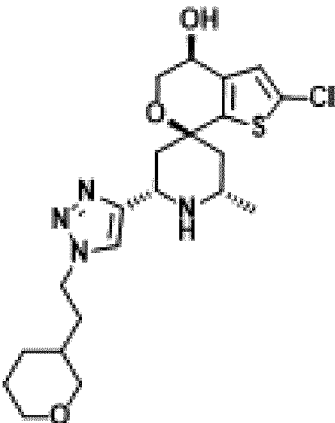
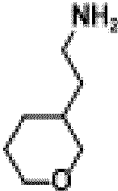
<p style="text-align: center;">Соединение 263</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (s, 5H), 8,27 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,52 (d, J=6,1 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,73 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4,42 (q, J=4,9 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,32 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,19 (t, J=13,8 Гц, 1H), 1,82 (t, J=13,4 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 413,12 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 264</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,53 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,44 (td, J=8,0, 7,3, 3,1 Гц, 3H), 3,99 (dd, J=12,2, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,21 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,94 (dt, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,83 (dd, J=14,3, 12,3 Гц, 1H), 1,58 (dq, J=14,0, 7,4 Гц, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,87 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 427,16</p>

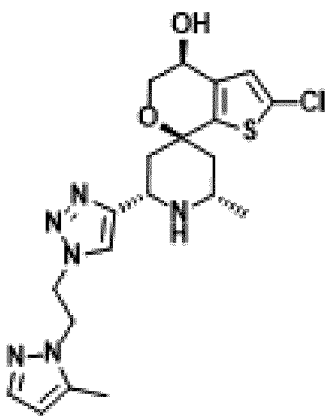
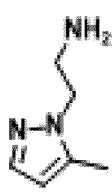

		(M+1) ⁺
<p>Соединение 265</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,92 (d, J=11,3 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,02 (d, J=16,7 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,70 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,59 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,1, 4,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,84 (t, J=12,5 Гц, 2H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 473,13 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 266</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,3 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,50 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,66 (d, J=12,5 Гц, 1H), 4,56 (dt, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 4,40 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,69 (dd, J=12,1,</p>

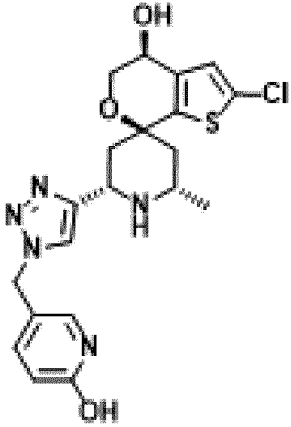
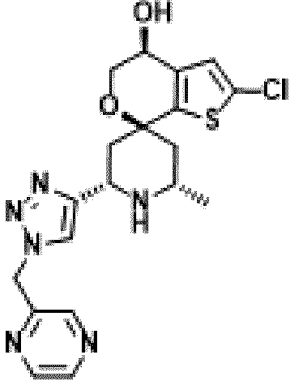

		4,8 Гц, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,46 (td, J=11,8, 10,7, 2,7 Гц, 2H), 2,30 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,17 (t, J=13,5 Гц, 1H), 1,93 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,81 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,54 (dtd, J=13,2, 9,0, 4,0 Гц, 2H), 1,25 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 531,19 (M+1) ⁺
<p>Соединение 267</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (d, J=10,2 Гц, 1H), 8,92 (d, J=11,0 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,03 (d, J=14,3 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,69 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,33 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,83 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,71 (dd, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,24 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,40 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,28-1,17 (m, 1H). ЖХМС m/z 439,22 (M+1) ⁺
Соединение 268	222;	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,91 (d, J=11,5 Гц,

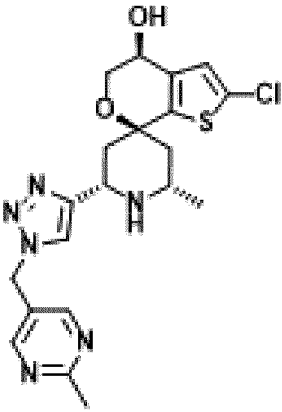

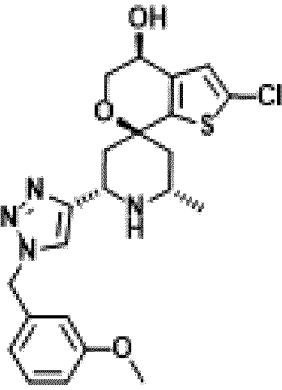
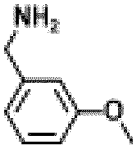
		<p>1H), 8,19 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 6,82 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,52 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,70 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,41 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,34-4,22 (m, 4H), 3,98 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 489,16 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 269</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,69 (t, J=10,9 Гц, 1H), 4,42 (d, J=7,3 Гц, 3H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,45 (dd, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 2,72 (p, J=6,4 Гц, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 2H), 1,61 (dt, J=13,2, 6,6 Гц, 1H), 1,28 (d,</p>

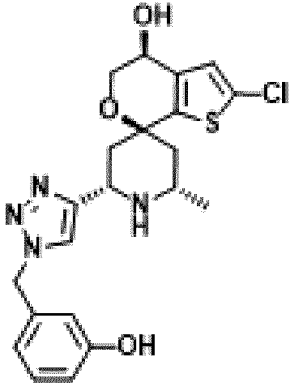
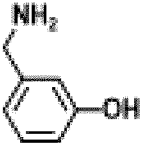
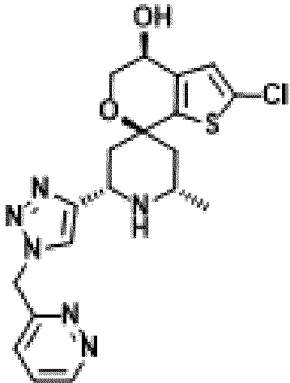

		J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 425,18 (M+1) ⁺
<p>Соединение 270</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,53 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,42 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,00 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,21 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,73 (q, J=4,3 Гц, 2H), 0,54 (t, J=3,0 Гц, 2H). ЖХМС m/z 439,17 (M+1) ⁺
<p>Соединение 271</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,30 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,88 (d, J=11,2 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,69 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,98 (dd, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,31 (d,

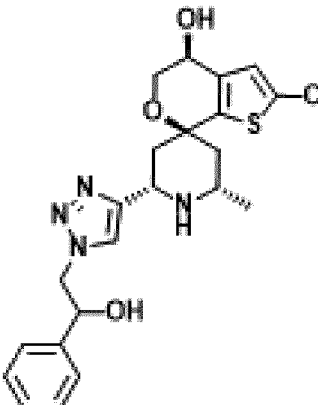
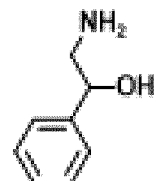
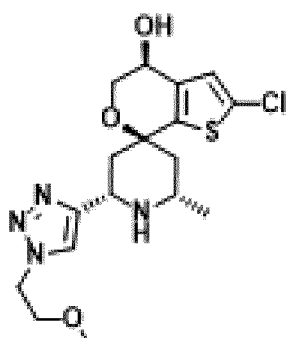

		J=14,4 Гц, 1H), 2,19 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,82 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 461,16 (M+1) ⁺
<p>Соединение 272</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (d, J=10,6 Гц, 1H), 8,89 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,02 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,71 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,41 (t, J=4,4 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=11,9, 4,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (t, J=13,7 Гц, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 436,19 (M+1) ⁺
<p>Соединение 273</p> 	<p>222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (d, J=10,2 Гц, 1H), 8,91 (d, J=11,2 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,69 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,43 (t, J=7,1 Гц, 3H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,73 (d, J=9,7 Гц, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,27 (td, J=11,0, 2,7 Гц, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,21 (t,

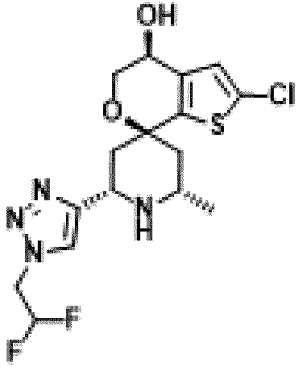

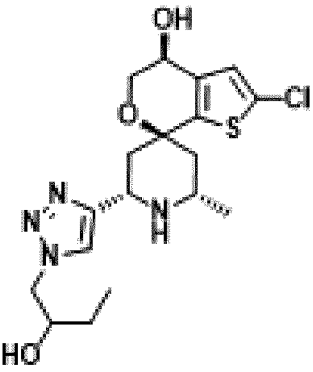

		<p>J=13,6 Гц, 1H), 1,85 (d, J=14,0 Гц, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,67 (ddq, J=20,7, 13,9, 6,9 Гц, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,41 (s, 2H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,18 (d, J=12,3 Гц, 1H). ЖХМС m/z 453,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 274</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (d, J=10,8 Гц, 1H), 8,89 (d, J=11,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,82 (t, J=5,9 Гц, 2H), 4,66 (t, J=11,5 Гц, 1H), 4,46 (dt, J=17,9, 5,3 Гц, 3H), 4,19 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,68 (td, J=13,7, 13,0, 6,5 Гц, 1H), 2,34 (t, J=12,8 Гц, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,15 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,82 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 449,20 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 275</p>	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,71 (s, 1H), 9,29 (d, J=10,3 Гц, 1H), 8,87 (d, J=10,9 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=9,5, 2,7 Гц, 1H),</p>

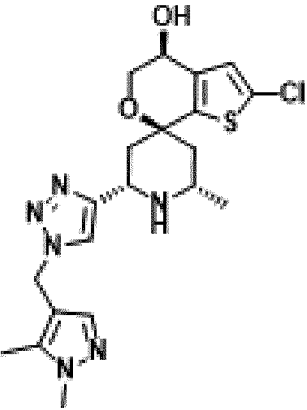

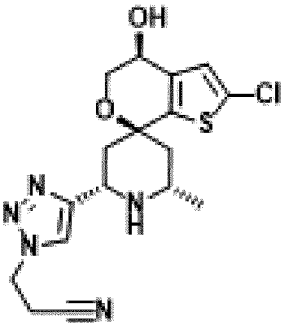

		<p>7,02 (d, J=13,0 Гц, 1H), 6,34 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,68 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,41 (t, J=4,3 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,18 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,82 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 448,16 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 276</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,34 (d, J=10,3 Гц, 1H), 8,92 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,69-8,60 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,72 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,42 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,32 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 433,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 277</p>	<p>222;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,27 (d, J=10,3 Гц, 1H), 8,87 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,72 (s,</p>

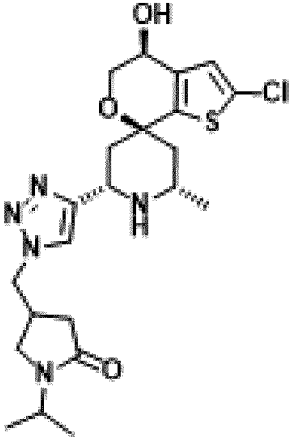
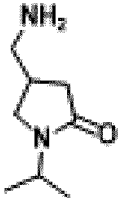
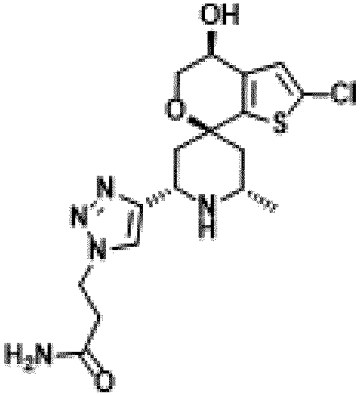
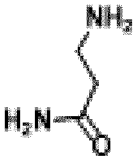
		<p>2H), 8,38 (s, 1H), 7,02 (d, J=13,4 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,69 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,41 (t, J=4,3 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,82 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 278</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,88 (d, J=10,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,29 (dt, J=10,8, 8,3 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95-6,86 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 5,51 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,69 (t, J=10,9 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,98 (dd, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, J=12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,20 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,82 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 461,16 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 279</p>	<p>222;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,30 (d, J=10,3 Гц,</p>

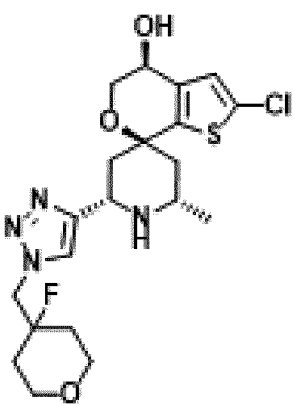


		<p>1H), 8,87 (d, J=10,9 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78-6,70 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,41 (t, J=4,3 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,4 Гц, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 280</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,36 (d, J=10,7 Гц, 1H), 9,23 (dd, J=5,1, 1,7 Гц, 1H), 8,93 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (dd, J=8,4, 4,9 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J=14,2 Гц, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,73 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,42 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,1, 4,1 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,32 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,22 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 433,13</p>

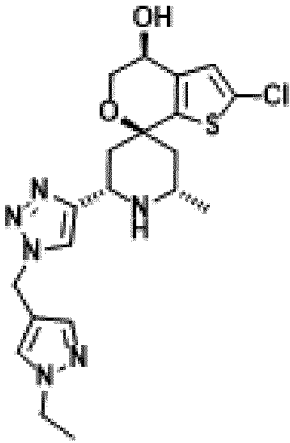
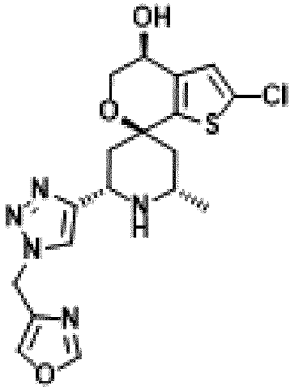

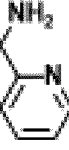
		(M+1) ⁺
<p>Соединение 281</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (s, 1H), 8,92 (d, J=11,4 Гц, 1H), 8,26 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,43-7,24 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,71 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,62-4,46 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,00 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,63 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,21 (t, J=13,2 Гц, 1H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 461,16 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 282</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (s, 1H), 8,93 (d, J=12,0 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,03 (d, J=14,3 Гц, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,70 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,58 (t, J=5,0 Гц, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,1, 3,9 Гц, 1H), 3,77-3,67 (m, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,32 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,21 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d,</p>

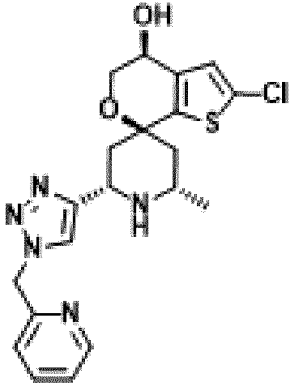
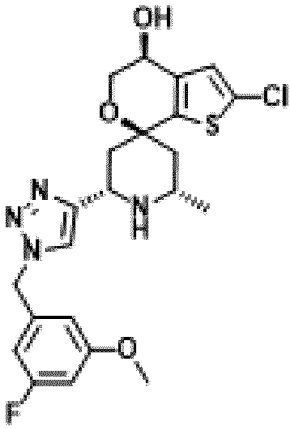
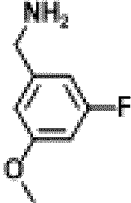
		J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 399,17 (M+1) ⁺
<p style="text-align: center;">Соединение 283</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,97 (d, J=10,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,66-6,32 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,04 (td, J=16,1, 3,0 Гц, 2H), 4,75 (t, J=10,9 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,23 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,85 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 405,13 (M+1) ⁺
<p style="text-align: center;">Соединение 284</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,91 (d, J=10,3 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J=13,2 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,70 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,46-4,37 (m, 2H), 4,29 (dd, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,22 (td, J=14,1, 13,5, 4,6 Гц, 1H), 1,84 (t,

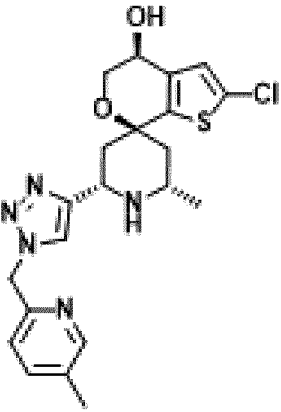

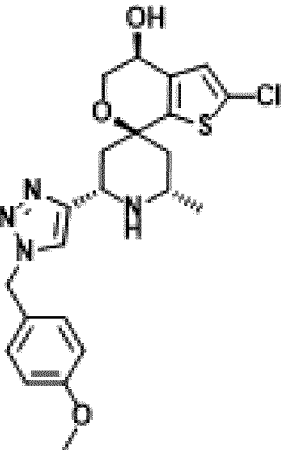

		<p>$J=13,3$ Гц, 1H), 1,39-1,21 (m, 4H), 0,91 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 413,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 285</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,25 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,65 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,40 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,97 (dd, $J=11,9, 3,9$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,30 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (t, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,81 (t, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,26 (d, $J=6,5$ Гц, 4H). ЖХМС m/z 449,20 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 286</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,41 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 8,96 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,73 (t, $J=6,3$ Гц, 3H), 4,42 (t, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,00 (dd, $J=12,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,71 (dd, $J=11,9, 4,9$ Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,19 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,33 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 2,22 (dd, $J=14,5, 12,7$ Гц,</p>

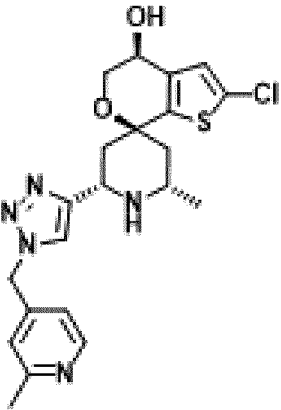

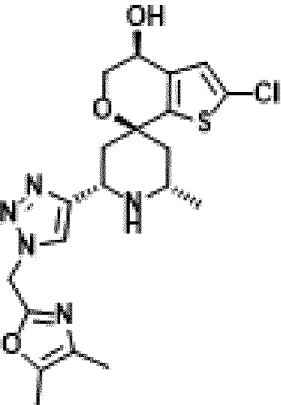
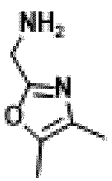
		<p>1H), 1,84 (dd, J=14,4, 12,2 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 394,16 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 287</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,93 (d, J=11,0 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,70 (t, J=11,5 Гц, 1H), 4,52-4,39 (m, 3H), 4,11 (p, J=6,7 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,0, 5,0 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,35 (dd, J=16,6, 9,3 Гц, 2H), 2,22 (td, J=13,7, 5,0 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=16,6, 6,2 Гц, 1H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,03 (dd, J=6,8, 4,7 Гц, 6H). ЖХМС m/z 480,22 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 288</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (d, J=10,2 Гц, 1H), 8,90 (d, J=11,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,69 (t, J=11,5 Гц, 1H), 4,58 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,42 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0</p>

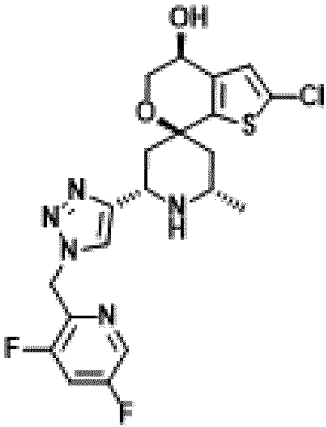
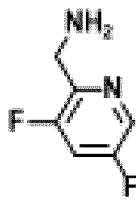
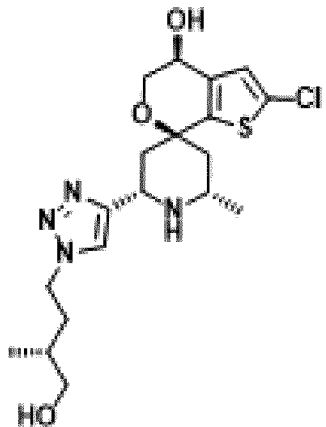
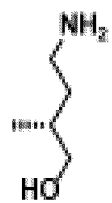
		<p>Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,09 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,72 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,49-2,35 (m, 1H), 2,32 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 412,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 289</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J=10,1 Гц, 1H), 8,95 (d, J=10,9 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,42 (t, J=4,4 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,54-3,47 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,85 (t, J=13,2 Гц, 2H), 1,75 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,50 (t, J=12,3 Гц, 2H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 457,19 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 290</p>	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,67 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,09</p>

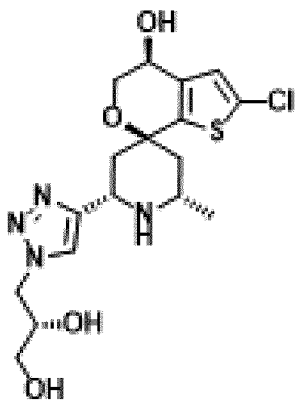
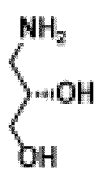
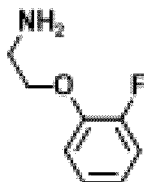
		<p>(q, J=7,3 Гц, 2H), 3,98 (dd, J=11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,20 (dd, J=14,4, 12,7 Гц, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС m/z 449,15 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 291</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (d, J=10,1 Гц, 1H), 8,90 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,70 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,1, 3,9 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,32 (d, J=11,4 Гц, 1H), 2,20 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 422,11 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 292</p>	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (d, J=10,5 Гц, 1H), 8,92 (d, J=11,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (td, J=7,7, 1,9</p>

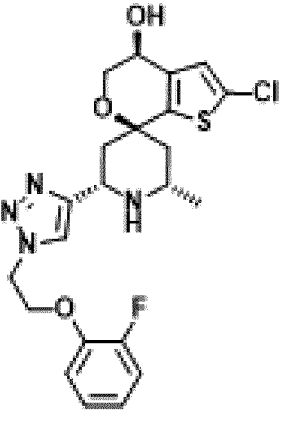
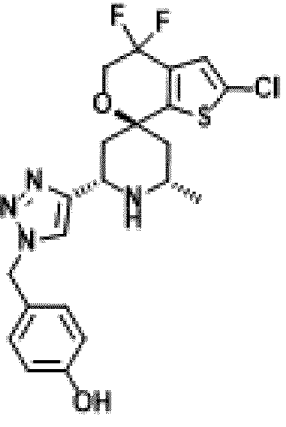
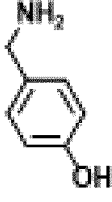
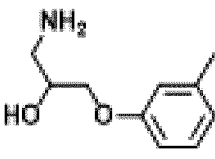
		<p>Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,72 (t, J=11,1 Гц, 1H), 4,42 (t, J=4,2 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,1, 4,8 Гц, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,32 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 432,13 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 293</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,91 (d, J=11,0 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (dt, J=11,2, 2,3 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,70 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,1, 4,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (dd, J=12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 479,18 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 294</p>	<p style="text-align: center;">222;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,34 (d,</p>

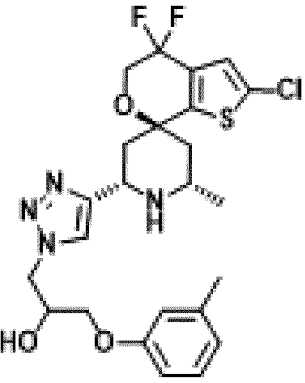
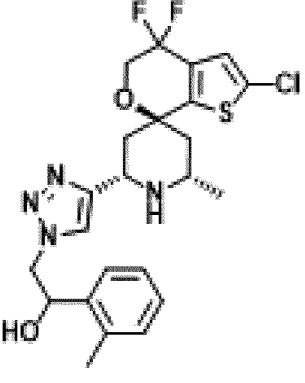
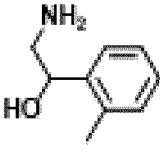
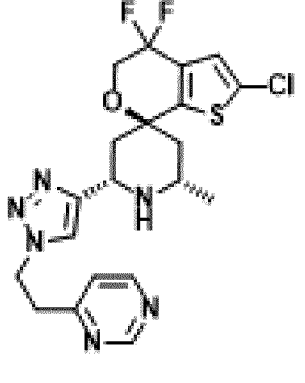
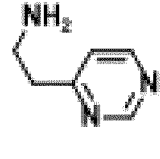
		<p>J=10,4 Гц, 1H), 8,90 (d, J=11,4 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,71 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,41 (t, J=4,4 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,1, 4,8 Гц, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 446,17 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 295</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (d, J=10,5 Гц, 1H), 8,87 (d, J=10,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,68 (t, J=11,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J=4,2 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=12,1, 3,9 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,30 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,18 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,82 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 461,16 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 296</p>	<p style="text-align: center;">222;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц,</p>

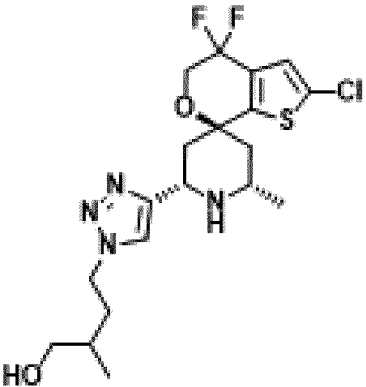
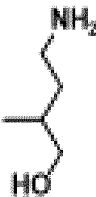

		<p>ДМСО-d6) δ 9,40 (d, J=10,2 Гц, 1H), 8,98 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,54 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,26 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,73 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,42 (t, J=4,5 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,33 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,23 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,85 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 446,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 297</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J=10,6 Гц, 1H), 8,96 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,73 (t, J=11,4 Гц, 1H), 4,42 (t, J=4,4 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,1 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,1, 4,8 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,32 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 450,19 (M+1)⁺</p>

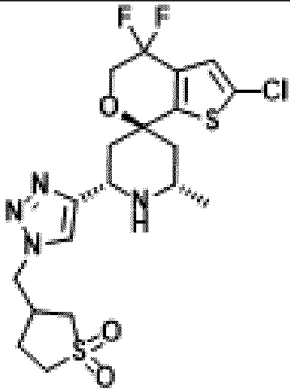
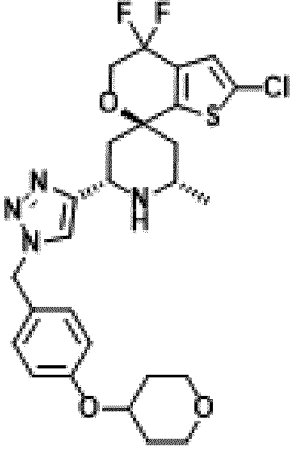
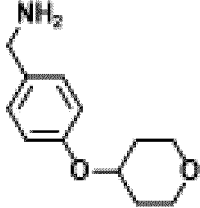

<p style="text-align: center;">Соединение 298</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,84 (d, J=2,0 Гц, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,63 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,31 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,20 (t, J=13,6 Гц, 1H), 1,83 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС m/z 468,16 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 299</p> 	<p style="text-align: center;">222;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,36 (d, J=10,3 Гц, 1H), 8,91 (d, J=10,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,02 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,68 (t, J=11,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,44 (dd, J=10,8, 7,0 Гц, 3H), 3,99 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,25 (q, J=5,9, 5,4 Гц, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,93 (dq, J=13,7, 7,4 Гц, 1H), 1,83 (dd,</p>

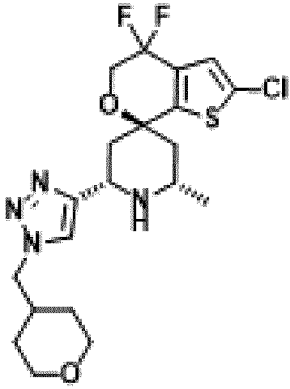
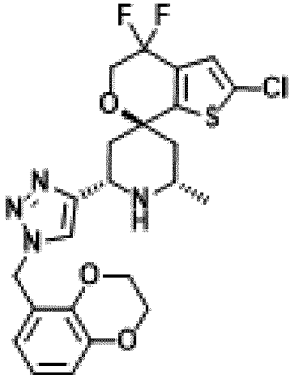
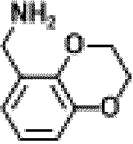
		<p>J=14,5, 12,2 Гц, 1H), 1,58 (dq, J=14,2, 7,4 Гц, 1H), 1,47 (dt, J=13,1, 6,4 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,86 (dd, J=11,0, 6,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 427,21 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 300</p> 	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,87 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,44 (dd, J=13,8, 3,5 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,93 (dd, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,3 Гц, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,19 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,58 (dd, J=13,3, 11,7 Гц, 1H), 1,30-1,16 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 415,15 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 301</p>	<p>222;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,02 (s, 1H), 7,24-7,07 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,74 (t, J=5,1 Гц, 2H), 4,46 (t, J=5,1 Гц, 2H), 4,39 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4,12 (d,</p>

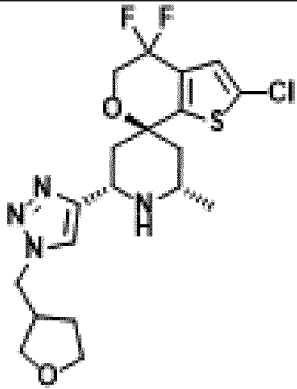

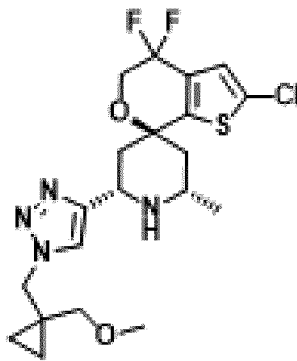
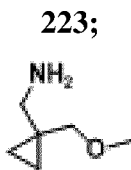
		<p>J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,9, 4,2 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,8, 5,2 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,17 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,05 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,56 (dd, J=13,4, 11,7 Гц, 1H), 1,25 (dd, J=13,3, 11,2 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 479,18 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 302</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,55 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,77-6,70 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,10 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,32 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,10 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,66 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 467,13 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 303</p>	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (td, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=10,2, 6,3 Гц, 3H), 5,55 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=13,7, 3,9</p>

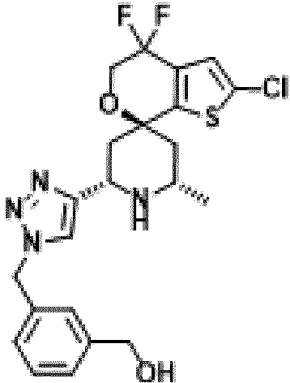
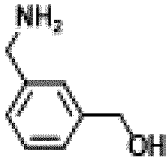
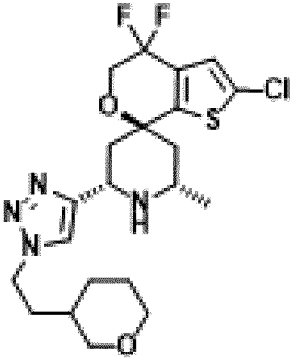
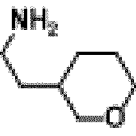
		<p>Гц, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 3H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,88 (d, J=5,4 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,69 (t, J=11,8 Гц, 1H), 1,32 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 525,23 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 304</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,96 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 5,65 (t, J=3,8 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,44 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,38-4,11 (m, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,32 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,14 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,04 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 495,16 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 305</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 (dd, J=5,3, 1,5 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,76 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,21 (t, J=10,7 Гц, 2H), 4,10 (dd, J=11,7, 2,5 Гц,</p>

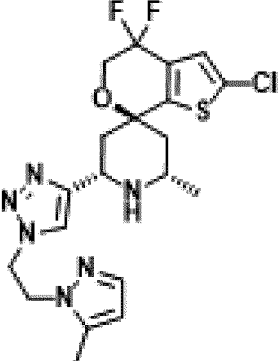
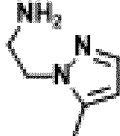
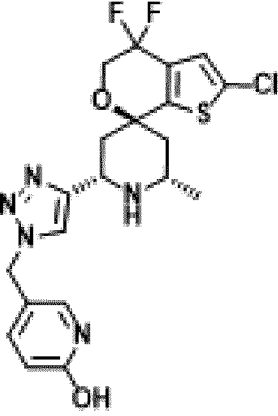

		<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,53 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,35 (td, $J=7,9, 7,3, 2,7$ Гц, 2H), 4,23 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,16 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,25 (td, $J=5,6, 1,6$ Гц, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,35 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,14 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,91 (dq, $J=13,5, 7,5$ Гц, 1H), 1,72 (t, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,62-1,30 (m, 3H), 1,05 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,86 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 467,17 ($M+1$)⁺</p>
<p>Соединение 306</p> 	<p>223;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,53 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,35 (td, $J=7,9, 7,3, 2,7$ Гц, 2H), 4,23 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,16 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,25 (td, $J=5,6, 1,6$ Гц, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,35 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,14 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,91 (dq, $J=13,5, 7,5$ Гц, 1H), 1,72 (t, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,62-1,30 (m, 3H), 1,05 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,86 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,12 ($M+1$)⁺</p>
<p>Соединение 307</p>	<p>223;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,49 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,23 (t, $J=10,7$ Гц, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,27-2,84 (m, 6H), 2,35 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 2,14 (d, $J=13,5$</p>

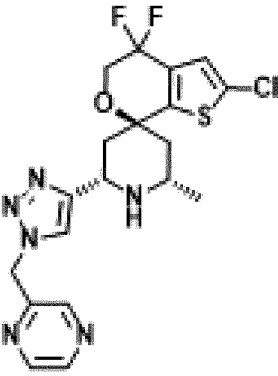
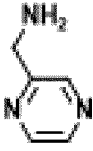
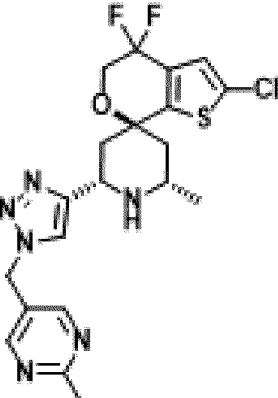

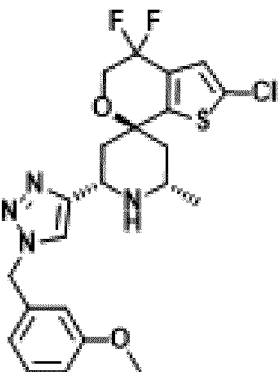
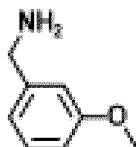
		<p>Гц, 2H), 1,83 (q, J=12,2, 10,7 Гц, 1H), 1,71 (t, J=12,8 Гц, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 493,13 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 308</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,98 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,05-6,91 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,56 (td, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,83 (dt, J=11,7, 4,4 Гц, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,02 (d, J=19,3 Гц, 1H), 2,32 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,10 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,94 (dd, J=13,1, 3,8 Гц, 2H), 1,66 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,54 (dtd, J=12,9, 9,0, 4,0 Гц, 2H), 1,42-1,23 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 551,20 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 309</p>	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,27-4,18 (m, 4H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,24 (td, J=11,7, 2,2</p>

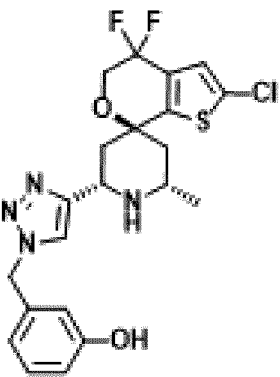
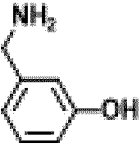
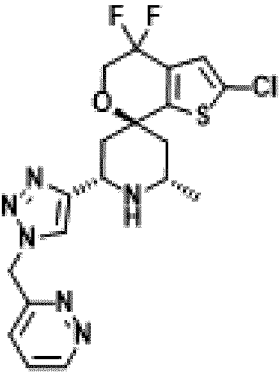

		<p>Гц, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,34 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,04 (ddd, J=11,5, 7,6, 4,0 Гц, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,39 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,36-1,25 (m, 1H), 1,24 (d, J=4,6 Гц, 1H), 1,20 (dd, J=12,1, 4,4 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 459,18 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 310</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,86 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,80 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,32 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 2H), 4,26 (dd, J=5,6, 2,9 Гц, 2H), 4,21 (t, J=10,5 Гц, 2H), 4,13 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,06 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,33 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,11 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 509,16 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 311</p>	<p>223;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,32</p>

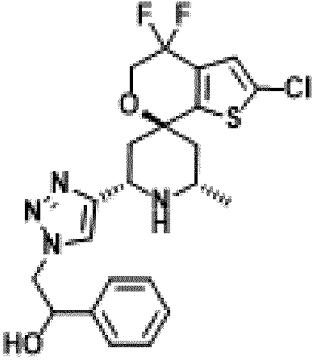
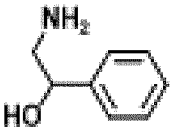
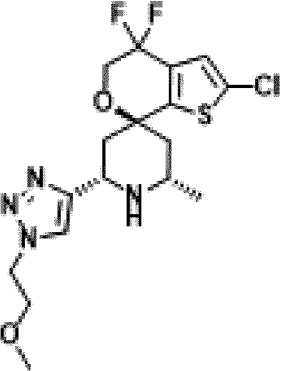

		<p>(d, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,22 (t, $J=10,5$ Гц, 2H), 4,13 (dd, $J=11,7, 2,5$ Гц, 1H), 3,76 (td, $J=8,0, 5,5$ Гц, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,07 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,71 (p, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,34 (dt, $J=13,9, 2,5$ Гц, 1H), 2,13 (dd, $J=13,8, 2,7$ Гц, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,70 (dd, $J=13,6, 11,6$ Гц, 1H), 1,59 (dt, $J=13,1, 6,6$ Гц, 1H), 1,33 (dd, $J=13,6, 11,3$ Гц, 1H), 1,04 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 445,18 ($M+1$)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 312</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,27 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 4,23 (t, $J=10,5$ Гц, 2H), 4,14 (dd, $J=11,7, 2,6$ Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,71 (dd, $J=13,5, 11,7$ Гц, 1H), 1,34 (dd, $J=13,6, 11,2$ Гц, 1H), 1,04 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,70 (q, $J=4,0$ Гц, 2H), 0,51 (q, $J=4,1$ Гц, 2H). ЖХМС m/z 495,18 ($M+1$)⁺</p>

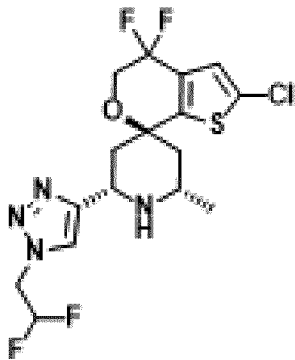

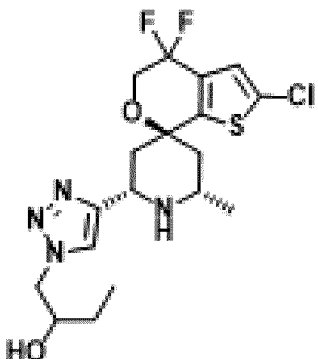

<p style="text-align: center;">Соединение 313</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,26 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,23 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,21 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,33 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,11 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 1H), 1,01 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 481,17 ($M+1$)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 314</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,33 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,22 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,13 (dd, $J=11,7, 2,6$ Гц, 1H), 3,72 (dd, $J=11,4, 4,0$ Гц, 2H), 3,26 (td, $J=11,1, 2,9$ Гц, 2H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,33 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,12 (dd, $J=13,7, 2,8$ Гц, 1H), 1,81 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,75-1,49 (m, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 1H), 1,26-1,09 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 473,22</p>

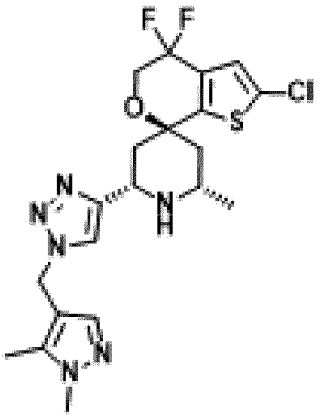

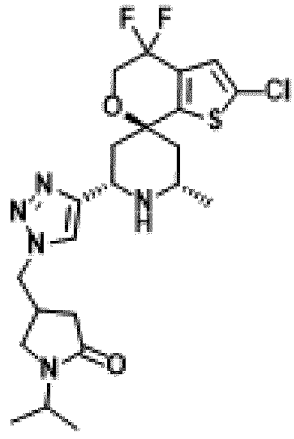
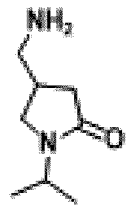
		(M+1) ⁺
<p>Соединение 315</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,71 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,71 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,44 (t, J=5,9 Гц, 2H), 4,22 (t, J=10,7 Гц, 2H), 4,10 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,25 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,63 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 469,20 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 316</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,64 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,41 (dd, J=9,5, 2,6 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,32 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,33 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,11 (d, J=13,9 Гц, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 468,16 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 317</p>	<p>223;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,70-8,61</p>

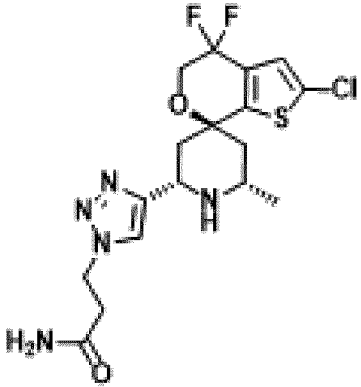
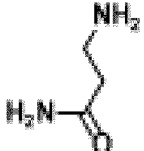
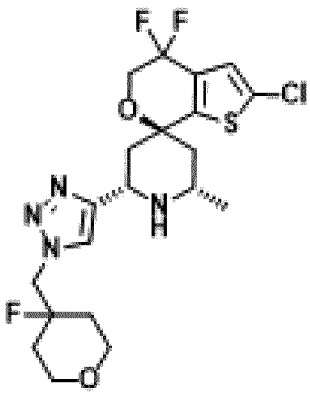
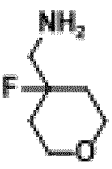
		<p>(m, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,12 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 453,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 318</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,12 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,33 (d, J=13,5 Гц, 1H), 2,11 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,67 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,30 (dd, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 467,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 319</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (td, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 6,94-6,83 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,12 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,10-2,98 (m,</p>

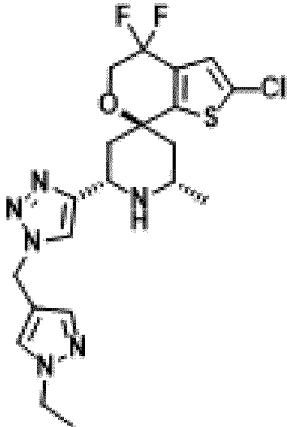

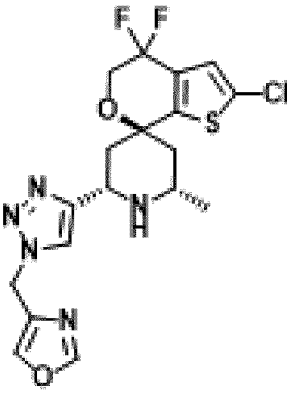

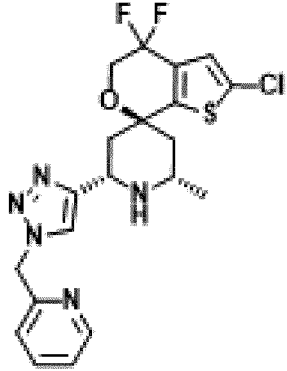

		<p>1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,68 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 481,21 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 320</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,75-6,64 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,12 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,34 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,68 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,31 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 467,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 321</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,22 (dd, J=5,0, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,15 (dd, J=11,8, 2,6 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,35 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,12 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,71 (dd,</p>

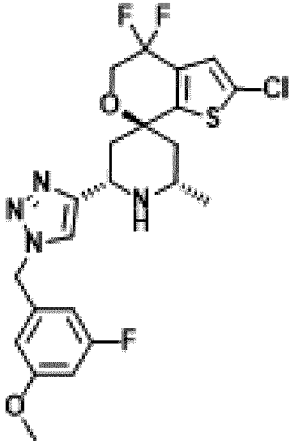
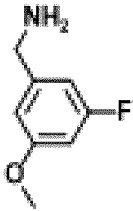
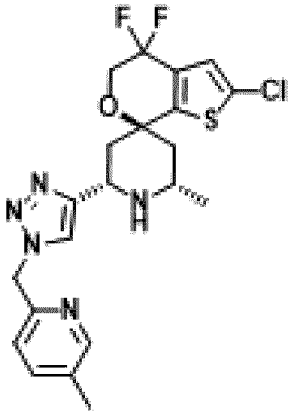

		<p>$J=13,6, 11,6$ Гц, 1H), 1,33 (dd, $J=13,6, 11,2$ Гц, 1H), 1,03 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 453,13 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 322</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,32-7,24 (m, 1H), 5,78 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,97 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=13,9, 4,0$ Гц, 1H), 4,40 (dd, $J=13,8, 8,5$ Гц, 1H), 4,23 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,14 (dd, $J=11,7, 2,5$ Гц, 1H), 3,07 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,14 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,69 (ddd, $J=13,5, 11,6, 5,6$ Гц, 1H), 1,33 (dd, $J=13,8, 11,0$ Гц, 1H), 1,04 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 481,21 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 323</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,23 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,13 (dd, $J=11,8, 2,5$ Гц, 1H), 3,71 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,12 (d,</p>

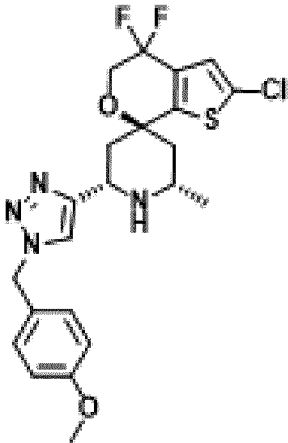

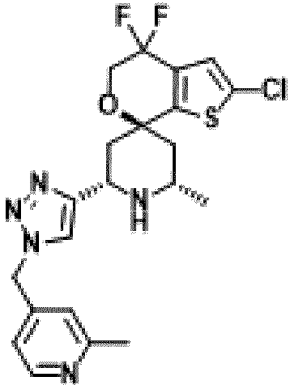
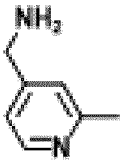
		<p>J=13,8 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 419,17 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 324</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,62-6,27 (m, 1H), 4,91 (td, J=15,7, 3,3 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,16 (dd, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 3,06 (d, J=10,1 Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,35 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 425,13 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 325</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,00 (dd, J=5,7, 1,9 Гц, 1H), 4,31 (dd, J=13,8, 4,2 Гц, 1H), 4,22 (t, J=10,3 Гц, 3H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,13 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,70 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,32 (dtq, J=26,5, 13,4, 6,3 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,3</p>

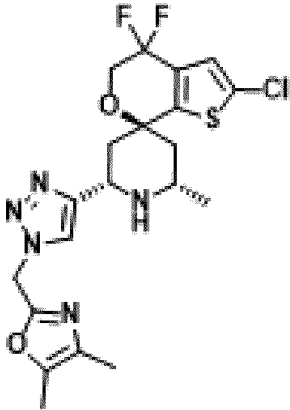

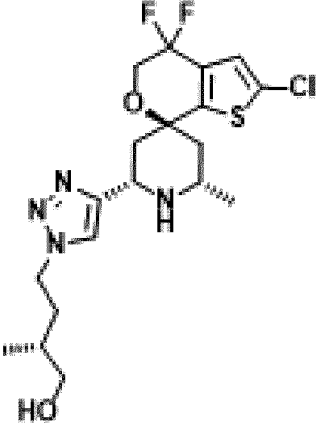

		Гц, 3H), 0,89 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС m/z 433,17 (M+1) ⁺
<p>Соединение 326</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,86 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,09 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,31 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,65 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,30 (dd, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 469,20 (M+1) ⁺
<p>Соединение 327</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,03 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,37 (d, J=7,3 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,12 (td, J=13,5, 13,0, 4,7 Гц, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,70 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,07-0,99 (m, 9H). ЖХМС m/z 500,22 (M+1) ⁺
<p>Соединение 328</p>	<p>223;</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,90 (s,

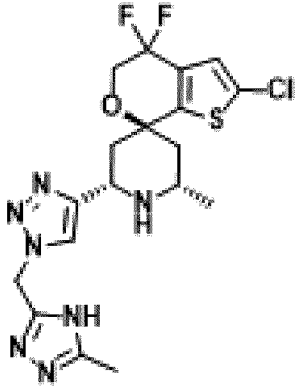
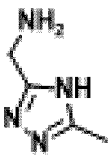
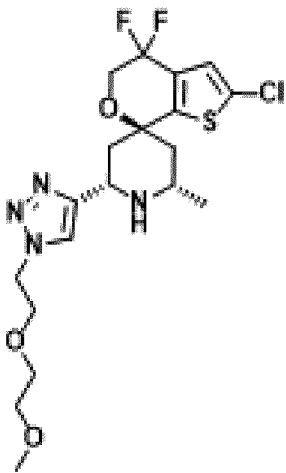

		<p>1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,01-6,89 (m, 1H), 4,49 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,12 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 3,05 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,67 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,32 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2,12 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,68 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 432,13 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 329</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,65 (d, J=21,8 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,15 (dd, J=11,6, 2,6 Гц, 1H), 3,74 (ddd, J=11,5, 5,0, 2,5 Гц, 2H), 3,49 (t, J=10,9 Гц, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,12 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,90-1,63 (m, 3H), 1,49 (t, J=12,3 Гц, 2H), 1,34 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 477,19 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 330</p>	<p>223;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s,</p>

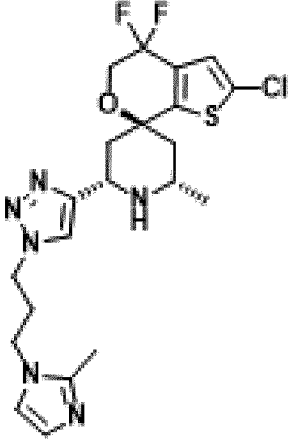

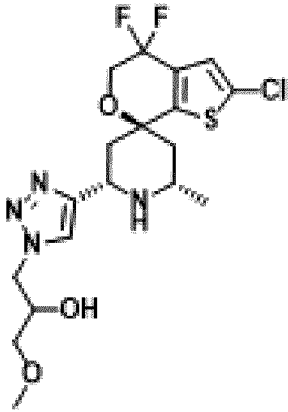
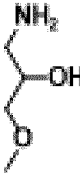
		<p>1H), 7,34 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,09 (q, J=7,4 Гц, 3H), 3,04 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,32 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2,11 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,67 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,42-1,21 (m, 4H), 1,01 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 469,20 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 331</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,12 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,11 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,68 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 442,16 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 332</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=4,7 Гц, 2H), 7,26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (dd, J=11,6, 2,5 Гц,</p>

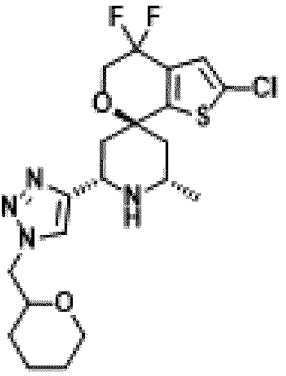

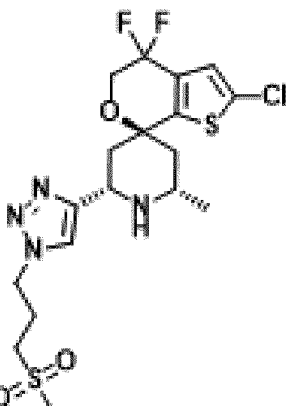

		<p>1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,35 (d, J=13,9 Гц, 2H), 2,12 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 452,18 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 333</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,81 (dt, J=11,1, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,05 (t, J=9,1 Гц, 1H), 2,34 (d, J=13,9 Гц, 2H), 2,11 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,68 (dd, J=13,6, 11,7 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 499,18 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 334</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,16-3,97 (m, 1H), 3,06 (s,</p>

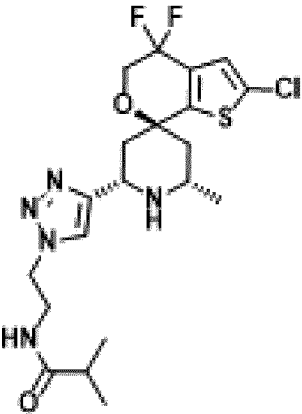

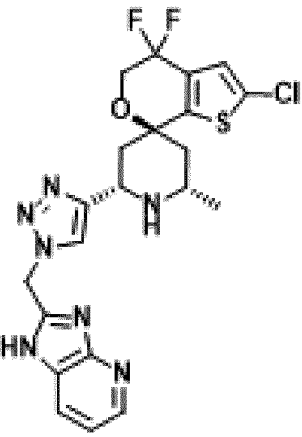
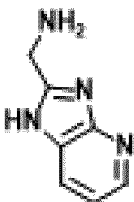
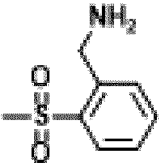
		<p>1H), 2,34 (d, J=14,2 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,44-1,29 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 466,22 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 335</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,03-6,87 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,32 (d, J=13,9 Гц, 2H), 2,10 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,66 (dd, J=13,6, 11,7 Гц, 1H), 1,30 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 481,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 336</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,42 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, J=5,1 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,19-4,04 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (d, J=13,8 Гц, 2H), 2,12 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=13,5, 11,6 Гц,</p>

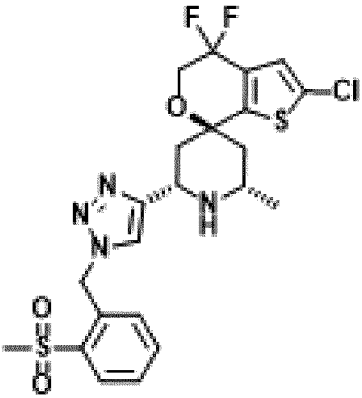
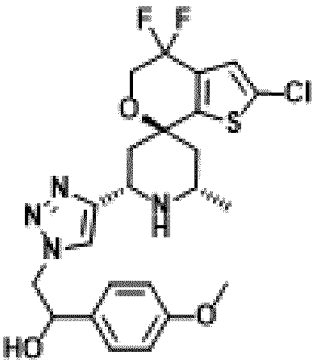
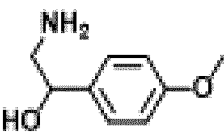
		<p>1H), 1,32 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 466,18 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 337</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (dd, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 3,06 (t, J=8,5 Гц, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,12 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,04-1,95 (m, 3H), 1,70 (dd, J=13,6, 11,7 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,5, 11,2 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 470,15 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 338</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,00 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,53 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,35 (td, J=7,7, 7,2, 2,2 Гц, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,1 Гц, 1H), 3,25 (td, J=5,8, 1,6 Гц, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,34 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,91 (dt, J=13,5, 6,9 Гц, 1H), 1,70 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,45 (dt, J=13,7, 6,6 Гц, 1H), 1,39-1,23 (m, 1H), 1,04</p>

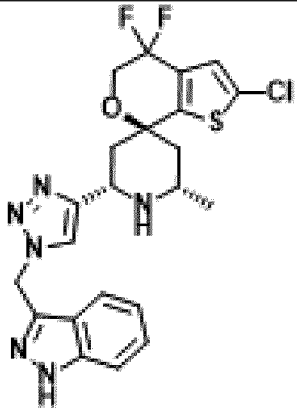
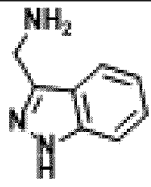
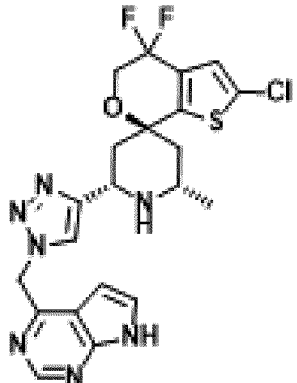
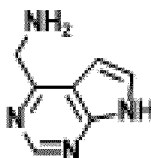

		(d, J=6,2 Гц, 3H), 0,86 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,21 (M+1) ⁺
<p>Соединение 339</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,32 (d, J=13,1 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,40-1,24 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 456,15 (M+1) ⁺
<p>Соединение 340</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 3,79 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,52 (dd, J=5,9, 3,5 Гц, 2H), 3,41 (dd, J=5,7, 3,6 Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,14-2,97 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,33 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 463,15

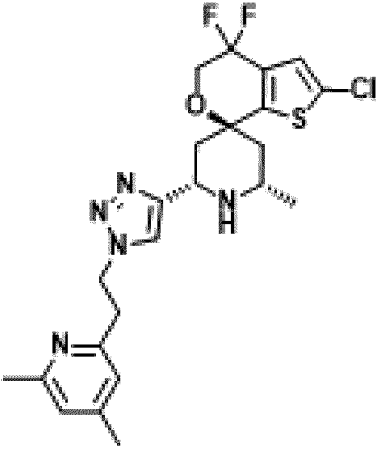
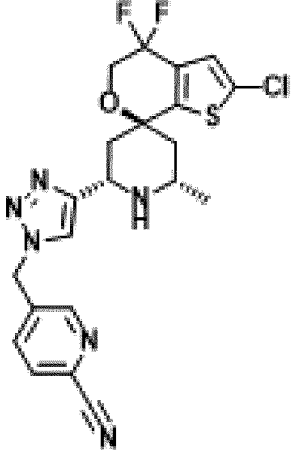


		(M+1) ⁺
<p>Соединение 341</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,03 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,06 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,31 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,7 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,86 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 5H), 2,14 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,35-1,16 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 483,24 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 342</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,28 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,40 (dd, J=13,7, 3,3 Гц, 1H), 4,29-4,18 (m, 3H), 4,14 (dd, J=11,5, 2,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,29-3,22 (m, 5H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,71 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 449,15 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 343</p>	<p>223;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,89 (s,</p>

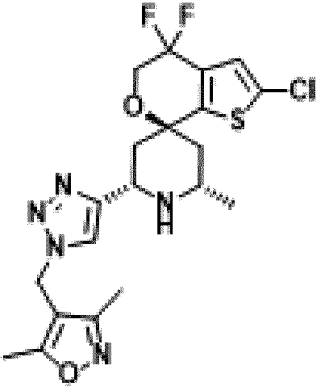
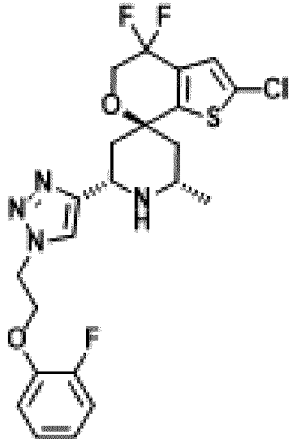

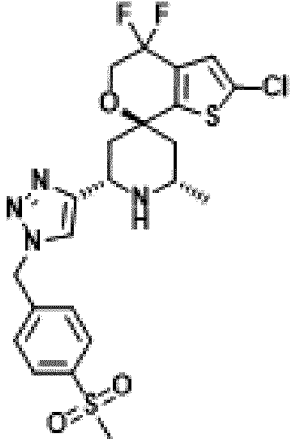
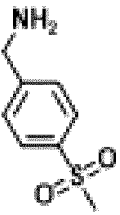
		<p>1H), 7,35 (s, 1H), 4,46-4,28 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,12 (dd, J=11,8, 2,6 Гц, 1H), 3,84 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,28 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,05 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,34 (d, J=13,4 Гц, 2H), 2,12 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,72 (dd, J=26,7, 14,3 Гц, 2H), 1,58 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,51-1,27 (m, 4H), 1,19 (dd, J=23,4, 11,5 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 459,18 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 344</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,46 (t, J=7,0 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,7 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,18-3,03 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,34 (d, J=13,6 Гц, 2H), 2,23 (p, J=7,1 Гц, 2H), 2,14 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 481,08 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 345</p>	<p>223;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (s,</p>

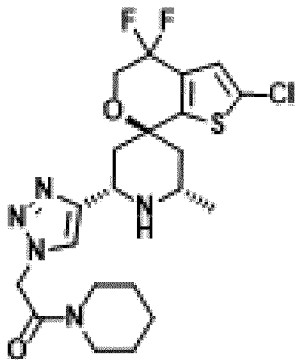
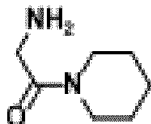
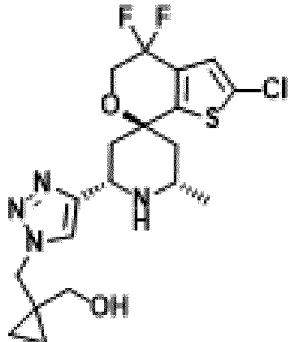
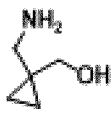
		<p>1H), 7,88 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,37 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,29-4,18 (m, 2H), 4,13 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,45 (q, J=6,1 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,35-2,23 (m, 3H), 2,14 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,38-1,25 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,95 (dd, J=6,9, 1,4 Гц, 6H). ЖХМС m/z 474,17 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 346</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,19 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,05 (dd, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,10 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,32 (dd, J=13,4, 11,4 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 492,14 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 347</p>	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (td, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,69-7,54</p>

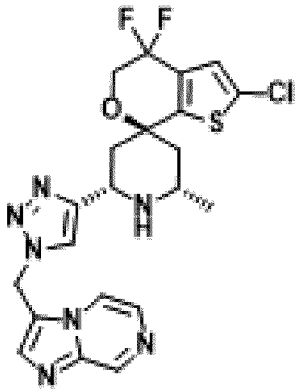
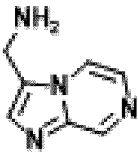
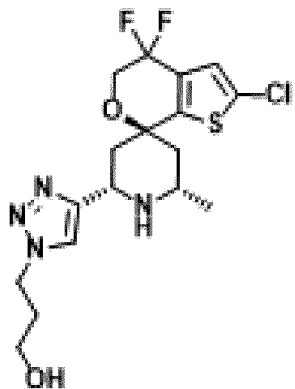

		<p>(m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,12 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,46-1,25 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 529,12 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 348</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, J=8,8, 3,2 Гц, 2H), 6,95-6,84 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,90 (dd, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, J=6,2, 3,4 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,13 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,33 (d, J=30,9 Гц, 2H), 2,13 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,32 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 511,19 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 349</p>	<p>223;</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,4 Гц,</p>

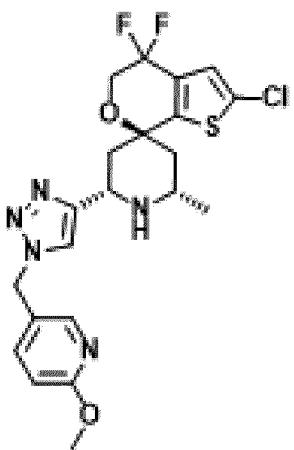
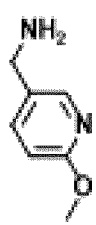
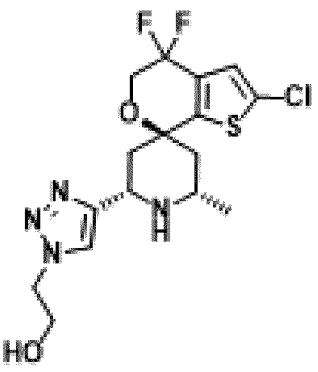

		<p>1H), 7,34 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,10 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,20 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,09 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,30 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,08 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,38-1,16 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 491,15 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 350</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,56 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,16 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,35 (d, J=13,2 Гц, 2H), 2,12 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H), 1,33 (dd, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 492,14 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 351</p>	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,66 (t, J=7,4 Гц, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,19 (t,</p>

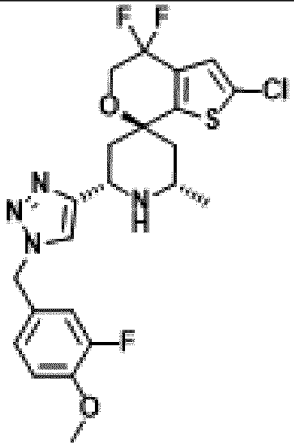
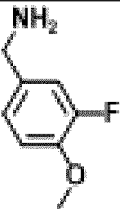
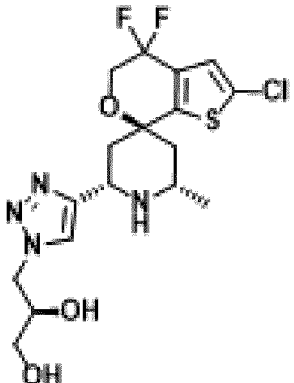
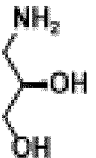
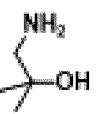
		<p>J=7,4 Гц, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,67 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,31 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 494,21 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 352</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,74 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,0, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,12 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,68 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 477,15 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 353</p>	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,14 (s, 4H), 1,67 (dd,</p>

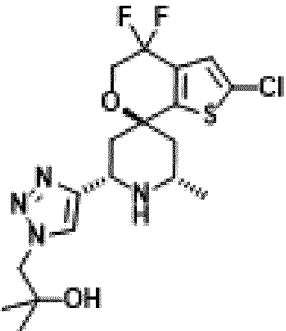
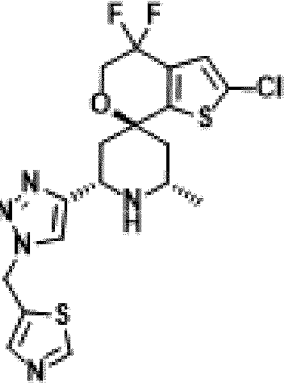

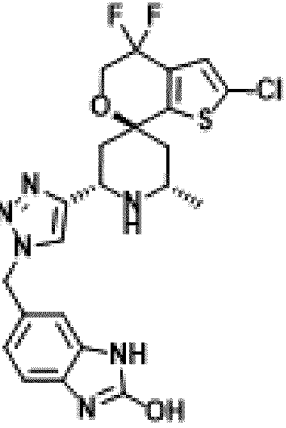
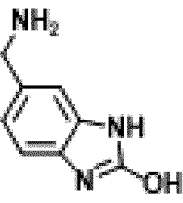
		<p>$J=13,6, 11,6$ Гц, 1H), 1,30 (dd, $J=13,6, 11,3$ Гц, 1H), 1,02 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 470,15 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 354</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (dddd, $J=19,9, 17,9, 11,2, 4,8$ Гц, 3H), 7,02-6,90 (m, 1H), 4,75 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,47 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,22 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,14 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,32 (d, $J=10,6$ Гц, 2H), 2,13 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,69 (dd, $J=13,7, 11,6$ Гц, 1H), 1,33 (dd, $J=13,6, 11,3$ Гц, 1H), 1,03 (d, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 499,18 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 355</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,10 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,54 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,22 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,14 (d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,35 (d, $J=15,3$ Гц, 2H),</p>

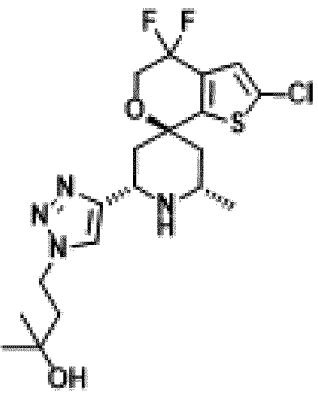
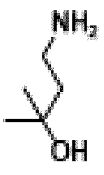
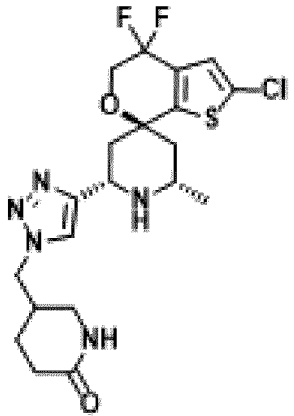
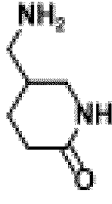
		2,12 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,31 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 529,16 (M+1) ⁺
<p>Соединение 356</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,86 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,15 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,45 (d, J=8,8 Гц, 4H), 3,07 (s, 1H), 2,34 (d, J=13,4 Гц, 2H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,71 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,59 (q, J=6,5, 5,6 Гц, 4H), 1,45 (s, 2H), 1,41-1,26 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 429,15 (M+1) ⁺
<p>Соединение 357</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,15-3,02 (m, 3H), 2,35 (d, J=12,3 Гц, 2H), 2,12 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,7, 11,7 Гц, 1H), 1,34 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,62 (q, J=4,0

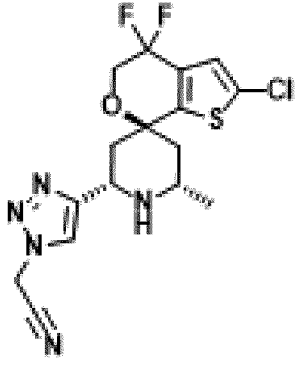

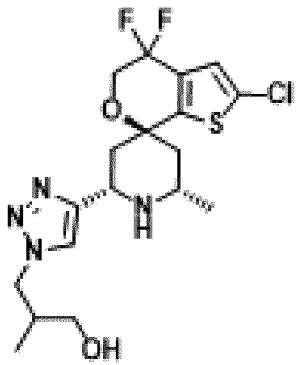
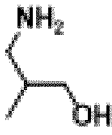

		Гц, 2H), 0,48 (q, J=4,1 Гц, 2H). ЖХМС m/z 445,18 (M+1) ⁺
<p>Соединение 358</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,61 (dd, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,20 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,09 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3,01 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,30 (d, J=15,4 Гц, 2H), 2,10 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,64 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,38-1,19 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 491,18 (M+1) ⁺
<p>Соединение 359</p> 	<p>223;</p> 	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,36 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,13 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,13 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,93 (p, J=6,5 Гц, 2H), 1,70 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 419,13 (M+1) ⁺

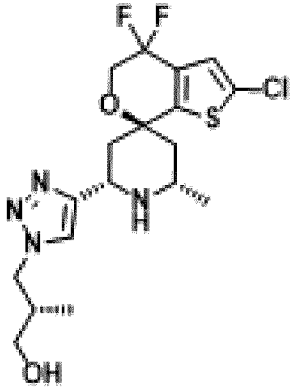
<p style="text-align: center;">Соединение 360</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,23 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,32 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2,11 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,75-1,58 (m, 1H), 1,30 (dd, J=13,5, 11,2 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 482,16 (M+1) ⁺
<p style="text-align: center;">Соединение 361</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,35 (t, J=5,4 Гц, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,14 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,76 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,0 Гц, 2H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 405,13 (M+1) ⁺
<p style="text-align: center;">Соединение 362</p>	<p style="text-align: center;">223;</p>	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,01 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28-

		<p>7,21 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,21 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=11,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (d, J=19,8 Гц, 1H), 2,33 (d, J=13,6 Гц, 2H), 2,11 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,66 (dd, J=13,6, 11,6 Гц, 1H), 1,31 (dd, J=13,6, 11,3 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 499,18 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 363</p> 	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,45 (dd, J=13,8, 3,6 Гц, 1H), 4,22 (dd, J=13,3, 8,9 Гц, 3H), 4,14 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,33 (d, J=14,2 Гц, 2H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,38-1,27 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 435,16 (M+1)⁺</p>
<p style="text-align: center;">Соединение 364</p>	<p style="text-align: center;">223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,24 (d, J=12,4 Гц, 4H), 4,14 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,35</p>

		<p>(d, $J=13,8$ Гц, 2H), 2,12 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,70 (dd, $J=13,6, 11,6$ Гц, 1H), 1,34 (dd, $J=13,6, 11,2$ Гц, 1H), 1,08-1,01 (m, 9H). ЖХМС m/z 433,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 365</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,21 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,33 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,11 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,67 (dd, $J=13,5, 11,6$ Гц, 1H), 1,31 (dd, $J=13,5, 11,3$ Гц, 1H), 1,02 (d, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 458,10 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 366</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,68 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,95 (dd, $J=7,9, 1,6$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,21 (t, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,10 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,02 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 2,33 (t, $J=13,7$ Гц, 2H), 2,10 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,66 (dd, $J=13,6, 11,6$ Гц, 1H), 1,35-1,23 (m,</p>

		1H), 1,01 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 507,17 (M+1) ⁺
<p>Соединение 367</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,99 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,38 (dd, J=7,0, 4,2 Гц, 2H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,12 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,32 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,13 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,69 (dd, J=13,6, 11,7 Гц, 1H), 1,32 (dd, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,13 (s, 6H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 447,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 368</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,00 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,33 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,13 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,89 (t, J=10,8 Гц, 1H), 2,34 (d, J=13,0 Гц, 2H), 2,30-2,05 (m, 4H), 1,69 (t, J=12,5 Гц, 2H), 1,43 (t, J=9,9 Гц, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 472,18 (M+1)⁺</p>
Соединение 369	223;	¹ H ЯМР (400 МГц,

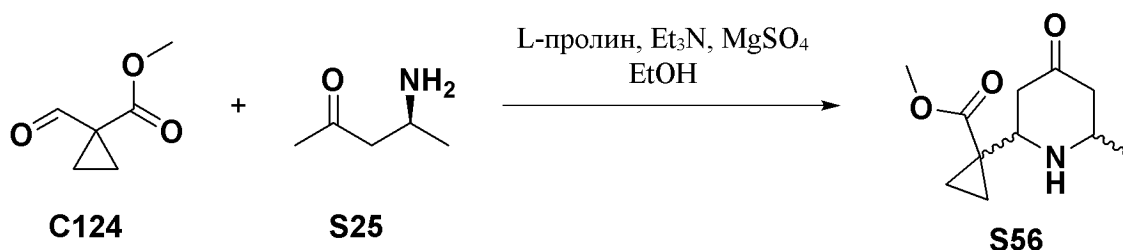
		<p>ДМСО-d6) δ 8,03 (d, J=90,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,40 (d, J=306,9 Гц, 2H), 4,19 (dt, J=29,2, 9,8 Гц, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,35 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,71 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,40-1,29 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 400,12 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 370</p> 	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,94 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,73 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=13,5, 5,9 Гц, 1H), 4,22 (t, J=10,6 Гц, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,08 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,34 (d, J=13,5 Гц, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,70 (dd, J=13,5, 11,6 Гц, 1H), 1,33 (dd, J=13,6, 11,1 Гц, 1H), 1,03 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,77 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС m/z 433,17 (M+1)⁺</p>
<p>Соединение 371</p>	<p>223;</p> 	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,45 (dd, J=13,9, 3,5 Гц, 1H), 4,27-4,10 (m, 4H), 3,79</p>

		<p>(s, 1H), 3,07 (t, J=7,9 Гц, 1H), 2,34 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,13 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,71 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС m/z 435,16 (M+1)⁺</p>
---	--	--

^xSharpless, K. B. et al. Nature, **2019**, 574, 86-89

Получение S56

метил-1-[(2S,6S)-6-метил-4-оксо-2-пиперидил]циклопропанкарбоксилат (S56)

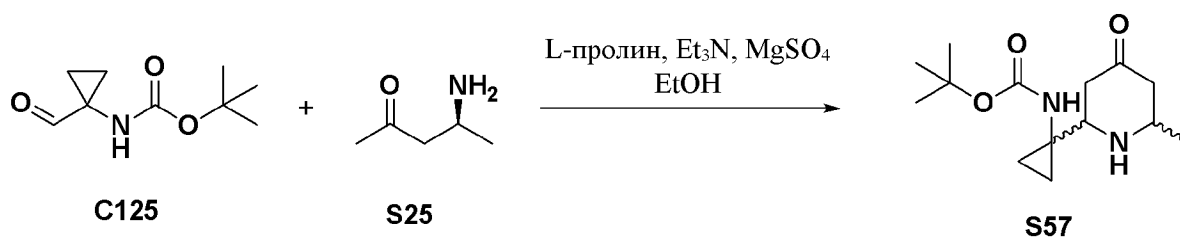


Стандартный способ С: Циклизация с получением пиперидона и обработка путем перегонки

[00375] Охлаждали перемешиваемый раствор (4S)-4-аминопентан-2-она (соль хлороводородной кислоты) **S25** (1,25 г, 8,2 ммоль) в EtOH (50 мл) до 0°C. Затем добавляли Et₃N (2,28 г, 3,2 мл, 22,0 ммоль), MgSO₄ (950 мг, 7,7 ммоль), L-пролин (490 мг, 4,0 ммоль) и метил-1-формилциклопропанкарбоксилат **C124** (1 г, 7,6 ммоль). Через 30 минут оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Перегоняли реакционную смесь в вакууме с получением неочищенного продукта в виде густого коричневого маслянистого вещества. Очищали неочищенное вещество путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали 12% MeOH в ДХМ) с получением продукта, метил-1-[(2S,6S)-6-метил-4-оксо-2-пиперидил]циклопропанкарбоксилата **S56** (600 мг, выход 37%), в виде бледно-желтого маслянистого вещества. В указанных условиях наблюдали частичное стереохимическое загрязнение энантимерно чистого исходного вещества (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25**, в результате чего получали неразделенные смеси стереоизомеров, в которых основным изомером являлся цис-продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,58 (s, 3H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,30-2,13 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,10-0,94 (m, 8H). ЖХМС m/z 212,1 [M+H]⁺.

Получение S57

трет-бутил-N-[1-[(2S,6S)-6-метил-4-оксо-2-пиперидил]циклопропил]карбамат (S57)



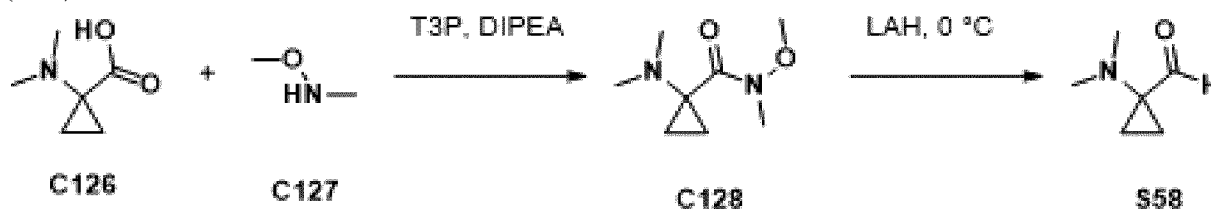
Стандартный способ D: Циклизация с получением пиперидона и обработка путем гашения водным раствором

[00376] В перемешиваемый раствор (4S)-4-аминопентан-2-она (соль хлороводородной кислоты) (1 г, 6,5 ммоль) **S25** в EtOH (20 мл) добавляли L-пролин (150 мг, 1,3 ммоль), MgSO₄ (783 мг, 6,4 ммоль), Et₃N (718,74 мг, 1 мл, 7,0 ммоль) и трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)карбамат **C125** (1,2 г, 6,4 ммоль) при комнатной температуре. Оставляли реакционную массу перемешиваться на 16 часов при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь насыщенным NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои 0,15 н. водной HCl (3×50 мл), а затем доводили pH водного слоя до 12 при помощи 1 н. раствора NaOH. Экстрагировали водный слой EtOAc (3×100 мл) и сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 меш и элюировали 4% MeOH в ДХМ с получением трет-бутил-N-[1-(2S,6S)-6-метил-4-оксо-2-пиперидил]циклопропил]карбамата **S57** (800 мг, выход 46%). В указанных условиях наблюдали частичное стереохимическое загрязнение энантимерно чистого исходного вещества (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25**, в результате чего получали неразделенные смеси стереоизомеров, в которых основным изомером являлся цис-продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,11 (ушир.s, 1H), 2,74 (ушир.s, 1H), 2,49 (ушир.s, 1H), 2,18-2,0 (m, 5H), 1,36 (s, 9H), 1,09 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,75-0,60 (m, 4H). ЖХМС m/z 269,2 [M+H]⁺.

Получение S58

трет-бутил-N-[1-(2S,6S)-6-метил-4-оксо-2-пиперидил]циклопропил]карбамат

(S58)



Стадия 1. 1-(диметиламино)-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамид (C128)

[00377] В перемешиваемый раствор 1-(диметиламино)циклопропанкарбоновой кислоты **C126** (500 мг, 0,0038 моль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (2,226 г, 3,00 мл, 0,0169 моль) и N-метоксиметанамин (соль хлороводородной кислоты) **C127** (453 мг, 0,0046 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут и медленно

добавляли ТЗР (3,12 г, 2,92 мл, 50% (масс./масс.), 0,0049 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (25 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 1 н. раствор NaOH (10 мл), отделяли органический слой и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 меш и элюировали 70% EtOAc в петролейном эфире с получением 1-(диметиламино)-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамид **C128** (300 мг, 44%) в виде коричневой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,62 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 0,82-0,80 (m, 4H). ЖХМС m/z 173,22 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(диметиламино)циклопропанкарбальдегид (S58)

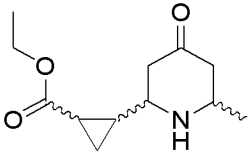
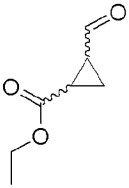
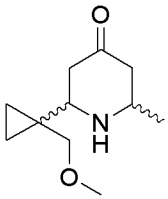
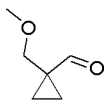
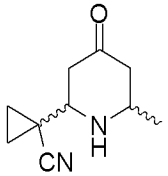
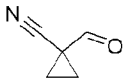
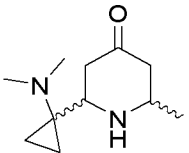
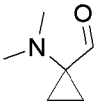
[00378] В перемешиваемую суспензию ЛАН (988 мг, 0,0255 моль) в диэтиловом эфире (50 мл) по каплям добавляли 1-(диметиламино)-N-метокси-N-метилциклопропанкарбоксамид **C128** (2 г, 0,0102 моль) при 0°C. Оставляли реакционную смесь перемешиваться на 4 часа при 0°C. Гасили реакцию водой (3,2 мл), 1 н. раствором NaOH (3,2 мл) и водой (3,2 мл). Фильтровали реакционную массу через подложку с Celite® и промывали диэтиловым эфиром (30 мл). Упаривали фильтрат в вакууме с получением неочищенного 1-(диметиламино)циклопропанкарбальдегида **S58** (1,4 г, 97%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,01 (s, 1H), 2,63 (s, 6H), 1,28-1,14 (m, 4H).

Промежуточные соединения S59-S62

[00379] Промежуточные соединения **S59-S62** (см. таблицу 12) получали за одну стадию из промежуточного соединения **S25** стандартным способом С или D. Соответствующие альдегиды получали способами, описанными выше, или из коммерческих источников. Наблюдали частичное стереохимическое загрязнение энантимерно чистого исходного вещества (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **S25** на стадии 1, в результате чего на стадии 1 получали неразделенную смесь стереоизомеров. В каждом случае цис-продукт являлся основным изомером. Любые модификации способов указаны в таблице 12 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 12. Структура и физико-химические данные промежуточных соединений S59-S62

<i>Промежуточное соединение</i>	<i>Структура</i>	<i>Альдегидный реагент</i>	<i>Способ</i>	<i>¹H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H]⁺</i>
---------------------------------	------------------	----------------------------	---------------	--

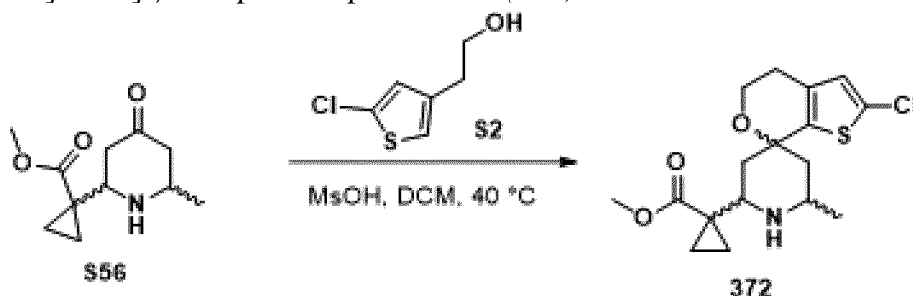
S59			C	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 4,09-4,01 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,25-1,97 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 1,11-0,87 (m, 3H)
S60			D	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 4,09-4,01 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,25-1,97 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 1,11-0,87 (m, 3H); 198,1
S61			D	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 2,80-2,75 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 3H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,23-1,00 (m, 7H); 179,2
S62			D ¹	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 4,09-4,01 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,25-1,97 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 1,11-0,87 (m, 3H); 198,1

Примечание:

1) Способ обработки модифицировали следующим образом: Разбавляли реакционную смесь насыщенным NaHCO_3 50 мл) и экстрагировали EtOAc (4×300 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного вещества.

Соединение 372

метил-1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропанкарбоксилат (**372**)

**Стандартный способ Е: Получение спиропиперидина**

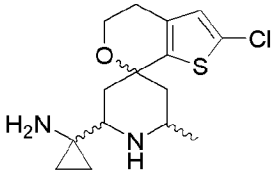
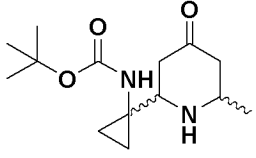
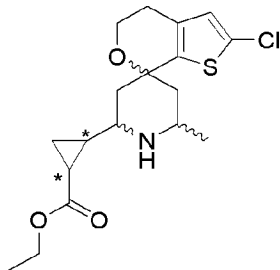
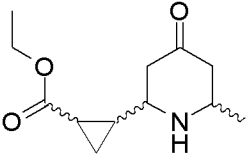
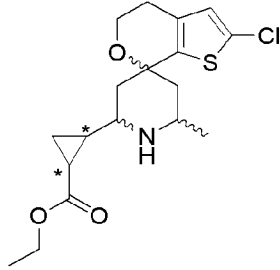
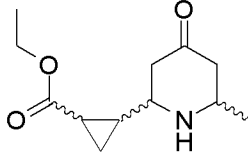
[00380] В смесь метил-1-[(2S,6S)-6-метил-4-оксо-2-пиперидил]циклопропанкарбоксилата **S56** (100 мг, 0,473 ммоль) и 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (92 мг, 0,57 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (2,2 мл) добавляли MsOH (250 мкл, 3,85 ммоль, 8 экв.) и нагревали смесь до 40°C. Через 5 часов гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесь ДХМ (6х). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенное вещество на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в гептане, с получением метил-1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропанкарбоксилата **372** (123 мг, 69%). По причине частичного снижения энантиомерной чистоты во время получения **S56**, **372** также выделяли в виде смеси энантиомеров, в которой основной энантиомер имел (2'S,6'S,7S)-конфигурацию. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,56 (s, 1H), 3,88 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,04 (dtd, J=12,9, 6,5, 2,5 Гц, 1H), 2,73 (dd, J=11,8, 2,5 Гц, 1H), 2,58 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,00 (ddt, J=17,5, 13,4, 2,5 Гц, 2H), 1,70 (dd, J=13,3, 11,7 Гц, 2H), 1,40-1,16 (m, 3H), 1,11 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,77 (ddd, J=9,7, 5,4, 2,6 Гц, 1H). ЖХМС m/z 356,15 [M+H]⁺.

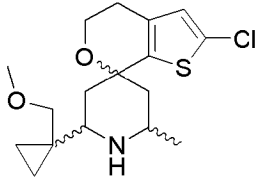
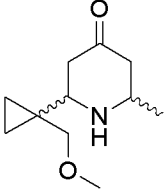
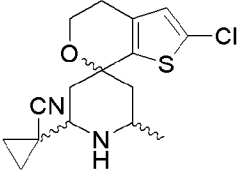
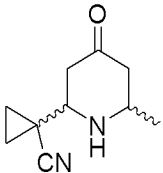
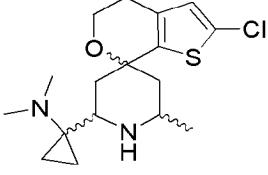
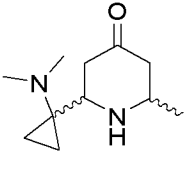
Соединения 373-378

[00381] Соединения **373-378** (см. таблицу 13) получали за одну стадию из соответствующего пиперидинового реагента стандартным способом Е. По причине частичного снижения энантиомерной чистоты во время получения пиперидиновых реагентов, соединения также выделяли в виде смеси энантиомеров, в которой основной энантиомер имел (2'S,6'S,7S)-конфигурацию. Любые модификации способов указаны в таблице 13 и прилагаемых примечаниях.

Таблица 13. Структура и физико-химические данные соединений 373-378

Соединение	Структура	Пиперидиновый реагент	¹ H ЯМР; ЖХМС m/z [M+H] ⁺

373			¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 6,58 (s, 1H), 3,88 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,17 (dd, J=10,3, 5,1 Гц, 1H), 2,59 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,34 (dd, J=11,8, 2,3 Гц, 1H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,62 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,45-1,28 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,71-0,60 (m, 1H), 0,60-0,45 (m, 2H), 0,45-0,37 (m, 1H); 356,15
374 ¹			¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,10 (qd, J=7,2, 2,7 Гц, 2H), 3,86 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,29 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,66-2,46 (m, 3H), 2,24-1,82 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,30-1,06 (m, 7H), 0,87-0,69 (m, 1H); 370,31
375 ¹			¹ H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,08 (qd, J=7,1, 2,3 Гц, 2H), 3,87 (td, J=5,6, 3,1 Гц, 2H), 3,70-3,28 (m, 2H), 2,78 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,61 (q, J=5,0, 4,4 Гц, 2H), 2,38-2,07 (m, 3H), 1,95 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,53 (dt, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 1,39 (dd, J=6,5, 1,7 Гц, 3H), 1,33-0,97 (m, 5H); 370,31

376 ²		 <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,44 (d, J=1,9 Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,87 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,78-3,45 (m, 2H), 3,38 (d, J=3,0 Гц, 3H), 3,15 (d, J=12,2 Гц, 2H), 2,61 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,16 (td, J=10,4, 9,0, 2,8 Гц, 2H), 2,05 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,82 (t, J=13,2 Гц, 1H), 1,38 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,02 (s, 1H), 0,65 (p, J=5,6 Гц, 2H), 0,51 (t, J=9,5 Гц, 1H); 342,32</p>
377 ²		 <p>¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,26 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,13-3,60 (m, 2H), 3,44 (ddd, J=12,0, 6,5, 2,8 Гц, 1H), 2,75 (dd, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 2,61 (q, J=5,2 Гц, 2H), 2,26 (dt, J=14,2, 2,7 Гц, 1H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,76 (dd, J=14,4, 11,9 Гц, 1H), 1,53-1,32 (m, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,06-0,82 (m, 1H); 323,26</p>
378 ³		 <p>¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 6,75 (s, 1H), 3,95 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,70 (ddt, J=13,3, 6,8, 3,4 Гц, 1H), 3,21 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,64 (td, J=5,4, 1,5 Гц, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,30 (ddt, J=14,4, 9,2, 2,7 Гц, 2H), 1,98</p>

			(dd, J=14,5, 12,4 Гц, 1H), 1,80 (dd, J=14,9, 12,2 Гц, 1H), 1,39 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,27-1,04 (m, 2H), 0,93 (dd, J=11,3, 4,8 Гц, 1H), 0,75 (dd, J=11,0, 5,0 Гц, 1H); 341,37
--	--	--	--

Примечание:

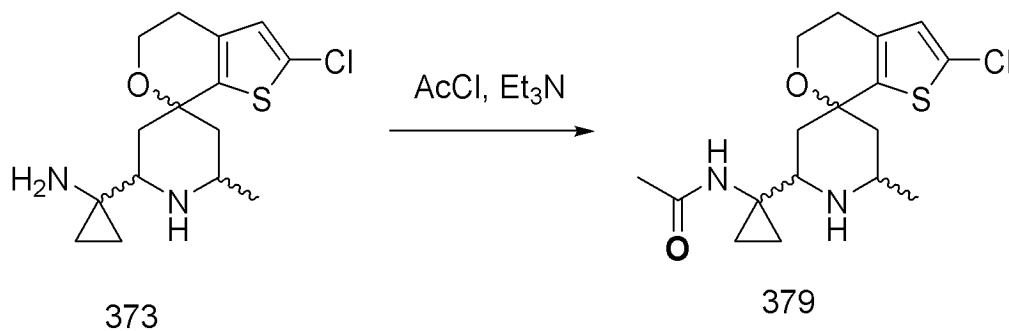
1) Соединения **374** и **375** разделяли путем хроматографии на силикагеле, элюируя 0%-70% EtOAc/EtOH (3:1) в гептане, затем путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,2% муравьиной кислоты.

2) Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,2% муравьиной кислоты.

3) Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты.

Соединение 379

N-[1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропил]ацетамид (**379**)

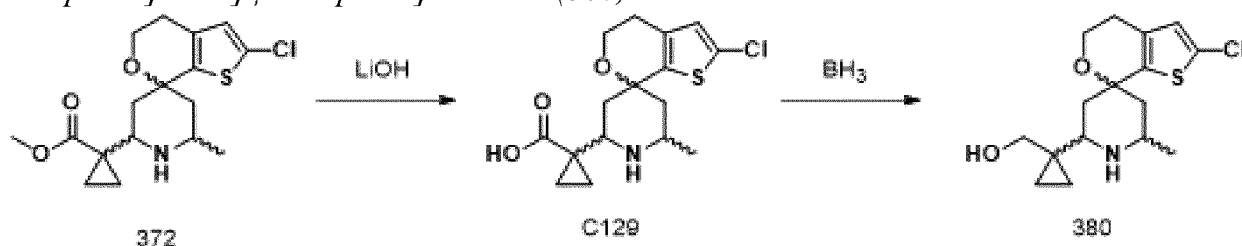


[00382] При 0°C в смесь 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропанамина **373** (14,5 мг, 0,044 ммоль) в ДХМ (200 мкл) добавляли N, N-диэтилэтанамин (20 мкл, 0,13 ммоль) и ацетилхлорид (3 мкл, 0,04 ммоль). Через 30 минут гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесь EtOAc (4x). Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 5 mM хлороводородной кислотой) приводила к получению продукта, N-[1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропил]ацетамида (гидрохлоридная соль) **379** (4,9 мг, выход 27%). По причине

частичного снижения энантиомерной чистоты во время получения **373**, **379** выделяли в виде смеси энантиомеров, в которой основной энантиомер имел (2'S,6'S,7S)-конфигурацию. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,40 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,61 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,29 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2,20-1,97 (m, 5H), 1,86 (t, J=13,3 Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,18 (s, 1H), 1,08 (s, 1H), 0,96 (s, 1H). ЖХМС m/z 355,28 [M+H]⁺. Конфигурацию N-ацилированного положения присваивали предположительно.

Соединение 380

[1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропил]метанол (**380**)



Стадия 1. 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропанкарбоновая кислота (**C129**)

[00383] В смесь метил-1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропанкарбосилата **372** (82 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (500 мкл) добавляли водный раствор LiOH (26 мг, 1,1 ммоль, 500 мкл). Нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 2 часов и добавляли дополнительное количество ТГФ (1 мл) для лучшего растворения исходного вещества. После нагревания в течение почти 3 дней охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Затем концентрировали реакционную смесь для удаления растворителя и перерастворяли в ДМСО. После очистки путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 5 mM хлороводородной кислотой) выделяли 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропанкарбоновую кислоту **C129** (58 мг, выход 77%). По причине частичного снижения энантиомерной чистоты во время получения **372**, **C129** выделяли в виде смеси энантиомеров, в которой основной энантиомер имел (2'S,6'S,7S)-конфигурацию. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,89 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22-1,84 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,27-1,11 (m, 2H), 1,02 (s, 1H). ЖХМС m/z 342,27 [M+H]⁺.

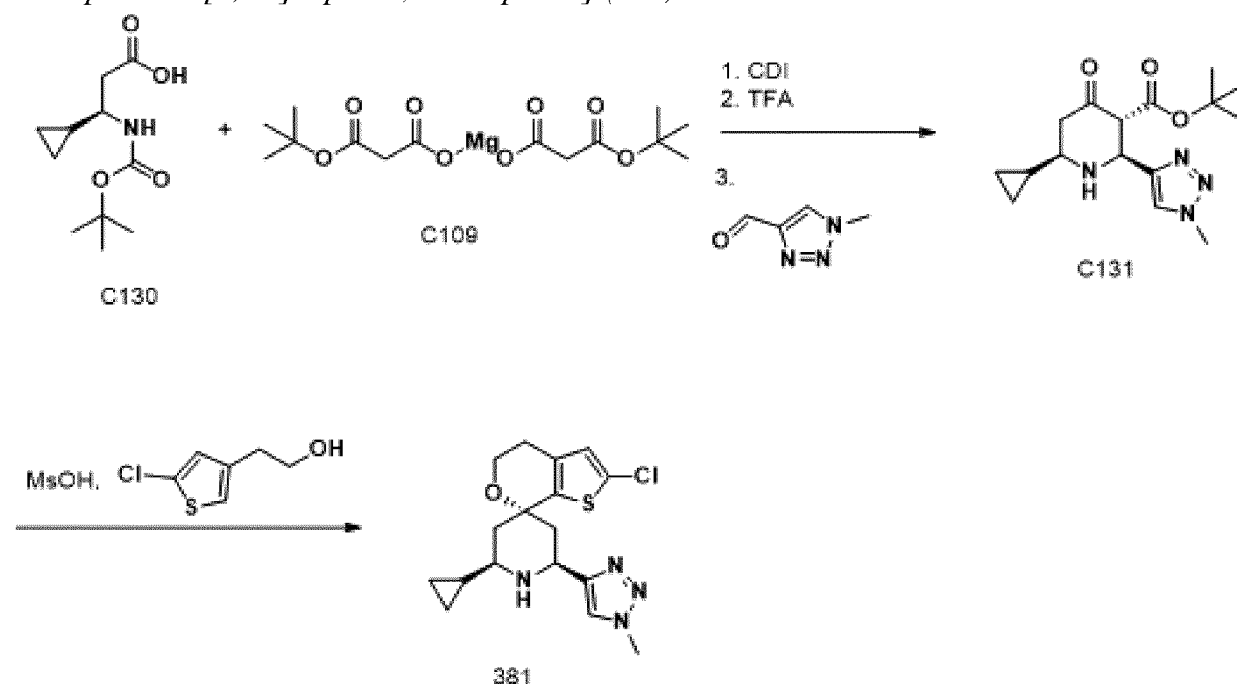
Стадия 2. [1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропил]метанол (**380**)

[00384] Растворили 1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропанкарбоновую кислоту **C129** (15 мг, 0,044 ммоль) в ТГФ (200 мкл) в пробирке. Охлаждали пробирку до 0°C в атмосфере азота. Медленно добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (175 мкл, 1 M, 0,1750 ммоль),

наблюдали выделение значительного количества газа. Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 4 часа гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесь ДХМ (5х). Сушили объединенные органические слои над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,2% муравьиной кислоты) приводила к получению продукта, [1-[(2'S,6'S,7S)-2-хлор-6'-метилспиро[4,5-дигидроотиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-2'-ил]циклопропил]метанола (соль муравьиной кислоты) **380** (6,9 мг, выход 42%). По причине частичного снижения энантиомерной чистоты во время получения **C129**, **380** выделяли в виде смеси энантиомеров, в которой основной энантиомер имел (2'S,6'S,7S)-конфигурацию. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,74 (s, 1H), 3,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=11,7, 1,5 Гц, 1H), 3,66-3,47 (m, 1H), 3,24 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,06 (dd, J=12,4, 2,6 Гц, 1H), 2,63 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,27 (ddt, J=16,7, 14,2, 2,8 Гц, 2H), 2,10 (dd, J=14,6, 12,5 Гц, 1H), 1,85 (dd, J=14,7, 12,2 Гц, 1H), 1,36 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,93-0,79 (m, 1H), 0,79-0,67 (m, 1H), 0,56 (ddt, J=17,2, 9,5, 5,4 Гц, 2H). ЖХМС m/z 328,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 381

(2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)стиро[4,5-дигидроотиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**381**)



Стадия 1. Трет-бутил-(2S,3R,6R)-6-циклопропил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилат (**C131**)

[00385] В раствор (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-циклопропилпропановой кислоты **C130** (500 мг, 2,181 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) добавляли CDI (390 мг, 2,405 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли бис[(3-трет-бутоксикарбониламино)пропан-3-ил]магний **C109** (449 мг, 1,310 ммоль). Через 20 часов разбавляли реакционную смесь МТБЭ (10 мл) и 1 н. HCl (3 мл). Отделяли органический

слой и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (3 мл) и соевым раствором (3 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(5R)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопропил-3-оксопентаноата.

[00386] Растворяли неочищенное вещество в ДХМ (4 мл) и добавляли ТФУК (1 мл, 13 ммоль). Через 1 час 30 минут трижды перегоняли раствор в виде азеотропа с ДХМ (4 мл).

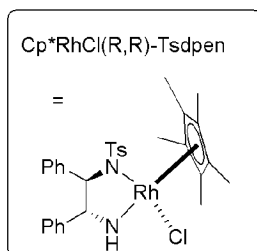
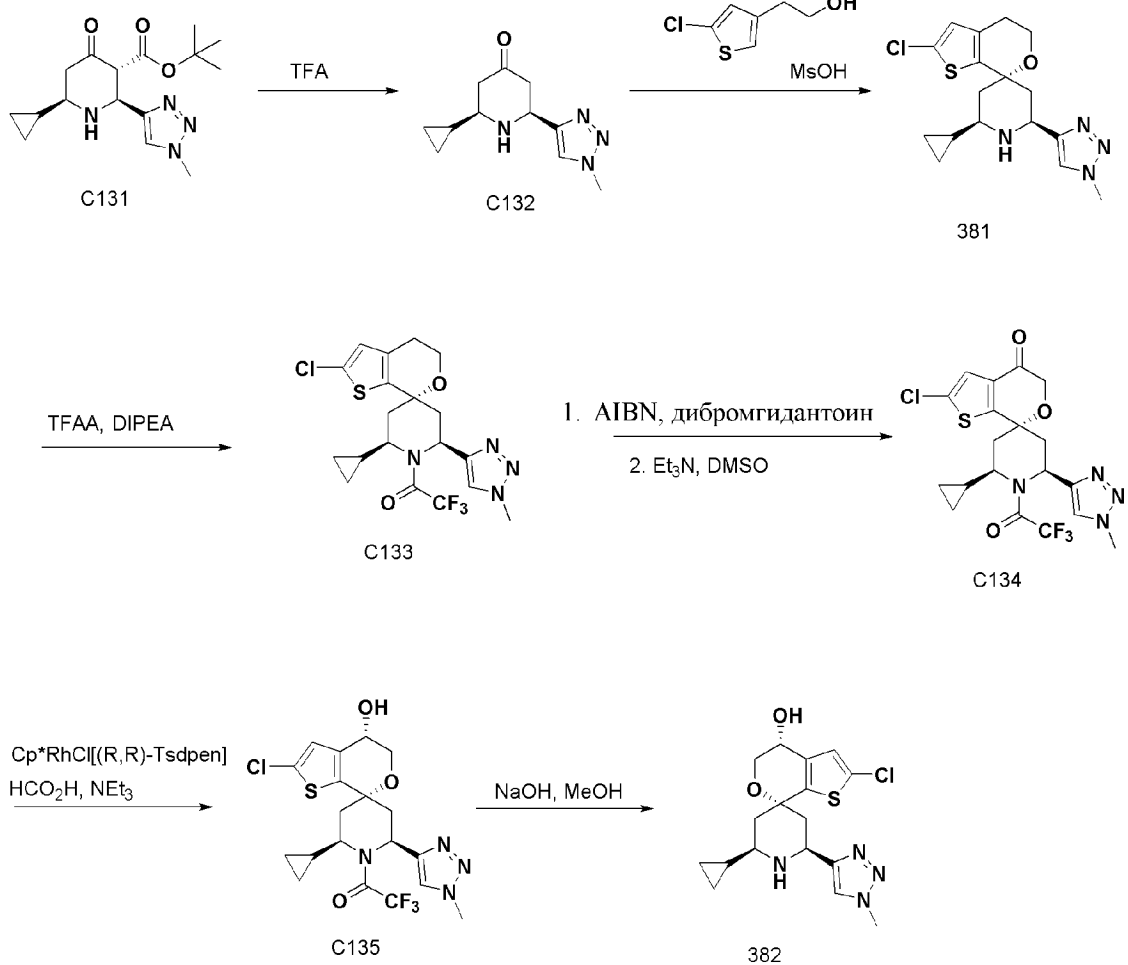
[00387] Растворяли неочищенное вещество, полученное на второй стадии, в ДХМ (4 мл) и добавляли 1-метилтриазол-4-карбальдегид (250 мг, 2,250 ммоль). После перемешивания в течение 2 дней помещали смесь непосредственно в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением трет-бутил-(2S,3R,6R)-6-циклопропил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата **C131** (432 мг, выход 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,09-4,04 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (dq, J=8,1, 2,7 Гц, 1H), 0,57 (dd, J=8,2, 1,5 Гц, 2H), 0,32-0,24 (m, 2H).

Стадия 2. (2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-7,4'-пиперидин] (381)

[00388] В смесь трет-бутил-(2S,3R,6R)-6-циклопропил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата **C131** (25 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли MeOH (20 мкл, 0,3082 ммоль) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником. Через 1 час добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (20 мг, 0,1230 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли дополнительным количеством ДХМ (2 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 мл). Отделяли органический слой и помещали в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Было обнаружено, что фракции, содержащие продукт, по-прежнему, имели чистоту ниже желаемого порогового значения, поэтому концентрировали объединенные фракции и повторно разбавляли ДМСО. Очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты. Разбавляли фракции, содержащие продукт, ДХМ (1 мл) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (1 мл). Сушили органический слой с получением (2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **381** (5,3 мг, выход 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,35 (dd, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99-3,85 (m, 2H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,20 (dt, J=13,6, 2,6 Гц, 1H), 1,80 (dd, J=13,5, 11,7 Гц, 2H), 1,65 (dd, J=13,6, 11,4 Гц, 1H), 0,79 (qt, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 0,46 (tdd, J=10,3, 8,3, 5,4 Гц, 2H), 0,23-0,12 (m, 2H). ЖХМС m/z 365,3 [M+H]⁺.

Соединение 382

(2'R,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (382)



Стадия 1. (2R,6S)-2-циклопропил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (C132)

[00389] В смесь трет-бутил-(2S,3R,6R)-6-циклопропил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата **C131** (400 мг, 1,248 ммоль) в хлороформе (8 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (500 мкл, 6,490 ммоль) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником. После перемешивания в течение ночи охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл). Сушили органический слой сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, а затем разбавляли минимальным количеством ДХМ и помещали в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением (2R,6S)-2-циклопропил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C132** (90 мг,

выход 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,50 (s, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,19 (ddd, J=11,6, 8,7, 3,0 Гц, 1H), 0,95 (ddt, J=13,2, 8,4, 4,1 Гц, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,33-0,21 (m, 2H).

Стадия 2. (2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (381)

[00390] В смесь (2R,6S)-2-циклопропил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C132** (45 мг, 0,20 ммоль) и 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола (43 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (1000 мкл) добавляли MsOH (90 мкл, 1,4 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником. После перемешивания в течение ночи охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом натрия (1 мл). Разделяли слои и помещали органический слой непосредственно в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением (2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **381** (74 мг, выход 90%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z 365,15 [M+H]⁺.

Стадия 3. 1-[(2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон (C133)

[00391] К (2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидину] **381** (74 мг, 0,203 ммоль) в ДХМ (1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль), затем ТФУКА (30 мкл, 0,2158 ммоль). Через 35 минут гасили реакцию в смеси при помощи 1 н. HCl (1 мл). Отделяли органический слой и пропускали через фазовый сепаратор. Помещали органический слой в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-50% EtOAc в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением 1-[(2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанола **C133** (51 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 461,31 [M+H]⁺.

Стадия 4. (2R,4S,6S)-2'-хлор-2'-циклопропил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он (C134)

[00392] 5 раз продували азотом в вакууме смесь 1-[(2'R,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанола **C133** (51 мг, 0,102 ммоль) в хлорбензоле (1 мл). После этого добавляли 5,5-диметил-1,3-дибромгидантоин (20 мг, 0,07 ммоль) и 2-[(E)-(1-циано-1-метилэтил)азо]-2-метилпропаннитрил (1,5 мг, 0,009 ммоль) и смесь снова 5 раз продували в вакууме. Нагревали смесь до 75°C. Через 15 минут охлаждали смесь до комнатной температуры и смешивали с насыщенным водным бикарбонатом натрия (1 мл). Отделяли органический слой, промывали водный слой этилацетатом (1 мл) и сушили объединенные органические слои сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сушили вещество в течение ночи для удаления остаточного растворителя.

[00393] Разбавляли неочищенную пену ДМСО (1 мл) в высушенной пламенем колбе и 5 раз продували азотом в вакууме. Нагревали смесь до 60°C, добавляли триэтиламин (75 мкл, 0,54 ммоль) и дополнительно нагревали темно-коричневый раствор до 65°C (внутренняя температура). Через 75 минут охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл). Промывали водный слой этилацетатом (2×5 мл), а затем сушили объединенные органические слои сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Разбавляли неочищенное вещество минимальным количеством ДХМ и помещали в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-50% EtOAc в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением (2R,4S,6S)-2'-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **C134** (16 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 475,21 [M+H]⁺.

Стадия 5. 1-[(2'R,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-4-гидрокси-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон (C135)

[00394] В смесь 5:2 диэтилэтанамин/муравьиная кислота (20 мкл, 0,04763 ммоль) в ACN (500 мкл) добавляли раствор N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (0,12 мг, 3,274E-4 ммоль) и тетрахлорида 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентан-родия (2+) (0,1 мг, 1,592E-4 ммоль) в ACN (50 мкл). Через 5 минут добавляли раствор к (2R,4S,6S)-2'-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ону **C134** (16 мг, 0,03203 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -10°C, и медленно нагревали в течение ночи. После этого концентрировали смесь и помещали непосредственно в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-50% EtOAc в гептане). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением 1-[(2'R,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-4-гидрокси-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанола **C135** (15 мг, 100%). ЖХМС m/z 477,24 [M+H]⁺.

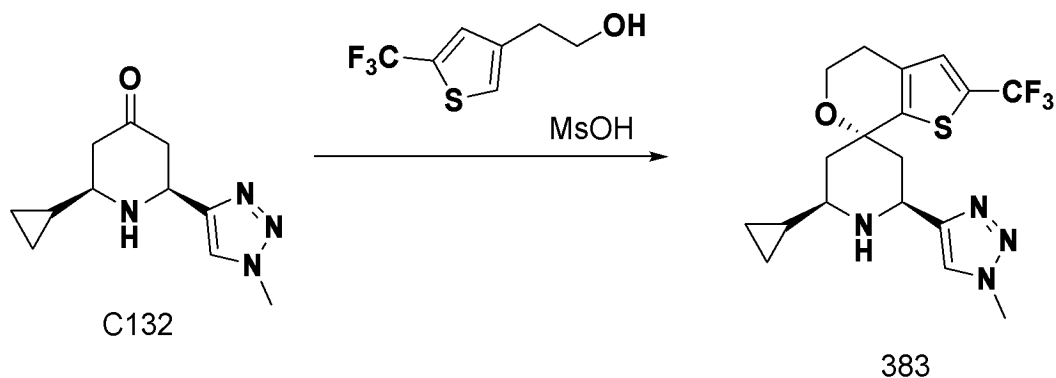
Стадия 6. (2'R,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (382)

[00395] Растворяли 1-[(2'R,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-4-гидрокси-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон **C135** (15 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (0,2 мл) и нагревали до 60°C, после чего добавляли NaOH (50 мкл, 6 M, 0,30 ммоль). После перемешивания в течение 7 часов наблюдали практически полную конверсию. Разбавляли смесь водой (1 мл). Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению (2'R,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (трифторацетатная соль) **382** (11,7 мг, выход 74% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,

метанол-d4) δ 8,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,49 (t, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,04 (dd, $J=12,2, 3,3$ Гц, 1H), 3,86 (dd, $J=12,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,32 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,28 (dd, $J=14,8, 12,6$ Гц, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,02 (dd, $J=8,7, 4,8$ Гц, 1H), 0,74 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,65-0,59 (m, 1H), 0,42 (s, 1H). ЖХМС m/z 381,28 $[M+H]^+$.

Соединение 383

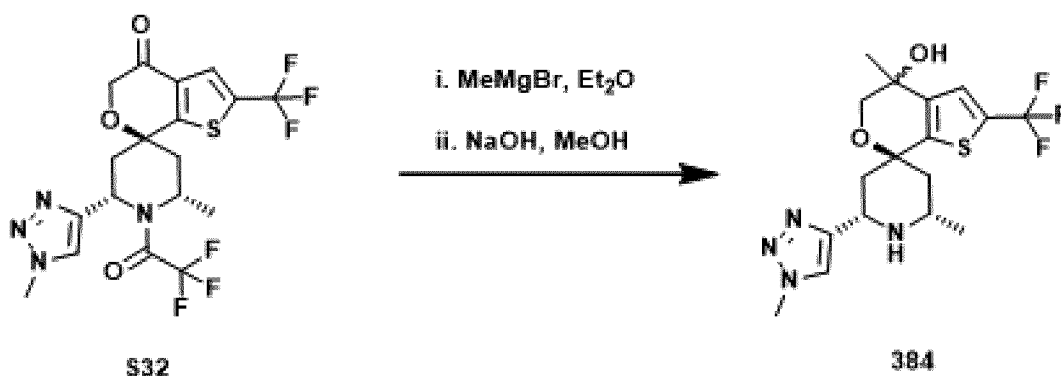
(2'R,4S,6'S,7S)-2-хлор-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (383)



[00396] В смесь (2R,6S)-2-циклопропил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **C132** (45 мг, 0,20 ммоль) и 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанола **S3** (52 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (1000 мкл) добавляли MsOH (90 мкл, 1,387 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником. После перемешивания в течение ночи охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом натрия (1 мл). Разделяли слои и помещали органический слой непосредственно в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали; тем не менее, анализ СВЭЖХ показывал наличие промежуточного соединения. Растворяли продукт в ДМСО. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 5 mM хлороводородной кислотой) приводила к получению (2'R,6'S,7S)-2'-циклопропил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (гидрохлоридная соль) **383** (18,7 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,03 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,78 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,54 (d, $J=17,3$ Гц, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,03 (s, 1H), 0,74 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 0,66-0,61 (m, 1H), 0,40 (s, 1H). ЖХМС m/z 399,3 $[M+H]^+$.

Соединение 384

(2'S,6'S,7S)-2',4-диметил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (384)

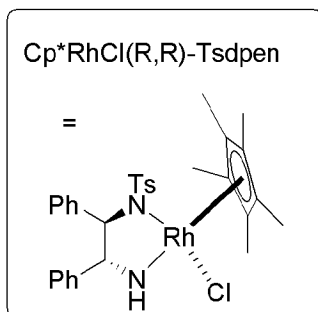
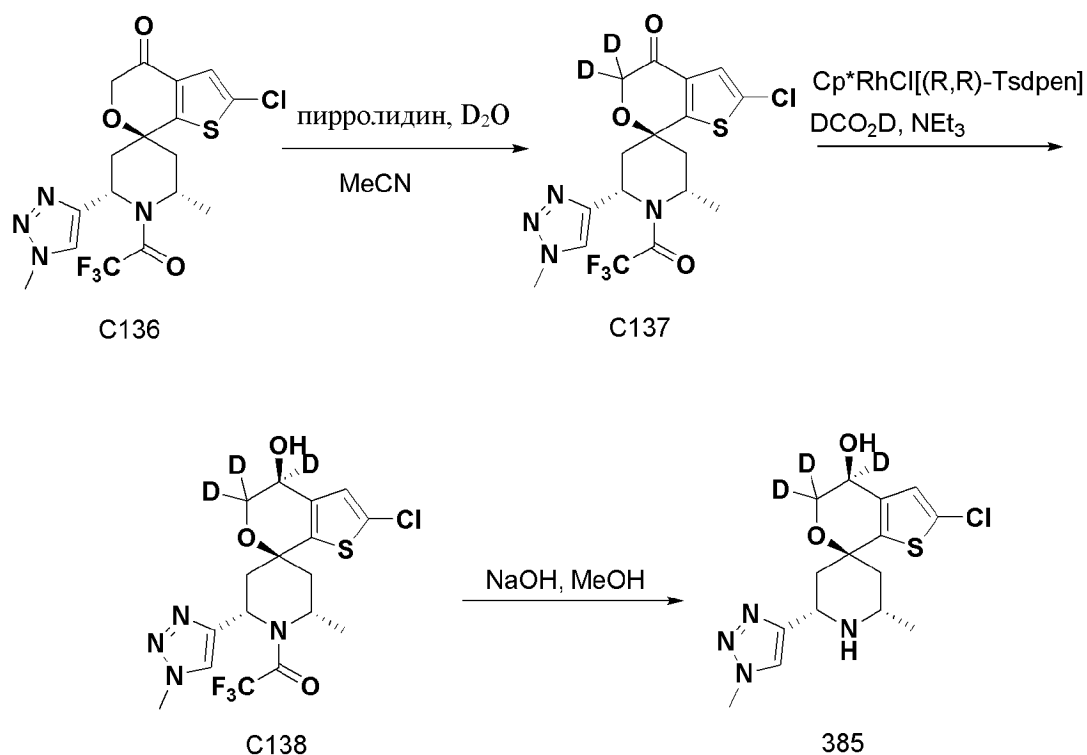


[00397] В смесь (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **S32** (53 мг, 0,1036 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл), охлажденную до 0°C, добавляли бром(метил)магний (35 мкл, 3,4 М, 0,1190 ммоль). Перемешивали смесь при 0°C в течение 5 минут, затем гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония (2 мл) и разбавляли ТБМЭ (3 мл). Промывали органический слой солевым раствором и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка.

[00398] К неочищенному остатку, разбавленному в MeOH (1 мл), добавляли NaOH (50 мкл, 6 М, 0,3000 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Очищали реакционную смесь непосредственно путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением продукта, (2'S,6'S,7S)-2',4-диметил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[5H-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4'-ола (трифторацетатная соль) **384** (10,6 мг, 20%) в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. ЖХМС m/z 403,27 [M+1]⁺.

Соединение 385

(2S,4S,4'S,6S)-2'-хлор-4',5',5'-тридегтерий-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ол (**385**)



Стадия 1. (2*S*,4*S*,6*S*)-2'-хлор-5',5'-дидейтерий-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он (**C137**)

[00399] В 40 мл пробирку добавляли (2*S*,4*S*,6*S*)-2'-хлор-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он **C136** (404 мг, 0,817 ммоль), затем D₂O (1,9 мл) и MeCN (5,6 мл). Затем добавляли пирролидин (7 мкл, 0,08 ммоль). Добавляли дополнительное количество MeCN (1 мл) и диоксан (2 мл) и нагревали реакционную смесь до 75°C. Через 18 часов перемешанную реакционную смесь промывали водой и экстрагировали EtOAc (3x). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 50% EtOAc в гептане) приводила к получению (2*S*,4*S*,6*S*)-2'-хлор-5',5'-дидейтерий-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **C137** (366 мг, 97%). ЖХМС *m/z* 451,15 [M+H]⁺. 97,5% D согласно ¹H ЯМР.

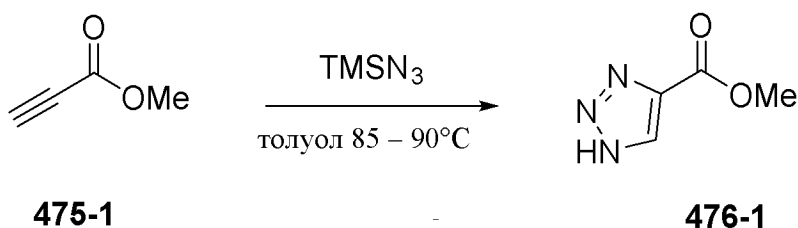
Стадия 2. 1-[(2*S*,4*S*,4'*S*,6*S*)-2'-хлор-4',5',5'-тридидейтерий-4'-гидрокси-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил]-2,2,2-трифторэтанон

(C138)

[00400] В смесь HCOOH-d₄ (23 мкл, 0,6095 ммоль) и триэтиламина (32 мкл, 0,23 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли раствор тетрахлорида 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентан-родия (2+) (0,195 мг, 3,104E-4 ммоль) и N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (0,222 мг, 6,058E-4 ммоль) в ДХМ (60 мкл). Через 5 минут добавляли (2S,4S,6S)-2'-хлор-5',5'-дидейтерий-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-он **C137** (50 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (500 мкл). Перемешивали полученную оранжевую реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Промывали реакционную смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия, 1 н. HCl и соевым раствором и по отдельности экстрагировали водный слой EtOAc. Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению продукта, 1-[(2S,4S,4'S,6S)-2'-хлор-4',5',5'-тридейтерий-4'-гидрокси-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C138** (45,8 мг, 93%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,68-4,39 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 3H), 3,10 (dd, J=15,1, 7,4 Гц, 1H), 2,64 (ddd, J=15,1, 8,1, 2,2 Гц, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,44-1,25 (m, 3H). ЖХМС m/z 454,17 [M+H]⁺.

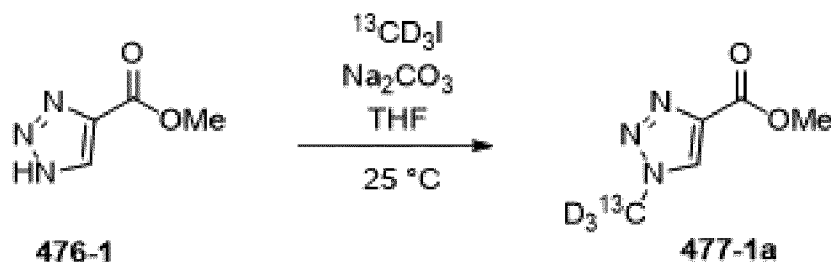
*Стадия 3. (2S,4S,4'S,6S)-2'-хлор-4',5',5'-тридейтерий-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ол (**385**)*

[00401] Обрабатывали раствор 1-[(2S,4S,4'S,6S)-2'-хлор-4',5',5'-тридейтерий-4'-гидрокси-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C138** (45,8 мг, 0,1008 ммоль) в MeOH (800 мкл) водным раствором NaOH (170 мкл, 6 M, 1,020 ммоль) и нагревали до 60°C. Через 1 час охлаждали реакционную пробирку и гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4x). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-12% MeOH в ДХМ) приводила к получению продукта, (2S,4S,4'S,6S)-2'-хлор-4',5',5'-тридейтерий-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-ола **385** (24,3 мг, выход 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,38 (dd, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,37 (dq, J=12,7, 6,4, 2,5 Гц, 1H), 2,40 (dt, J=13,9, 2,6 Гц, 1H), 2,03 (dt, J=13,5, 2,6 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=13,9, 11,8 Гц, 1H), 1,50 (dd, J=13,5, 11,3 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 358,13 [M+H]⁺.

Получение соединения 476-1

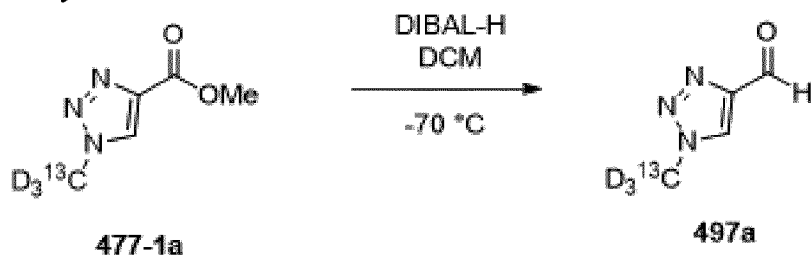
[00402] В 500 мл трехгорлую круглодонную колбу добавляли толуол (125 мл) и метилпропионат (10,09 г, 1,0 экв.). Медленно добавляли TMSN_3 (27,65 г, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Нагревали смесь до 85-90°C в течение 24 часов. Охлаждали раствор до 0°C и разбавляли ТГФ (200 мл). В смесь добавляли твердый NaNO_2 (10,76 г, 1,3 экв.). В полученную смесь по каплям добавляли 2,4 М HCl (водная) (63 мл, 1,3 экв.), поддерживая внутреннюю температуру 0-10°C. После завершения добавления перемешивали смесь в течение 1 часа при 0-10°C. Разделяли слои и экстрагировали водный слой ТГФ (2×200 мл). Промывали объединенные органические экстракты 3% NaHCO_3 (водный) (100 мл). Экстрагировали водный слой ТГФ (2×100 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Промывали неочищенный остаток гексаном (200 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Фильтровали смесь и промывали твердое вещество гексаном (2×100 мл) с получением белого порошка (12,3 г, выход 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,53 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Получение соединения 477-1a



[00403] В 500 мл трехгорлую круглодонную колбу добавляли ТГФ (200 мл), **476-1** (14,8 г, 1,0 экв.) и Na_2CO_3 (18,6 г, 1,5 экв.), затем медленно по частям добавляли $^{13}\text{CD}_3\text{I}$ (20,0 г, 1,2 экв.). Перемешивали смесь в течение 48 часов при 25°C. После завершения взаимодействия (ТСХ, 1:1 этилацетат:гексан) фильтровали смесь через подложку с Na_2SO_4 . Промывали осадок ДХМ и ТГФ. Концентрировали фильтрат в вакууме, затем растворяли в ДХМ (145 мл) и промывали 5% Na_2SO_3 (водный) (80 мл). Экстрагировали водную фазу ДХМ (4×80 мл). Концентрировали объединенные органические экстракты и промывали гексаном (6×300 мл). Собирали твердое вещество путем фильтрования и сушили с получением **477-1a** в виде белого порошка (8,4 г, выход 50,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,70 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

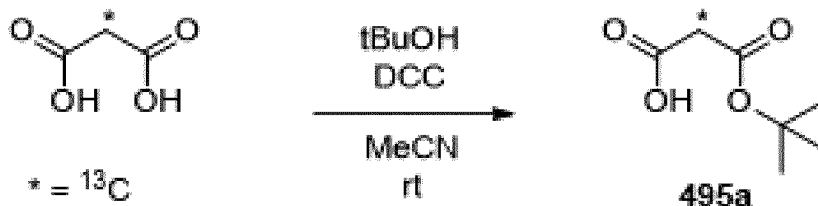
Получение соединения 497a



[00404] В круглодонную колбу добавляли **477-1a** (10,0 г, 68,9 ммоль) и 240 мл безводного ДХМ. Охлаждали реакционную смесь до -70°C. Добавляли DIBAL (137 мл,

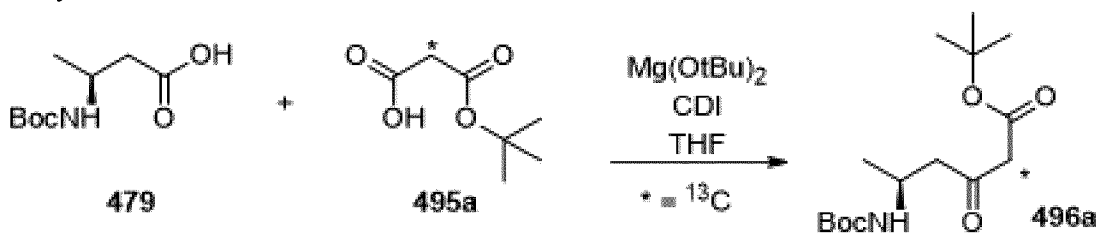
1М в ДХМ, 137,8 ммоль) через капельную воронку. Перемешивали реакционную смесь при -70°C в течение 2 часов. Добавляли метанол (35 мл) при -70°C через капельную воронку и перемешивали в течение 1 часа. Медленно добавляли тартрат натрия (40%, 170 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Отделяли слой в ДХМ и экстрагировали водный слой ДХМ (4×150 мл). Концентрировали объединенные органические экстракты и добавляли гексаны (150 мл) с получением белой суспензии, которую фильтровали и сушили с получением **497a** (7,5 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,14 (s, 1H) 8,09 (s, 1H).

Получение соединения 495a



[00405] В круглодонную колбу добавляли *t*BuOH (28,2 г, 380,7 ммоль), [^{13}C]малоновую кислоту (20,0 г, 190,4 ммоль) и MeCN (300 мл). Добавляли DCC (43,2 г, 209,4 ммоль) в MeCN (300 мл) при 5°C на бане с ледяной водой. Перемешивали белую суспензию при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь и промывали MeCN (2×30 мл). Концентрировали фильтрат с получением желтого маслянистого вещества, которое очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (от 100% ДХМ до 4% MeOH в ДХМ) с получением **495a** (20,7 г, выход 67%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,35 (d, $J=132$ Гц, 2H), 1,49 (s, 9H).

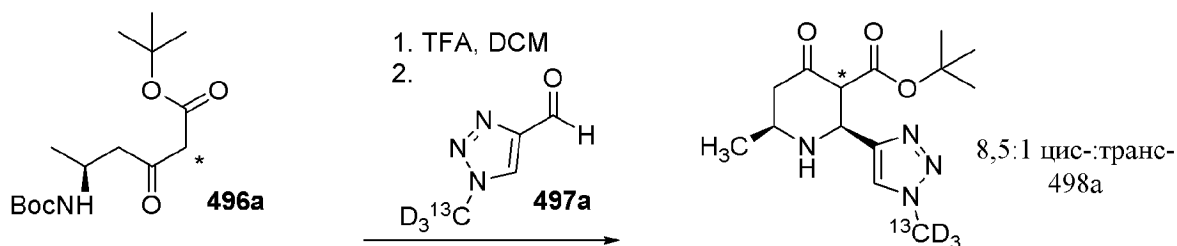
Получение соединения 496a



[00406] В раствор соединения **495a** (19,50 г, 121,0 ммоль) в ТГФ (150 мл) по частям добавляли $\text{Mg}(\text{OtBu})_2$ (11,46 г, 60,50 ммоль). После каждой процедуры добавления наблюдали небольшое выделение тепла, при этом круглодонная колба была теплой на ощупь ($\sim 30^{\circ}\text{C}$). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Через 3 часа реакционная смесь превращалась в прозрачный бледно-желтый раствор. Концентрировали смесь на роторном испарителе и помещали остаток в диэтиловый эфир (50 мл) и снова концентрировали. Повторяли указанную процедуру 3 раза. Сушили полученное твердое вещество в вакууме с получением беловатого твердого вещества (21,20 г, выход 102%). В отдельной колбе обрабатывали соединение **479** (22,13 г, 108,9 ммоль) в ТГФ (230 мл), добавляя три порции CDI (19,04 г, 117,4 ммоль). Перемешивали

реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота и наблюдали выделение газа. Через 3 часа добавляли полученную ранее твердую соль магния (21,20 г) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Выливали реакционную смесь в 1 н. HCl (270 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Промывали объединенные органические экстракты насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе с получением коричневого маслянистого вещества (неочищенное, 35,5 г). Помещали полученное вещество в ТГФ (100 мл) и обрабатывали 1 н. NaOH (100 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Разбавляли полученный раствор водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Промывали объединенные органические экстракты 0,5 М HCl (100 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе с получением соединения **496a** (28,0 г, выход 85%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 6,75 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,83 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,43 (d, $J=132$ Гц, 2H), 2,66-2,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 1,00 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

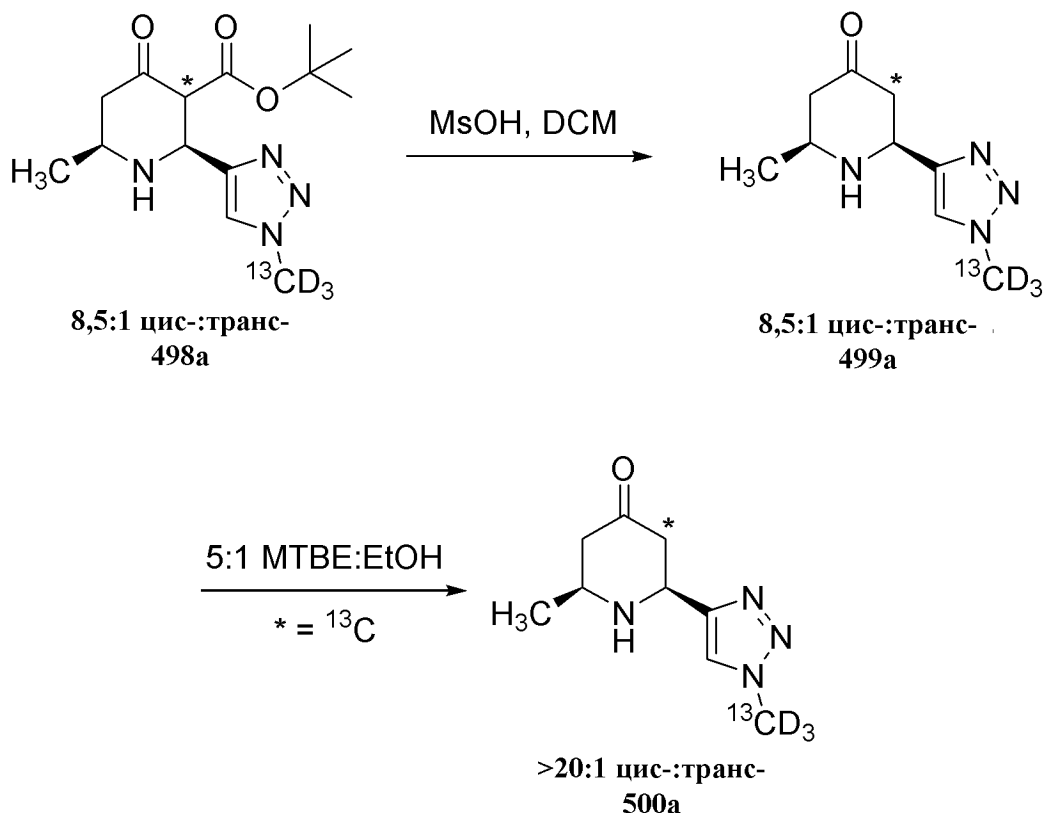
Получение соединения **498a**



[00407] В раствор соединения **496a** (28,0 г, 92,6 ммоль) в ДХМ (110 мл) добавляли ТФУК (28,4 мл, 370,4 ммоль) при комнатной температуре. Через 20 часов анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь на роторном испарителе и помещали остаток в ДХМ (100 мл) и снова концентрировали. Повторяли указанную процедуру 3 раза. Сушили полученное твердое вещество в вакууме с получением розового твердого вещества (35,0 г). Немедленно растворяли твердое вещество в ДХМ (220 мл (обрабатывали ультразвуком для растворения всех твердых веществ)) и обрабатывали соединением **497a** (10,13 г, 88,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Анализ ТСХ показывал полное израсходование **497a** и образование продукта. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (270 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×300 мл). Промывали органические экстракты соевым раствором (200 мл) и концентрировали на роторном испарителе с получением неочищенного твердого вещества (23,0 г). Растирали неочищенное твердое вещество в МТБЭ (70 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Собирали белое твердое вещество путем фильтрования в вакууме, промывали холодным МТБЭ (2×20 мл) и сушили в глубоком вакууме с получением соединения **498a** (14,1 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,46 (s, 1H), 4,50 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,59 (dd, $J=11,2, 132$ Гц, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H),

2,00-1,90 (ушир., 1H), 1,37 (s, 9H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H).

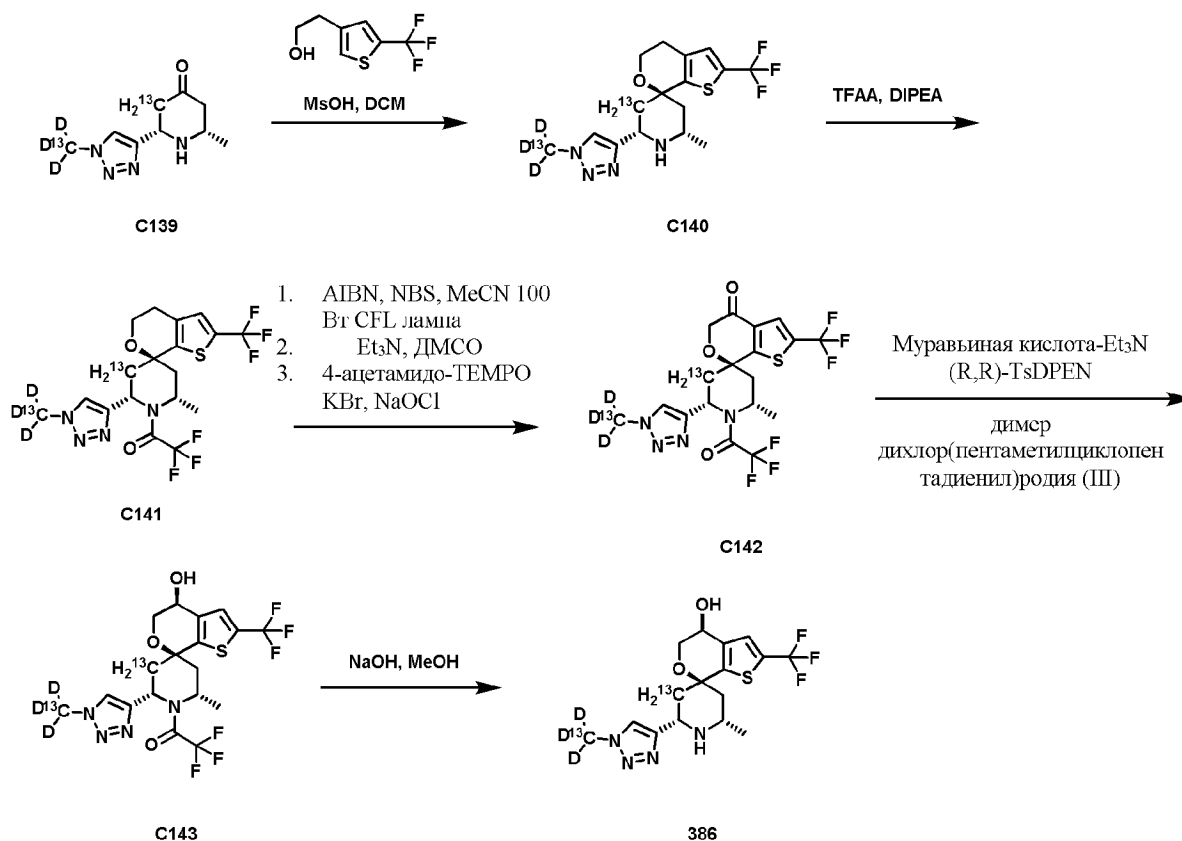
Получение соединений 499a и 500a



[00408] В раствор соединения **498a** (14,1 г, 47,1 ммоль) в ДХМ (180 мл) добавляли MsOH (15,3 мл, 235,5 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 40°C в течение ночи и отслеживали путем ТСХ до завершения взаимодействия с получением соединения **499a**. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия, разделяли слои и экстрагировали водный слой ДХМ (5×120 мл). Концентрировали объединенные органические экстракты на роторном испарителе с получением соединения **499a** (неочищенное, 9,15 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Растирали неочищенное твердое вещество в МТБЭ (60 мл) в течение 3 часов, затем фильтровали с получением белого твердого вещества (8,30 г), которое дополнительно очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (2-3% MeOH в ДХМ) с получением чистого соединения **500a** (6,80 г, выход 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H+2×0,5H), 2,21- 2,14 (m, 2×0,5H), 2,06-1,90 (ушир.s, 1H), 1,25 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение 386

(2S,4S,4'S,6S)-2-метил-6-(1-(^{13}C)метилтриазол-4-ил)-2'-(трифторметил)стирол[(5 ^{13}C)азинан-4,7'-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран]-4'-ол (**386**)



Стадия 1. Синтез (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пирана]-5-¹³C (C140)

[00409] В 500 мл 3-горлую колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, нагревательным кожухом, температурным датчиком, обратным холодильником с водяным охлаждением и подводом/отводом азота, помещали (2S,6S)-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-он-5-¹³C **C139** (10,4 г, 52,20 ммоль) и дихлорметан (180 мл) и перемешивали в течение 5 минут. В смесь добавляли 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанол (12,5 г, 63,71 ммоль), затем метансульфокислоту (24 мл, 369,8 ммоль). Нагревали полученную реакционную смесь до 40°C и перемешивали при указанной температуре в течение 5 дней. Охлаждали реакционную смесь до 0°C на бане лед/вода и 6 н. раствором NaOH до pH=11,5. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (2×100 мл). Сушили объединенные органические фракции над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Обработывали неочищенный остаток МТБЭ (200 мл), выдерживали в течение 1 часа, а затем фильтровали через воронку со средним размером пор, промывали МТБЭ (50 мл) и сушили в вакууме с получением одной 12 г партии целевого продукта в виде белого твердого вещества. Концентрировали маточный раствор при пониженном давлении. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% MeOH:ДХМ) приводила к получению второй 5,7 г партии целевого продукта в виде белого твердого вещества. Объединяли две выделенные партии продукта с получением (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пирана]-5-¹³C (17,7 г, 90%)

C140 в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,44 (t, J=0,7 Гц, 1H), 7,12 (q, J=1,2 Гц, 1H), 4,44 (dt, J=11,8, 2,8 Гц, 1H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,33 (dtd, J=12,7, 6,4, 2,5 Гц, 1H), 2,79-2,61 (m, 2H), 2,38 (ddt, J=131,3, 13,5, 2,6 Гц, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,05-1,57 (m, 1H), 1,49 (dd, J=13,7, 11,3 Гц, 1H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -55,30. ЖХМС m/z 378,07 [M+1]⁺.

Стадия 2. Синтез 2,2,2-трифтор-1-((2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5- ^{13}C)этан-1-она (C141)

[00410] В 500 мл 3-горлую колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, температурным датчиком и подводом/отводом азота, помещали (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(^{13}C)метилтриазол-4-ил)-2'-(трифторметил)спиро[(5 ^{13}C)азинан-4,7'-4,5-дигидроотиено[2,3-с]пиран] (17,5 г, 46,37 ммоль) и ДХМ (200 мл), перемешивали в течение 5 минут, а затем охлаждали до 0°C на бане лед/вода. В смесь добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (13 мл, 74,63 ммоль), затем (2,2,2-трифторацетил)-2,2,2-трифторацетат (7,5 мл, 53,96 ммоль). Перемешивали полученную реакционную смесь при указанной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл). Разделяли слои и промывали органический слой 2 М водной HCl (2×60 мл), водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:гептан) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-((2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5- ^{13}C)этан-1-она **C141** (21 г, 96%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (s, 1H), 7,12 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,52-4,32 (m, 1H), 3,91 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,24 (ddd, J=130,5, 14,8, 7,4 Гц, 1H), 2,88-2,59 (m, 2H), 2,55-2,38 (m, 1H), 2,07 (d, J=21,9 Гц, 1H), 1,49-1,00 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -55,41, -68,97. ЖХМС m/z 474,02 [M+1]⁺.

Стадия 3. Синтез (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'(5'H)-она-5- ^{13}C (C142)

[00411] *Первый этап - фотохимическое бромирование:* В 1 л колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, источником света 100 Вт CFL и подводом/отводом азота, помещали 2,2,2-трифтор-1-((2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5- ^{13}C)этан-1-он **C141** (21 г, 44,36 ммоль) и ацетонитрил (400 мл). Дегазировали полученную реакционную смесь в токе азота через трубку для распыления газа в течение 15 минут. В смесь добавляли N-бромсукцинимид (10,2 г, 57,31 ммоль), затем AIBN (200 мг, 1,218 ммоль). Перемешивали полученную реакционную смесь при облучении 100 Вт CFL в течение 4 часов. Гасили реакцию 10 масс.% водным бисульфитом натрия (200 мл), перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли МТБЭ (300 мл). Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с

получением 1-((2S,4S,6S)-4'-бром-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5-¹³C)-2,2,2-трифторэтан-1-она (25 г, 102%) в виде бежевой пены. Использовали полученное неочищенное вещество на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z 553,94 [M+1]⁺

[00412] *Второй этап - окисление по Корнблюму:* Перемешивали смесь 1-((2S,4S,6S)-4'-бром-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5-¹³C)-2,2,2-трифторэтан-1-она (25 г, 102%) и диметилсульфоксида (200 мл) в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли Et₃N (45 мл, 322,9 ммоль). Нагревали полученную реакционную смесь до 75°C и перемешивали в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разделяли в МТБЭ (~400 мл), насыщенном водном растворе NaHCO₃ (~200 мл) и воде (~400 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Отделяли органическую фазу и экстрагировали водный слой МТБЭ (2×200 мл). Промывали объединенные органические фазы насыщенным раствором NaHCO₃ (~200 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта, состоявшего из смеси кетона (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'(5'H)-она-5-¹³C **C142** и спирта 2,2,2-трифтор-1-((2S,4S,6S)-4'-гидрокси-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5-¹³C)этан-1-она (21 г, 97%) при отношении 5:1, в виде бежевой пены. Использовали неочищенную смесь кетона и спирта (5:1) на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z 487,95 [M+1]⁺.

[00413] *Третий этап - окисление:* Перемешивали раствор неочищенного вещества, полученного на второй стадии (21 г, 42,91 ммоль) (смесь кетона и спирта, отношение ~5:1), и ДХМ (200 мл) в течение 5 минут, а затем охлаждали до 0°C. В реакционную смесь добавляли твердый NaHCO₃ (2,4 г, 28,57 ммоль), затем KBr (1,5 г, 12,60 ммоль) в воде (25 мл). В реакционную смесь добавляли 4-ацетамидо-ТЕМРО (480 мг, 2,250 ммоль), затем очень медленно NaOCl (30 мл, 12% (масс./масс.), 58,32 ммоль) в течение 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже 7°C. Перемешивали полученную реакционную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию 1 М водным Na₂S₂O₃ (100 мл). Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, а затем фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-100% EtOAc:гептан) приводила к получению (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'(5'H)-она-5-¹³C **C142** (14 г, 66%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (q, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,47 (p, J=7,1 Гц, 1H), 4,36 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,40 (ddd, J=13,1, 15,0, 5,8 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=15,0, 8,5 Гц, 1H), 2,65 (dd, J=15,1, 8,5 Гц, 1H), 2,23 (d, J=23,2 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-

d) δ -55,96, -68,87. ЖХМС m/z 488,01 $[M+1]^+$

Стадия 4. Синтез 2,2,2-трифтор-1-((2S,4S,4'S,6S)-4'-гидрокси-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5- ^{13}C)этан-1-она (C143)

[00414] Получали раствор димера дихлор(пентаметилциклопентадиенил)родия (III) (72 мг, 0,1146 ммоль) и (R, R)-TsDPEN (90 мг, 0,2456 ммоль) в MeCN (120 мл), а затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. За один раз добавляли смесь муравьиная кислота-Et₃N (15,8 мл, 237,0 ммоль, коммерческий раствор 5:2), а затем охлаждали реакционную смесь до -15°C.

[00415] В отдельной колбе охлаждали (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'(5'H)-он-5- ^{13}C **C142** (14 г, 28,44 ммоль) в ACN (120 мл) до -15°C, а затем добавляли в полученный выше раствор, осторожно поддерживая при этом внутреннюю температуру от -17°C до -20°C.

[00416] Нагревали полученную реакционную смесь до -10°C и перемешивали при указанной температуре в течение 6 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем экстрагировали реакционную смесь МТБЭ (2×200 мл). Промывали объединенные органические фазы 1 н. HCl (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ (~200 мл), обрабатывали 3-меркаптопропил-этилсульфид-диоксидом кремния (смола для поглощения металлов SPM32f) (6 г), перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем фильтровали и промывали ДХМ (60 мл). Концентрировали объединенные фильтраты. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-100% EtOAc:гептан) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-((2S,4S,4'S,6S)-4'-гидрокси-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5- ^{13}C)этан-1-она **C143** (13 г, 93%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,60 (s, 1H), 7,38 (q, J=1,2 Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,58 (dt, J=9,1, 3,3 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,4, 3,2 Гц, 1H), 3,89 (dd, J=12,4, 3,4 Гц, 1H), 3,17 (ddd, J=131,1, 15,2, 7,0 Гц, 1H), 2,68 (ddd, J=132,9, 15,2, 8,3 Гц, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,10 (d, J=9,1 Гц, 1H), 1,33 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -55,56, -68,96. ЖХМС m/z 490,05 $[M+1]^+$.

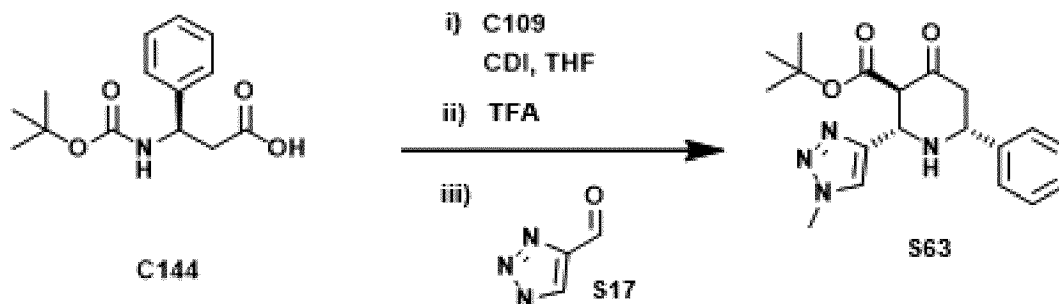
Стадия 5. Синтез (2S,4S,4'S,6S)-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-5- ^{13}C -4'-ола (386)

[00417] Перемешивали раствор 2,2,2-трифтор-1-((2S,4S,4'S,6S)-4'-гидрокси-2-метил-6-(1-(метил- ^{13}C -d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-1-ил-5- ^{13}C)этан-1-она **C143** (13 г, 26,56 ммоль) и MeOH (120 мл) в течение 5 минут. В реакционную смесь за один раз добавляли водный NaOH (45 мл, 6 М, 270,0 ммоль). Нагревали полученную реакционную смесь до

60°C и перемешивали при указанной температуре в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, затем разделяли в холодной воде (100 мл) и МТБЭ (200 мл), и перемешивали в течение 20 минут. Затем отделяли органическую фазу. Экстрагировали водную фазу МТБЭ (2×100 мл). Промывали объединенные органические фазы холодной водой (60 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сушили остаток в вакуумной печи при 80°C в течение 14 часов с получением (2S,4S,4'S,6S)-2-метил-6-(1-(метил-¹³C-d₃)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2'-(трифторметил)-4',5'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-5-¹³C-4'-ола **386** (9,5 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,83 (t, J=0,7 Гц, 1H), 7,46 (q, J=1,2 Гц, 1H), 4,58 (t, J=3,9 Гц, 1H), 4,35 (dt, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 4,08 (dd, J=12,2, 3,6 Гц, 1H), 3,86 (dd, J=12,2, 4,2 Гц, 1H), 3,35 (ddd, J=11,5, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 2,64-2,17 (m, 2H), 1,78 (ddd, J=127,7, 13,8, 11,8 Гц, 1H), 1,53 (dd, J=13,6, 11,4 Гц, 1H), 1,17 (d, J=6,4 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -56,94. ЖХМС m/z 394,1 [M+1]⁺.

Получение S63

трет-бутил-(2S,3R,6R)-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-оксо-6-фенилпиперидин-3-карбоксилат



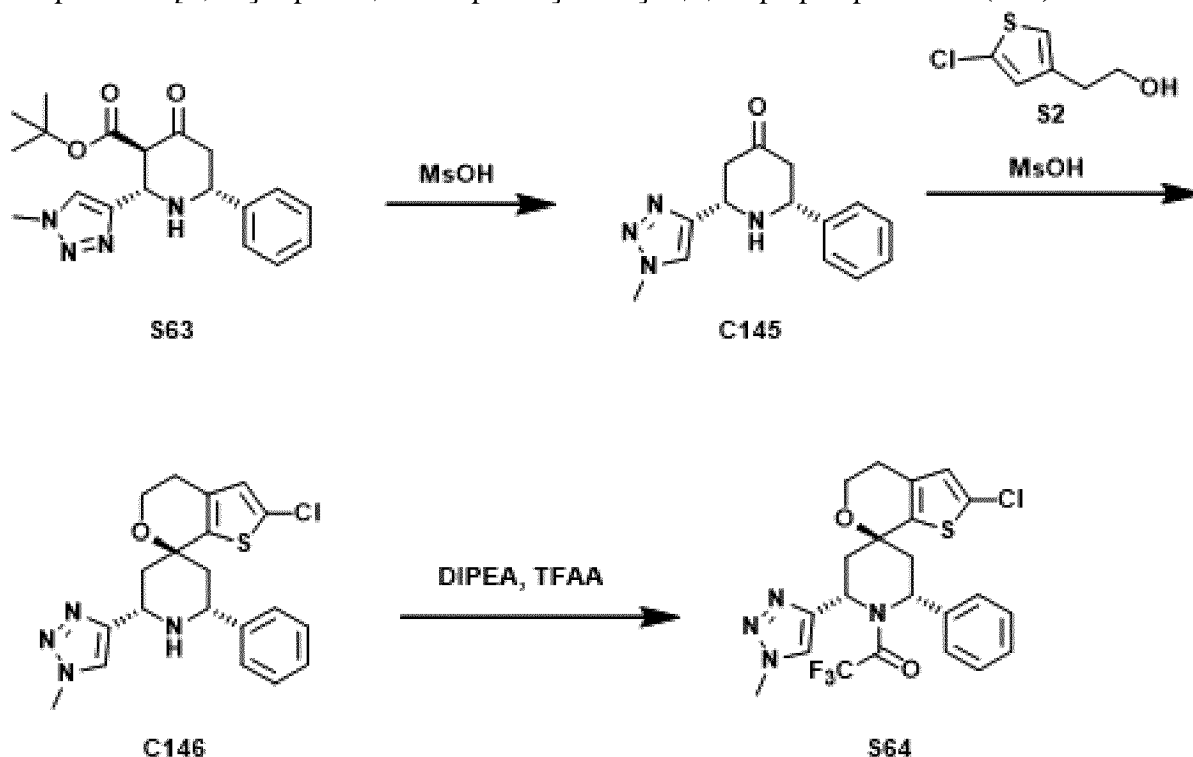
[00418] *Стадия 1.* В раствор (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-фенилпропановой кислоты **C144** (500 мг, 1,885 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) добавляли CDI (340 мг, 2,097 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Затем добавляли бис[(3-трет-бутокси-3-оксопропаноил)окси]магний **C109** (390 мг, 1,138 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 20 часов. Разбавляли реакционную смесь МТБЭ (10 мл) и 1 н. HCl (3 мл). Отделяли органический слой и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (3 мл), солевым раствором (3 мл). Сушили органический слой сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением *трет-бутил-(2S,3R,6R)-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-оксо-6-фенилпиперидин-3-карбоксилата S63* в виде белого кристаллического твердого вещества, которое немедленно использовали на стадии 2.

[00419] *Стадия 2.* К белому кристаллическому твердому веществу, полученному на первой стадии, растворенному в ДХМ (4 мл), добавляли ТФУК (900 мкл, 11,68 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа, а затем концентрировали смесь и перегоняли в виде азеотропа с ДХМ (3×4 мл) с получением неочищенной смеси *трет-бутил-(5R)-5-амино-3-оксо-5-фенилпентаноата*, которую использовали непосредственно на стадии 3.

[00420] *Стадия 3.* В неочищенную смесь, полученную на стадии 2, растворенную в ДХМ (4 мл), добавляли 1-метилтриазол-4-карбальдегид **S17** (225 мг, 2,025 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию в смеси насыщенным бикарбонатом натрия (2 мл). Добавляли 6 н. NaOH, доводя pH до >9. Отделяли органический слой и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH:ДХМ) приводила к получению трет-бутил-(2S,3R,6R)-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксо-6-фенилпиперидин-3-карбоксилата **S63** (347 мг, 52%). Было определено, что он представлял собой смесь кето- и енольного таутомеров. ЖХМС m/z 357,23 $[M+H]^+$.

Получение **S64**

1-[(2'S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилстиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]тиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанон (**S64**)



Стадия 1. Синтез (2S,6R)-2-(1-метилтриазол-4-ил)-6-фенилпиперидин-4-она (C145)

[00421] В смесь трет-бутил-(2S,3R,6R)-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксо-6-фенилпиперидин-3-карбоксилата **S63** (320 мг, 0,8978 ммоль), растворенного в ДХМ (5 мл), добавляли MsOH (300 мкл, 4,623 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (3×5 мл). Сушили объединенные органические слои $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH:ДХМ) приводила к получению (2S,6R)-2-(1-метилтриазол-4-ил)-6-фенилпиперидин-4-она **C145** (98 мг, 43%) в виде желтого маслянистого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H),

7,40-7,30 (m, 3H), 4,41 (dd, J=9,8, 5,2 Гц, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,65 (d, J=7,6 Гц, 2H).

Стадия 2. Синтез (2'S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (C146)

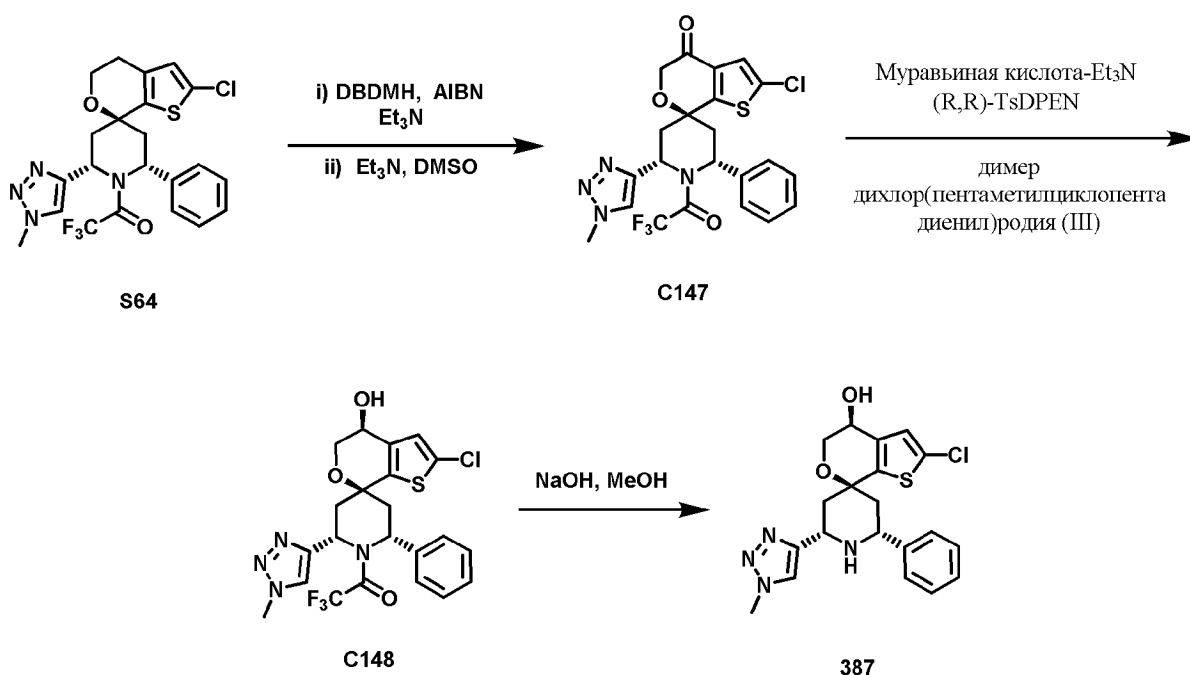
[00422] В смесь (2S,6R)-2-(1-метилтриазол-4-ил)-6-фенилпиперидин-4-она **C145** (49 мг, 0,1912 ммоль) и 2-(5-хлор-3-тиенил)этанола **S2** (40 мг, 0,2459 ммоль), растворенных в ДХМ (1000 мкл), добавляли MsOH (90 мкл, 1,387 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (1 мл). Непосредственно очищали органический слой путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH:ДХМ) с получением (2'S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **C146** (46 мг, 57%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,24 (td, J=5,3, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,58 (dd, J=11,7, 2,6 Гц, 1H), 4,32 (dd, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,02 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,44 (dt, J=13,6, 2,6 Гц, 1H), 2,22 (dt, J=13,6, 2,6 Гц, 1H), 1,86 (ddd, J=21,7, 13,6, 11,7 Гц, 3H). ЖХМС m/z 401,15 [M+1]⁺

Стадия 3. Синтез 1-[(2'S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанола (S64)

[00423] Охлаждали раствор (2'S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **C146** в ДХМ (1 мл) до 0°C. Добавляли DIPEA (25 мкл, 0,1435 ммоль), затем ТФУКА (20 мкл, 0,1439 ммоль). Перемешивали смесь в течение 20 минут, а затем гасили реакцию 1 н. HCl (1 мл). Пропускали органический слой через фазовый сепаратор. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc:гептан) приводила к получению 1-[(2'S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанола **S64** (52 мг, 52%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 497,26 [M+1]⁺

Соединение 387

(2'S,4S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ол (387)



Стадия 1. Синтез (2S,4S,6R)-2'-хлор-2-(1-метилтриазол-4-ил)-6-фенил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[типеридин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она (C147)

[00424] В раствор 1-[(2'S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **S64** (52 мг, 0,09901 ммоль) в хлорбензоле (1 мл) в атмосфере азота добавляли 5,5-диметил-1,3-дибромгидантоин (20 мг, 0,06995 ммоль) и 2-[(E)-(1-циано-1-метилэтил)азо]-2-метилпропаннитрил (1,5 мг, 0,009135 ммоль). Нагревали смесь до 75°C в течение 15 минут. Охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия (1 мл). Отделяли органический слой, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной пены.

[00425] Растворяли неочищенную пену в ДМСО (1 мл) в атмосфере азота. Нагревали смесь до 60°C и добавляли триэтиламин (75 мкл, 0,5381 ммоль). Нагревали темно-коричневый раствор до 65°C и перемешивали в течение 75 минут. Охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл). Промывали водный слой дополнительным количеством этилацетата (2×5 мл). Сушили объединенные органические слои Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc:гептан) приводила к получению (2S,4S,6R)-2'-хлор-2-(1-метилтриазол-4-ил)-6-фенил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **C147** (21 мг, 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z 511,21 [M+1]⁺

Стадия 2. Синтез 1-[(2'S,4S,6'R,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона (C148)

[00426] В смесь комплекса 5:2 муравьиная кислота-триэтиламин (20 мкл, 0,04763 ммоль) в MeCN (500 мкл) добавляли раствор N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-

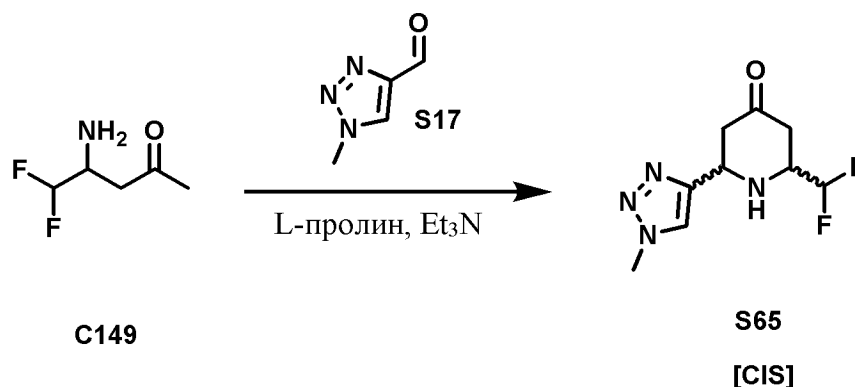
метилбензолсульфонамида (0,12 мг, $3,274 \times 10^{-4}$ ммоль) и димера дихлор(пентаметилциклопентадиенил)родия (III) (0,1 мг, $1,592 \times 10^{-4}$ ммоль) в MeCN (50 мкл). Через 5 минут добавляли полученный раствор в охлажденный до -10°C раствор (2S,4S,6R)-2'-хлор-2-(1-метилтриазол-4-ил)-6-фенил-1-(2,2,2-трифторацетил)спиро[пиперидин-4,7'-тиено[2,3-с]пиран]-4'-она **C147** (21 мг, 0,03908 ммоль) в MeCN (500 мкл). Медленно нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc:гептан) с получением 1-[(2'S,4S,6'R,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C148** в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 514,94 $[\text{M}+1]^+$

Стадия 3. Синтез (2'S,4S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола (387)

[00427] Нагревали раствор 1-[(2'S,4S,6'R,7S)-2-хлор-4-гидрокси-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-1'-ил]-2,2,2-трифторэтанона **C148** в MeOH (250 мкл) до 60°C . Затем добавляли NaOH (75 мкл, 6 М, 0,4500 ммоль) и продолжали кипятить с обратным холодильником в течение 3 часов. Разбавляли смесь МТБЭ (3 мл) и насыщенным хлоридом аммония (3 мл). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой дополнительным количеством МТБЭ (2×3 мл). Пропускали объединенные органические слои через фазовый сепаратор и концентрировали с получением (2'S,4S,6'R,7S)-2-хлор-2'-(1-метилтриазол-4-ил)-6'-фенилспиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин]-4-ола **387** (13,8 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,88 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,37 (dd, $J=11,8, 2,6$ Гц, 1H), 4,12 (dt, $J=11,5, 3,4$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,93-3,84 (m, 1H), 2,49 (dt, $J=13,9, 2,6$ Гц, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,89 (ddd, $J=13,8, 11,8, 1,5$ Гц, 2H). ЖХМС m/z 417,26 $[\text{M}+1]^+$

Получение S65

2-(дифторметил)-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-он (S65)

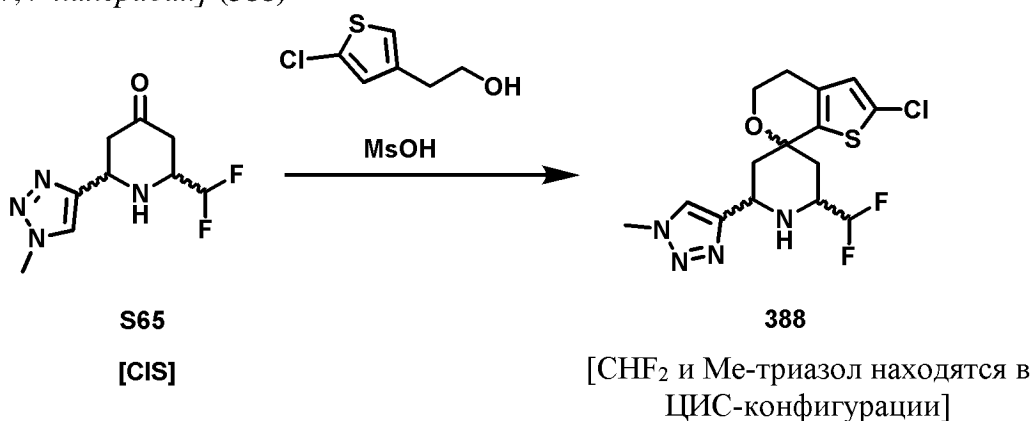


[00428] В раствор 4-амино-5,5-дифторпентан-2-она (гидрохлоридная соль) **C149** (250 мг, 1,440 ммоль) в этаноле (15 мл), охлажденный до 0°C , добавляли 1-метилтриазол-

4-карбальдегид **S17** (175 мг, 1,512 ммоль), L-пролин (35 мг, 0,3040 ммоль) и Et₃N (210 мкл, 1,507 ммоль). Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 72 часов. Концентрировали смесь и растворяли в ДХМ (10 мл) и насыщенном бикарбонате натрия (5 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (2×10 мл) и концентрировали объединенные органические слои. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH:ДХМ) приводила к получению 2-(дифторметил)-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S65** (303 мг, 91%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,51 (s, 1H), 5,78 (tdd, J=56,0, 16,1, 4,3 Гц, 1H), 4,30 (dt, J=9,8, 4,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,51 (d, J=5,0 Гц, 1H), 3,41 (d, J=18,7 Гц, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,43 (dd, J=14,4, 11,9 Гц, 1H), 2,30 (s, 1H). ЖХМС m/z 231,18 [M+H]⁺. Выделяли продукт в виде смеси с д.о. 4:1.

Соединение 388

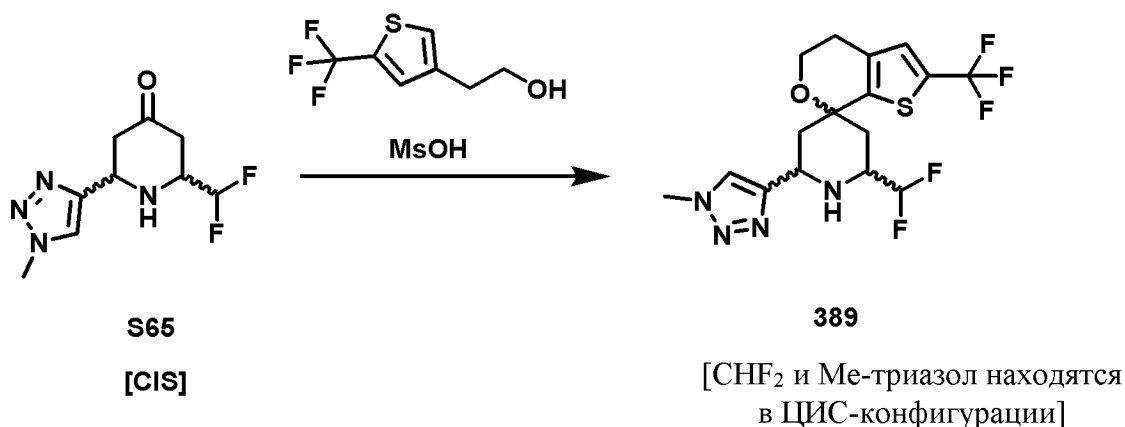
2-хлор-2'-(дифторметил)-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**388**)



[00429] В раствор 2-(дифторметил)-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S65** (140 мг, 0,6081 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2-(5-хлор-3-тиенил)этанол **S2** (100 мкл, 0,8085 ммоль), затем MsOH (200 мкл, 3,082 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия. Отделяли органический слой и концентрировали. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-10% MeOH:ДХМ) приводила к получению 2-хлор-2'-(дифторметил)-6'-(1-метилтриазол-4-ил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **388** (139 мг, 53%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,66 (td, J=56,5, 5,2 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=11,8, 2,7 Гц, 1H), 4,10 (d, J=1,5 Гц, 3H), 3,98 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,64-3,51 (m, 1H), 2,65 (td, J=5,5, 3,1 Гц, 2H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,13 (dd, J=14,8, 6,6 Гц, 1H), 1,84 (dd, J=13,6, 11,8 Гц, 1H). ЖХМС m/z 375,14 [M+1]⁺.

Соединение 389

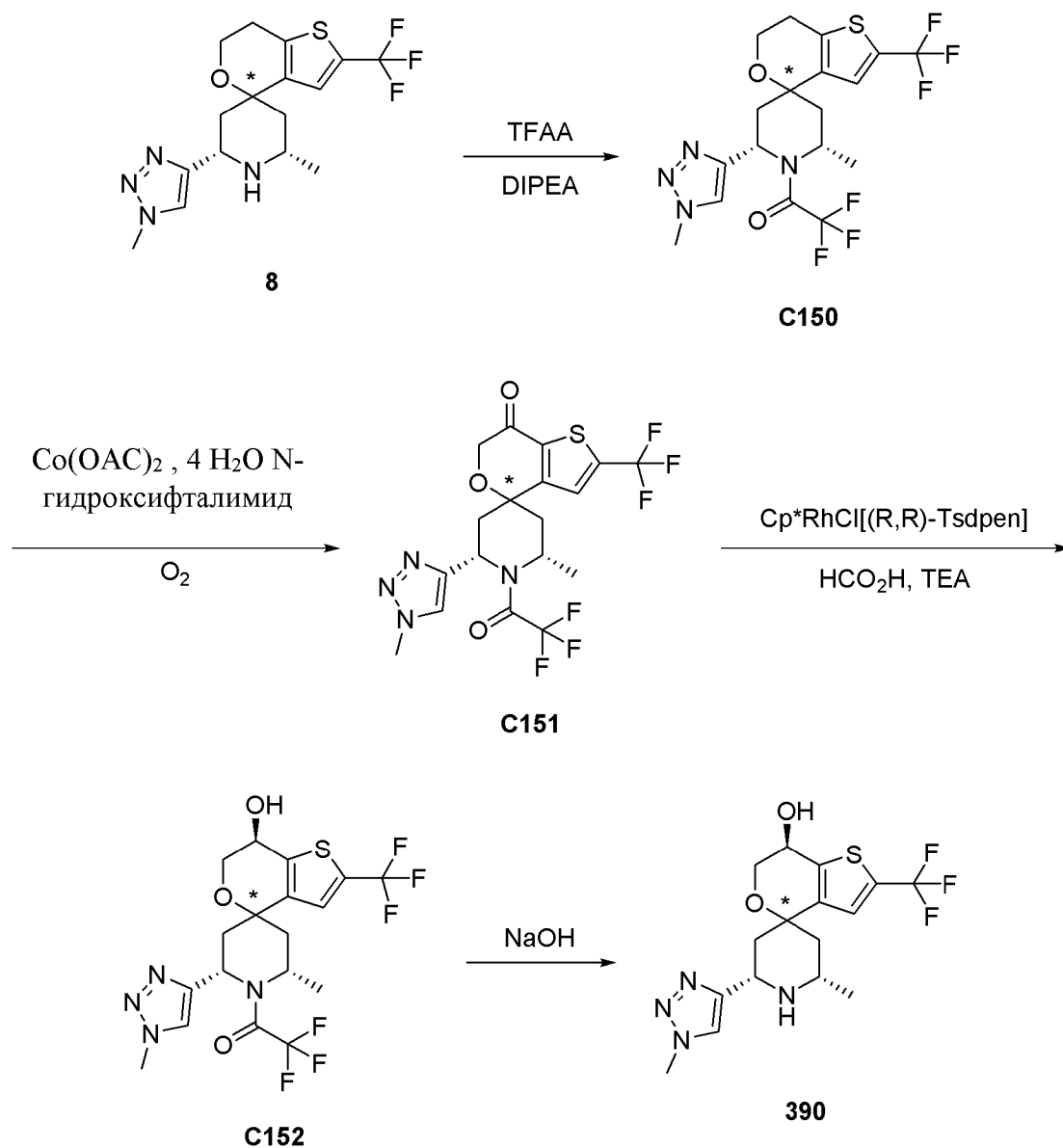
2'-(дифторметил)-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидин] (**389**)



[00430] В раствор 2-(дифторметил)-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она **S65** (140 мг, 0,6081 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]этанол **S3** (160 мг, 0,8155 ммоль), затем MsOH (200 мкл, 3,082 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение 48 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и гасили реакцию насыщенным бикарбонатом натрия. Отделяли органический слой и концентрировали. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,1% трифторуксусной кислоты) приводила к получению продукта, который нейтрализовали, разбавляя ДХМ, затем промывали насыщенным бикарбонатом натрия. Пропускали раствор через фазовый сепаратор и сушили органический слой с получением 2'-(дифторметил)-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[4,5-дигидротиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] **389** (12 мг, 5%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (s, 1H), 7,16 (q, J=1,1 Гц, 1H), 5,68 (td, J=56,4, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=11,7, 2,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,02 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,75 (td, J=5,4, 2,8 Гц, 2H), 2,43 (dt, J=13,7, 2,7 Гц, 1H), 2,25 (dd, J=13,4, 2,7 Гц, 1H), 1,91 (dd, J=13,6, 11,7 Гц, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H). ЖХМС m/z 409,21 [M+1]⁺

Соединение 390

(2'S,4S,6'S,7R)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-7-ол (**390**)



Стадия 1. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона (C150)

[00431] В раствор (2'S,4S,6'S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидина] **8** (900 мг, 2,365 ммоль) (получали с использованием промежуточного соединения S26 «способом В») и DIPEA (550 мкл, 3,158 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C по каплям добавляли ТФУКА (400 мкл, 2,878 ммоль). Через тридцать минут разбавляли реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и пропускали смесь через фазовый сепаратор, экстрагируя ДХМ (2×10 мл). Концентрировали органические слои в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона **C150** (1,03 г, 91%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (s, 1H), 7,39 (s,

1H), 5,59 (s, 1H), 4,42 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,92 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,24 (dd, J=14,8, 6,5 Гц, 1H), 2,96-2,73 (m, 2H), 2,48 (dd, J=14,9, 8,4 Гц, 1H), 2,40-1,93 (m, 2H), 1,52-0,94 (m, 3H). ЖХМС m/z 469,07 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,4'-тиено[3,2-с]пиран]-7'-она (C151)

[00432] В смесь 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона **C150** (1,03 г, 2,153 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) добавляли N-гидроксифталиимид (260 мг, 1,594 ммоль) и тетрагидрат диацетата кобальта (II) (120 мг, 0,4818 ммоль), а затем трижды продували смесь в вакууме кислородом из баллона. Нагревали реакционную смесь до 45°C и перемешивали в атмосфере кислорода из баллона в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры, трижды продували в вакууме азотом, а затем разбавляли водой (10 мл) и насыщенным водным бикарбонатом (20 мл). Экстрагировали смесь ДХМ (3×20 мл) и сушили органические слои над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-40% EtOAc в гептане) приводила к получению (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,4'-тиено[3,2-с]пиран]-7'-она **C151** (440 мг, 42%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,03-7,38 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,51-4,30 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,67 (dd, J=15,2, 8,5 Гц, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,47-0,91 (m, 3H). ЖХМС m/z 483,11 [M+H]⁺.

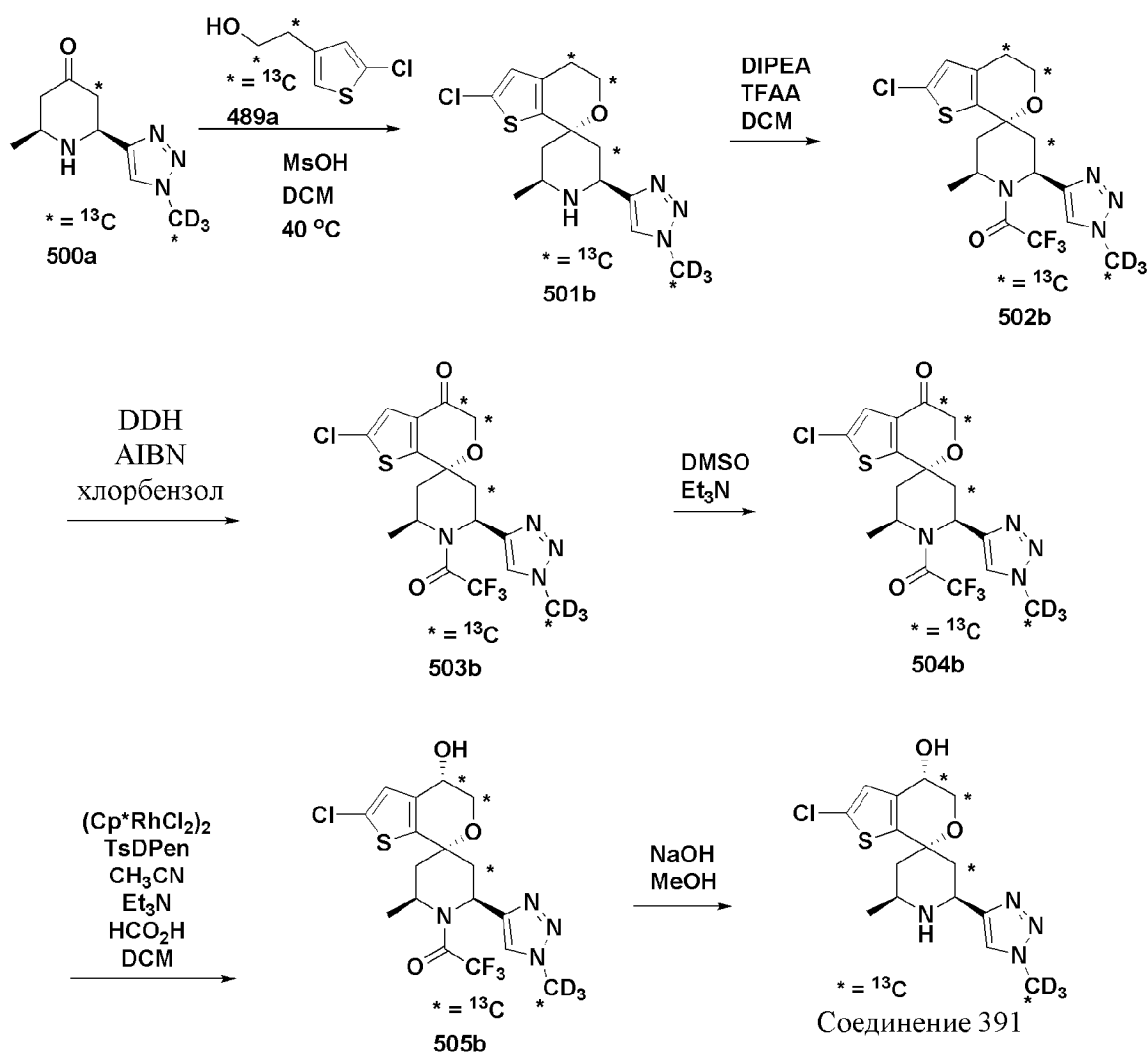
Стадия 3. Синтез 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7R)-7-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона (C152)

[00433] В предварительно перемешанный раствор N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (1,5 мг, 0,004093 ммоль) и тетрахлорида 1,2,3,4,5-пентаметилциклопентан-родия (2+) (1 мг, 0,001592 ммоль) в ACN (200 мкл) добавляли раствор муравьиной кислоты (40 мкл, 1,060 ммоль) и ТЭА (50 мкл, 0,3587 ммоль). Через 10 минут охлаждали смесь до 0°C и добавляли раствор (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)-2'-(трифторметил)спиро[пиперидин-4,4'-тиено[3,2-с]пиран]-7'-она **C151** (80 мг, 0,1653 ммоль) в ACN (1,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0°C, и через один час гасили реакцию насыщенным водным бикарбонатом, и экстрагировали ДХМ (2×3 мл) на фазовом сепараторе. Концентрировали органические слои в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (градиент: 0-30% EtOAc в ДХМ) приводила к получению 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7R)-7-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]этанона **C152** (65 мг, 81%) в виде бесцветной пленки. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,77-7,26 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,94 (ddd, J=41,9, 12,2, 3,7 Гц, 2H), 3,16 (dd, J=15,0, 6,1 Гц, 1H), 2,52 (dd, J=15,1, 8,5 Гц, 1H), 2,44-1,98 (m, 3H), 1,55-0,83 (m, 3H). ЖХМС m/z 485,09 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (2'S,4S,6'S,7R)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-7-ола (**390**)

[00434] В раствор 2,2,2-трифтор-1-[(2'S,4S,6'S,7R)-7-гидрокси-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-1'-ил]этанола **C152** (65 мг, 0,1331 ммоль) в MeOH (1,3 мл) добавляли NaOH (900 мкл, 2 М, 1,800 ммоль) и нагревали смесь до 50°C. Через 50 минут охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ДХМ (2×3 мл) на фазовом сепараторе. Концентрировали органические слои в вакууме с получением прозрачной пленки. Помещали остаток в ДХМ и гептан и разделяли с получением (2'S,4S,6'S,7R)-2'-метил-6'-(1-метилтриазол-4-ил)-2-(трифторметил)спиро[6,7-дигидротиено[3,2-с]пиран-4,4'-пиперидин]-7-ола **390** (48,3 мг, 91%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,40 (dt, J=11,8, 1,9 Гц, 1H), 4,10-3,93 (m, 6H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,25 (d, J=13,9 Гц, 1H), 1,91 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,58 (dd, J=13,3, 11,5 Гц, 1H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС m/z 389,1 [M+H]⁺.

Соединение 391



[00435] Стадия 1. В смесь соединения **500a** (8,84 г, 44,4 ммоль) и **489a** (9,50 г, 57,7

ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли MsOH (34,6 мл, 532,8 ммоль). Нагревали смесь до 40°C и перемешивали в течение ночи. Анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Охлаждали смесь до 0°C, разбавляли водой (200 мл) и гасили реакцию водным NaOH (6 н., 100 мл). Разделяли смесь и экстрагировали водный слой ДХМ (3×300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе с получением коричневого маслянистого вещества (неочищенное, 20,0 г), которое дополнительно очищали путем колоночной флэш-хроматографии (ДХМ/ацетон (1:2), затем 5% MeOH/ДХМ и 0,5% NH₄OH) с получением чистого соединения **501b** (14,50 г, выход 94%). ВЭЖХ: 99,5% при 254 нм. ЖХМС: 346,20 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 0,5H), 2,22-2,19 (m, 0,5H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,84 (ушир.s, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H), 1,11 (d, J=6,5 Гц, 3H).

[00436] **Стадия 2.** В смесь соединения **501b** (11,4 г, 33,0 ммоль) и DIPEA (17,2 мл, 99,0 ммоль) в ДХМ (170 мл) на бане лед-вода по каплям добавляли ТФУКА (7,80 мл, 56,1 ммоль). После завершения добавления нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Гасили реакцию водой (100 мл) на бане лед-вода. Перемешивали двухфазную смесь в течение 15 минут, разделяли, а затем экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (50 мл). Промывали объединенные органические слои 0,5 М водной HCl (50 мл), насыщенным NaHCO₃ (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества (неочищенное, 16,3 г). Обработывали твердое вещество МТБЭ (40 мл) и перемешивали при 0°C для разрушения комков в течение 1 часа. Собирали белое твердое вещество путем фильтрования в вакууме, промывали холодным МТБЭ (2×10 мл) и сушили в глубоком вакууме с получением соединения **502b** (12,6 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ: 99,0% при 230 нм. ЖХМС: 442,20 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,88 (dt, J=144 Гц и 5,5 Гц, 2H), 3,17 (d, J=144 Гц, 2H), 2,59 (d, J=125 Гц, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,35 (m, 3H).

[00437] **Стадия 3.** В 250 мл трехгорлой круглодонной колбе растворяли соединение **502b** (10,70 г, 24,21 ммоль) в хлорбензоле (160 мл). Барботировали раствор азотом через трубку для распыления газа в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли DDH (4,85 г, 16,95 ммоль) и AIBN (0,32 г, 1,94 ммоль). Барботировали полученную суспензию N₂ еще 5 минут, затем нагревали до 75-80°C в течение 4 часов. Анализ ВЭЖХ показывал наличие остаточного исходного вещества (~2%), количество которого было незначительным по сравнению с целевыми бромидными изомерами. Охлаждали смесь до 20°C, затем обрабатывали насыщенным NaHCO₃ (160 мл) и перемешивали в течение 25 минут. Разделяли слои. Экстрагировали водный слой ДХМ (2×150 мл). Сушили объединенные органические экстракты над сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе с получением **503b** (неочищенное, 14,5 г) в

виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

[00438] **Стадия 4.** Растворяли неочищенное соединение **503b** (14,5 г) в ДМСО (120 мл), затем обрабатывали триэтиламином (15,2 мл, 109 ммоль). Перемешивали раствор и нагревали до 75°C. Через 2 часа анализ ТСХ показывал полную конверсию. Охлаждали смесь до 20°C, затем разделяли в воде (200 мл) и EtOAc (200 мл). Разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2×200 мл). Последовательно промывали объединенные органические экстракты 0,5 н. водной HCl (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 11,0 г неочищенного твердого вещества. Обрабатывали твердое вещество EtOAc/MTБЭ (20 мл/20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа для разрушения комков. Собирали светло-желтое твердое вещество путем фильтрования в вакууме, промывали холодным MTБЭ (2×10 мл) и сушили в глубоком вакууме с получением соединения **504b** (6,40 г, выход 58%). ВЭЖХ: 95,4% при 230 нм. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,14 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,02 (m, 3H).

[00439] **Стадия 5.** В 250 мл круглодонную колбу добавляли (Cp*RhCl₂)₂ (130 мг, 0,21 ммоль) и TsDPEN (116 мг, 0,32 ммоль) в CH₃CN (50 мл). Дегазировали смесь N₂ в течение 5 минут. Затем добавляли Et₃N (4,2 мл, 30 ммоль) и HCO₂H (2,8 мл, 74,8 ммоль). Охлаждали полученную смесь на бане лед-соленая вода. В другой колбе растворяли соединение **504b** (3,10 г, 6,80 ммоль) в смеси сухой CH₃CN/сухой ДХМ (20 мл/20 мл) и дегазировали раствор N₂ в течение 5 минут. По каплям добавляли полученный раствор через капельную воронку в полученный выше раствор катализатора, поддерживая внутреннюю температуру порядка 0°C во время добавления соединения **504b**. После завершения добавления соединения **504b** перемешивали реакционную смесь при 0°C-2°C (внутренняя температура) в течение 4 часов. Анализ ТСХ показывал практически полное завершение взаимодействия. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и удаляли охлаждающую баню. Перемешивали смесь в течение 2 часов и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Промывали объединенные органические экстракты соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Очищали продукт путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/ДХМ (от 1/10 до 1/3). Объединяли фракции продукта и концентрировали в вакууме с получением продукта, **505b**, в виде белой пены (2,90 г, выход 93%). ВЭЖХ: 98,3%. ЖХМС: 458,21 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,53 (ушир.s, 1H), 4,64 (d, J=8,4 Гц, 0,5H), 4,47 (m, 1H), 4,25 (d, J=8,0 Гц, 0,5H), 4,16-4,00 (m, 2H), 3,80 (m, 0,5H), 3,65 (m, 0,5H), 3,26 (m, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,81 (m, 0,5H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1,5H), 1,29 (ушир.s, 3H).

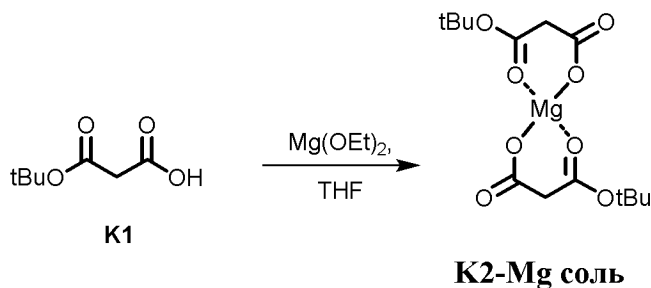
[00440] **Стадия 6.** В 250 мл колбу помещали соединение **505b** (6,44 г, 14,07 ммоль), растворенное в MeOH (100 мл) и воде (25 мл). Добавляли твердый NaOH (6,5 г, 162,5 ммоль) и нагревали перемешиваемую реакционную смесь до 60°C (температура масляной

бани) в течение 3 часов. Анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, а затем концентрировали досуха. Очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием MeOH/ДХМ/NH₄OH (7/93/0,5) с получением соединения **391** (4,35 г, выход 86%) в виде беловатого твердого вещества. ВЭЖХ: 99,4%. ЖХМС: 362,21 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,88 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,37 (t, J=3,2 Гц, 1H), 4,57 (d, J=5,2 Гц, 0,5H), 4,20 (d, J=5,2 Гц, 0,5H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 0,5H), 3,15 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,33-1,97 (m, 1,5H), 1,75-1,68 (m, 0,5H), 1,43-1,36 (m, 0,5H), 1,27-1,21 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Описание эксперимента твердотельного ЯМР (формы соединений 174 и 181)

[00441] Использовали спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с зондом большого диаметра, оборудованный зондом Bruker-Biospin 4 мм HFX. Помещали образцы в 4 мм роторы из ZrO₂ и вращали под магическим углом (MAS), при этом, как правило, задавали скорость вращения 12,5 кГц. Измеряли время релаксации протонов в эксперименте по определению времени релаксации с использованием импульсов ¹H MAS T₁ насыщения-восстановления для установления надлежащего времени ожидания восстановления для экспериментов по кросс-поляризации (CP) ¹³C и ³¹P MAS. Измеряли время релаксации фтора в эксперименте по определению времени релаксации с использованием импульсов ¹⁹F MAS T₁ насыщения-восстановления для установления надлежащего времени ожидания восстановления для экспериментов ¹⁹F MAS. Контактное время для экспериментов с CP углерода, а также CP MAS фосфора устанавливали на 2 мс. Использовали протонный импульс CP с линейным повышением мощности (от 50% до 100%). Оптимизировали соотношение Хартмана-Хана для углерода по внешнему стандартному образцу (глицин), при этом соотношение Хартмана-Хана для фосфора оптимизировали по фактическим образцам. Все спектры для углерода, фосфора и фтора получали, проводя развязку от протонов с использованием последовательности развязки TRPM15 при напряженности поля порядка 100 кГц.

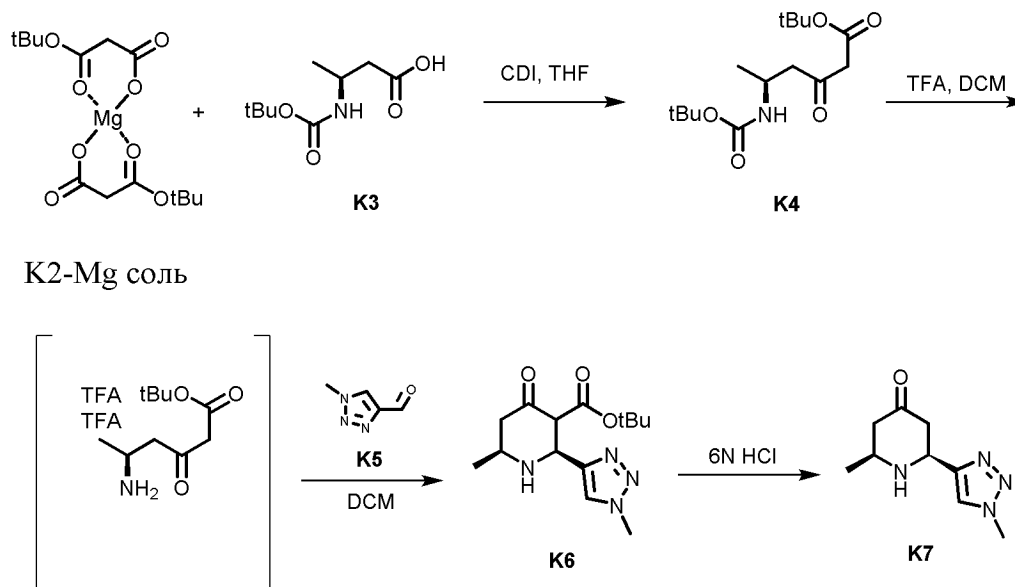
Получение K2



[00442] Помещали ТГФ (3720 мл, 6,2 об.) в 5 л стеклянную колбу, затем добавляли **K1** (600 г, 3,47 моль, 576,92 мл, чистота 92,6% согласно коЛЯМР, 1 экв.) при 20°C. Охлаждали смесь до 0°C и в реактор помещали Mg(OEt)₂ (198,46 г, 1,73 моль, 0,5 экв.). Перемешивали полученную смесь при 0-5°C в течение 10 минут, затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 18 часов с получением белой молочной суспензии. Перегоняли

мутный раствор при 40°C при пониженном давлении для удаления ТГФ (3,1 л). Добавляли н-гексан (3,1 л) и перемешивали смесь в течение 2 часов с получением густой взвеси. Фильтровали взвесь и промывали осадок на фильтре н-гексаном (1×300 мл). Сушили твердое вещество в вакууме при 40°C в течение 16 часов с получением 533,6 г **K2-Mg соли** (выход 89,8%).

Получение K7



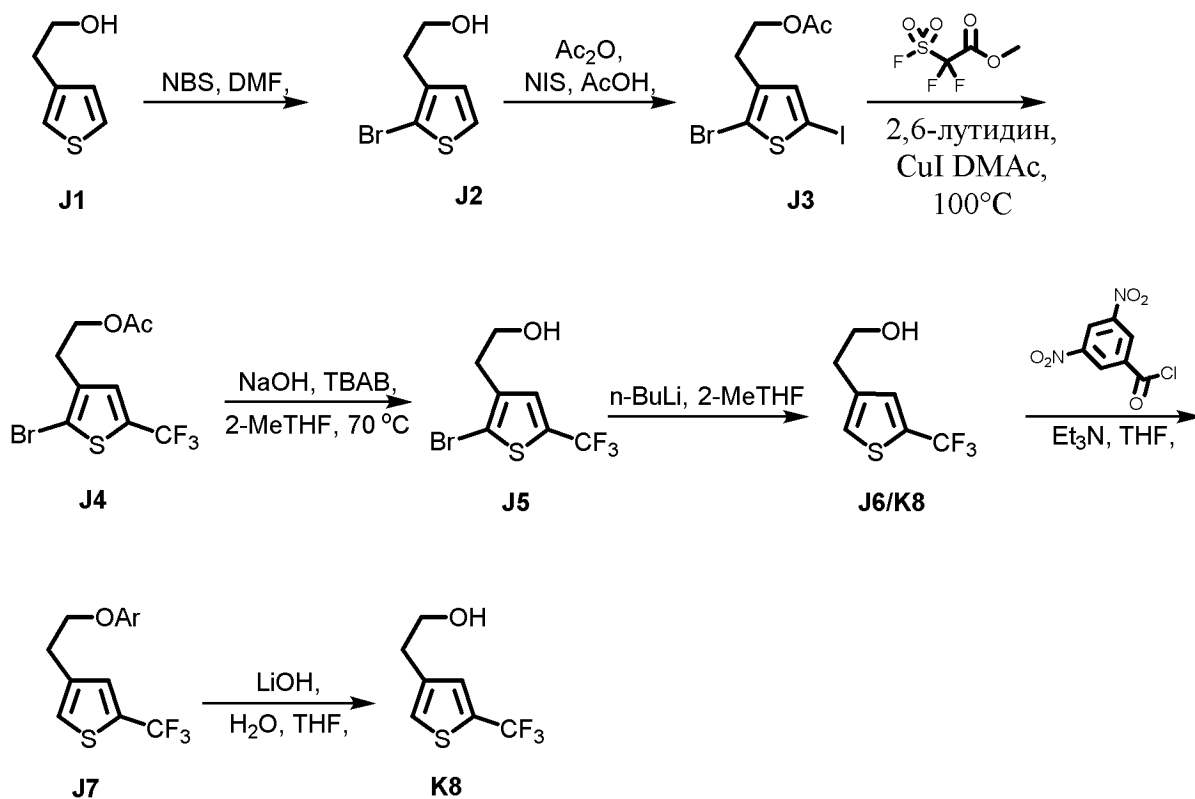
[00443] **Стадия 1.** Растворяли **K3** (600 г, 2,85 моль, 1 экв., чистота 96,5% согласно колЯМР) в безводном ТГФ (3660 мл) в 5000 мл стеклянной колбе. В колбу помещали 5 порций CDI (508,15 г, 3,13 моль, 1,1 экв.) за 15 минут с получением раствора. Перемешивали полученную реакционную смесь при 18°C в течение 2,5 часа. В реактор помещали 5 порций **K2-Mg соли** (755,77 г, 2,02 моль, чистота 91,7%, 0,71 экв.) в течение 8 минут. Перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов при 18°C. Разбавляли реакционную смесь метил-трет-бутиловым эфиром (1,8 л, 3 об.) и обрабатывали 2 н. HCl (7,1 л), доводя pH до 2,0-3,0. Отделяли органический слой. Объединяли органические слои и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (3,3 л). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и упаривали фильтрат при 40°C при пониженном давлении с получением 862,3 г **K4** (выход 96,9%).

[00444] **Стадии 2 и 3.** Охлаждали раствор **K4** (570,0 г, 1,83 моль, чистота 96,7% согласно колЯМР, 1 экв.) в дихлорметане (2850 мл, 5 об.) до 5°C. При 0-5°C добавляли трифторуксусную кислоту (859,15 г, 7,54 моль, 557,89 мл, 4,12 экв.=4 экв./0,97) в течение 80 минут. Перемешивали полученный раствор при 5°C в течение 1 часа, затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 18 часов. За один раз добавляли **K5** (180,76 г, 1,59 моль, чистота 97,8%, 0,87 экв.) в виде твердого вещества и перемешивали полученный раствор в течение 18 часов при 20°C. Разбавляли реакционную смесь насыщенным соевым раствором (1,14 л, 2 об.), охлаждали до 5-10°C, а затем доводили pH до 10 при помощи 6 н. гидроксида натрия (950 мл). Отделяли органический слой и сушили над сульфатом натрия (400 г). Перегоняли полученный раствор при 30°C при пониженном

давлении для удаления ДХМ (1 л). Добавляли МТБЭ (1,14 л) и выпаривали смесь досуха при пониженном давлении с получением беловатого твердого вещества, 533,5 г. Разбавляли остаток метил-трет-бутиловым эфиром (3,2 л, 6 об.) и перемешивали при 10-20°C в течение 24 часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре свежим метил-трет-бутиловым эфиром (453 мл, 0,85 об.) и сушили в вакууме при 45°C в течение 1 часа с получением 290,4 г **К6** (выход 62,0%).

[00445] **Стадия 4.** В водный раствор HCl (6 M, 1,52 л, 8,83 экв.) добавляли девять порций **К6** (303 г, 1,03 моль, 1 экв.) при 30-35°C в 3000 мл трехгорлой круглодонной колбе. Перемешивали смесь при 35°C в течение 1 часа. Получали светло-желтый раствор. Анализы ТСХ и ЖХМС показывали, что **К6** полностью вступал во взаимодействие. Анализ ВЭЖХ (способ с использованием внешнего стандарта) показывал, что оставалось примерно 0,03% **К6**. После завершения взаимодействия охлаждали смесь до 5°C и добавляли 3 г твердого K₃PO₄. По частям добавляли 1,11 г 45% раствора KOH со скоростью, позволявшей поддерживать температуру ниже 30°C. Добавляли 156 г 45% KOH, после чего pH составлял 11-12. Экстрагировали смесь ДХМ (6×900 мл). Сушили объединенные органические слои над сульфатом натрия (300 г) и концентрировали при 25°C в вакууме до получения плотной взвеси продукта. Добавляли н-гептан (200 мл) и дополнительно концентрировали смесь при 25°C для удаления растворителей (200 мл). Повторяли указанную процедуру три раза. Фильтровали полученный раствор и промывали осадок на фильтре н-гептаном (200 мл). Сушили твердое вещество в вакууме в течение 10 часов при 40°C с получением 186 г **К7** (выход 92,9%).

Получение **К8**



[00446] **Стадия 1 (J2): Растворяли J1** (85,0 кг, 663,1 моль, 1,0 экв.) в ДМФА (162,3 кг) в 1000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота, а затем охлаждали до -10-0°C. В отдельном 500 л реакторе растворяли NBS (122,7 кг, 689,6 моль, 1,04 экв.) в ДМФА (241,0 кг) при перемешивании в атмосфере азота. Медленно добавляли раствор NBS в 1000 л реактор в течение 5 часов, поддерживая температуру -10-0°C. После завершения добавления выдерживали реакционную смесь при -10-0°C в течение 1-2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaCl (480 кг), затем EtOAc (460,7 кг) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой EtOAc (230,4 кг). Объединяли органические слои и промывали 0,5 н. HCl (420,0 кг). После разделения добавляли насыщенный раствор NaCl (300 кг) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Разделяли фазы и концентрировали органический слой при 40-50°C с получением **J2** (147,95 кг, чистота 92,3%, 75% колЯМР, выход 80,78%) в виде коричневой жидкости.

[00447] **Стадия 2 (J3): Обработывали J2** (147,95 кг, колЯМР 75%, 535,8 моль, 1,0 экв.) AcOH (349,65 кг) и Ac₂O (82,05 кг, 803,7 моль, 1,5 экв.) в 1000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота. Нагревали смесь до 90-100°C в течение 5-10 часов, пока согласно ГХ не оставалось менее 0,5% **J2**. Охлаждали смесь до 35-40°C. В 1000 л реактор добавляли NIS (138,6 кг, 616,2 моль, 1,15 экв.) и перемешивали смесь при 35-40°C в течение 6-10 часов. Когда оставалось менее 0,5% промежуточного соединения, охлаждали смесь до 20-30°C и переносили в 3000 л реактор. Добавляли смесь МТБЭ/гептан (250 кг/226,4 кг) и воду (333 кг). Перемешивали смесь в течение 30 минут, а затем разделяли. Экстрагировали водный слой смесью МТБЭ/гептан (250 кг/226,4 кг). Объединяли органические слои и добавляли 13% водный раствор NaHSO₃ (510,6 кг). После перемешивания смеси в течение 30 минут разделяли слои и промывали органический слой 1 М NaOH (461,8 кг) и водой (333 кг). Концентрировали органический слой при 40-60°C с получением **J3** (220,75 кг, чистота 92,3%, 85,57% колЯМР, выход 94%) в виде коричневой жидкости.

[00448] **Стадия 3 (J4): Растворяли J3** (111 кг, 85,57% колЯМР, 252,2 моль, 1,0 экв.), CuI (12,06 кг, 63,3 моль, 0,25 экв.) и 2,6-лутидин (6,78 кг, 63,3 моль, 0,25 экв.) в DMAc (356,25 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота, а затем нагревали до 85-100°C. В 3000 л реактор добавляли метил-фторсульфонилдифторацетат (MFSDA, 194,65 кг, 1013,2 моль, 4,0 экв.), поддерживая температуру 85-100°C. После выдерживания реакционной смеси при 90-95°C в течение 1-4 часов оставалось менее 5,0% **J3**, и охлаждали реакционную смесь до 5-15°C. В другой 3000 л реактор помещали воду (1140 кг) и н-гептан (439,3 кг) и охлаждали смесь до 10-20°C. Гасили реакцию, выливая смесь в указанный реактор при 10-20°C, и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут. Фильтровали слои, а затем разделяли. Экстрагировали водную фазу н-гептаном (220 кг) и промывали объединенные органические слои 20% NaCl (570 кг), и сушили MgSO₄ (9,5 кг, 10% (масс./масс.)). Фильтровали смесь и концентрировали при 35-45°C с получением неочищенного **J4**. Эту же процедуру повторяли для трех дополнительных

партий **J4** (109,8 кг, колЯМР 85,57%) + (110,2 кг, колЯМР 85,1%) + (108,15 кг, колЯМР 85,1%). Объединяли все четыре партии неочищенного **J4** и перегоняли с получением **J4** (246,5 кг, чистота 89,6%, 87% колЯМР, выход 67,7%) в виде желтой жидкости.

[00449] **Стадия 4 (J5):** Растворяли NaOH (61,63 кг, 1540,8 моль, 2,28 экв.) в воде (493 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании. Добавляли **J4** (246,5 кг, 87% колЯМР, 676,2 моль, 1,0 экв.) и бромид тетрабутиламмония (ТВАВ, 12,33 кг, 38,25 моль, 0,057 экв.), затем 2-Ме-ТГФ (1059,95 кг). Нагревали реакционную смесь до 65-75°C и выдерживали при указанной температуре в течение 1-4 часов, после чего согласно анализу ЖХМС оставалось менее 1,0% **J4**. Охлаждали реакционную смесь до 30°C и разделяли фазы. Дважды промывали органический слой водой (739,5 кг) и сушили над MgSO₄ (36,98 кг). Фильтровали смесь и концентрировали досуха при 40-50°C. Добавляли н-гептан (167,6 кг) и снова концентрировали смесь для удаления остаточной воды. Повторяли указанную процедуру еще раз с получением **J5** (203,2 кг, 89,46% колЯМР, чистота 94,57%, выход 97,72%) в виде желтой жидкости.

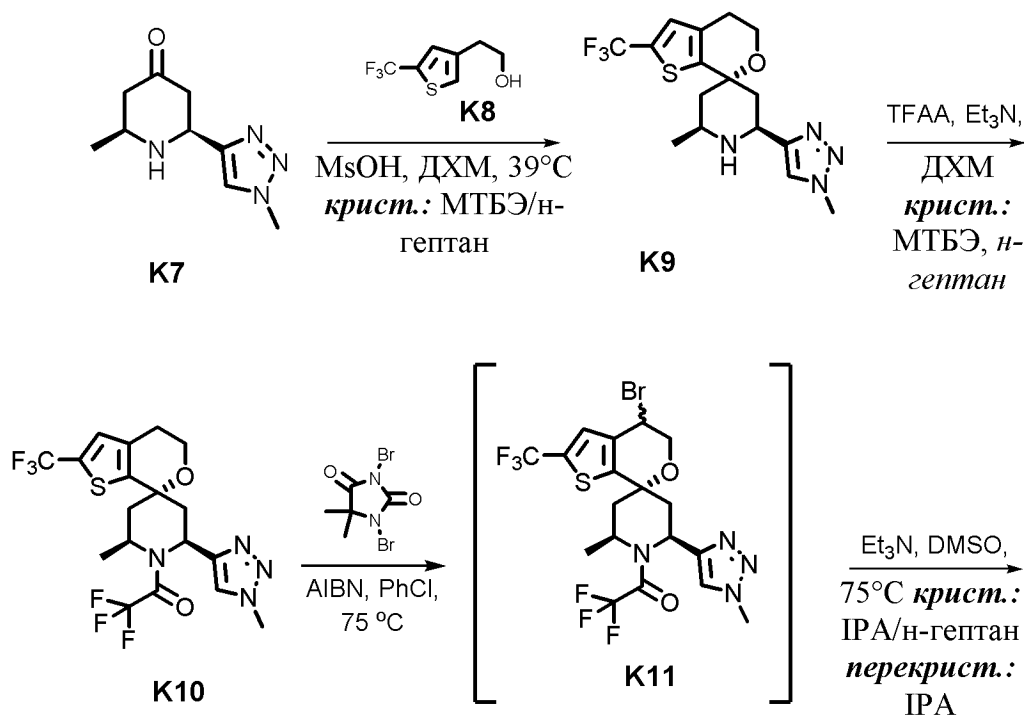
[00450] **Стадия 5 (J6/K8):** Растворяли **J5** (203,2 кг, 89,46% колЯМР, 660,8 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (817,2 кг) в 2000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота. Охлаждали раствор до -50 - -30°C и добавляли n-BuLi (377,5 кг, 1387,7 моль, 2,1 экв.), поддерживая температуру -50 - -30°C. После выдерживания реакционной смеси при -50 - -30°C в течение 1-2 часов оставалось менее 1,0% **J5**. Гасили реакцию в смеси 20% водным NH₄Cl (671,9 кг) при 15°C, перемешивали полученную смесь в течение 30 минут и разделяли. Экстрагировали водную фазу EtOAc (817 кг). Дважды промывали объединенные органические фазы 20% водным NH₄Cl (671,9 кг), затем 20% водным NaCl (408,6 кг), после чего концентрировали досуха при 40-55°C. Добавляли ТГФ (100 кг) и концентрировали смесь для удаления остаточной воды. Повторяли указанную процедуру еще раз с получением **J6/K8** (147,8 кг, чистота 89,71%, 83,62% колЯМР, выход 95,41%) в виде желтой жидкости.

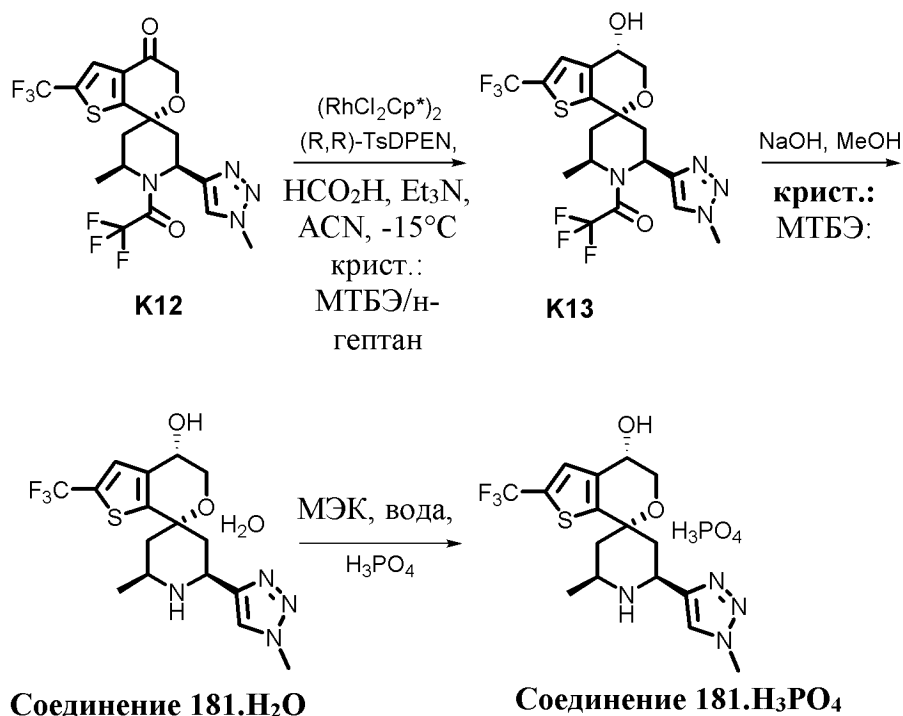
[00451] **Стадия 6 (J7):** Растворяли **J6/K8** (147,8 кг, 83,62% колЯМР, 627,0 моль, 1,0 экв.) и триэтиламин (95,2 кг, 940,5 моль, 1,5 экв.) в ТГФ (587,0 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании в атмосфере азота. Охлаждали смесь до -10-0°C. Растворяли 3,5-динитробензоилхлорид (173,5 кг, 752,4 моль, 1,2 экв.) в ТГФ (587,0 кг) в отдельном 1000 л реакторе и переносили полученный раствор в 3000 л реактор при -10-5°C. После нагревания реакционной смеси до 10-20°C и перемешивания в течение 1,5-2 часов оставалось менее 1,0% **J6/K8**. В 3000 л реактор добавляли 8% водный NaHCO₃ (667,4 кг) и EtOAc (500 кг). Перемешивали смесь в течение 30 минут, а затем разделяли. Промывали органический слой 8% водным раствором NaHCO₃ (667,4 кг), затем 10% водным NaCl (680 кг), после чего концентрировали при 40-55°C. Добавляли н-гептан (168 кг) и концентрировали смесь при 40-55°C. Добавляли EtOAc (300 кг) и н-гептан (420 кг) и нагревали смесь до 65-75°C при перемешивании в течение 1-2 часов. Охлаждали взвесь до 15-25°C, перемешивали в течение 1-2 часов, а затем фильтровали. Обрабатывали твердое вещество комбинацией EtOAc (450 кг) и EtOH (352 кг) и нагревали полученную смесь до

65-75°C при перемешивании в течение 1-2 часов. Охлаждали смесь до 5-10°C, перемешивали в течение 1-2 часов и фильтровали. Промывали осадок на фильтре EtOH (50 кг) и сушили при 40-50°C с получением **J7** (206,4 кг, чистота 99,04%, выход 83,59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[00452] **Стадия 7 (K8)**: Растворяли LiOH·H₂O (66,57 кг, 1586,5 моль, 3,0 экв.) в воде (619,2 кг) в 3000 л реакторе при перемешивании. Добавляли **J7** (206,4 кг, 528,8 моль, 1,0 экв.) и ТГФ (928,8 кг). После перемешивания смеси при 30-40°C в течение 3 часов оставалось менее 1% **J7**. Разделяли слои и концентрировали слой в ТГФ при 40-55°C. Добавляли МТБЭ (1548 кг) и дважды промывали полученную смесь 8% водным NaHCO₃ (668,7 кг), а затем промывали 20% водным NaCl (743 кг). Сушили смесь над MgSO₄ (20,64 кг, 10% (масс./масс.)) в течение 1-2 часов и фильтровали. Концентрировали органическую фазу при 40-50°C. Добавляли н-гептан (138 кг) и концентрировали смесь для удаления остаточного МТБЭ. Повторяли указанную процедуру еще раз и концентрировали полученный раствор с получением **K8** (89,9 кг, 98,61% колЯМР, чистота 99,24%, выход 86,72%) в виде светло-желто-коричневой жидкости.

Гидрат фосфатной соли соединения 181





[00453] **Стадия 1.** Охлаждали раствор **К7** (70 г, 0,360 моль, 1,0 экв.) и 2-[5-трифторметил)-3-тиенил]этанола **К8** (74,2 г, 0,378 моль, 1,05 экв.) в дихлорметане (210 мл, 3 об.) до 5°C . В реактор помещали метансульфоокислоту (210,6 мл, 3,24 моль, 9 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C . Нагревали полученную реакционную смесь до 39°C . Через 18 часов анализ ВЭЖХ показывал более чем 99% конверсии в **К9**. Охлаждали реакционную смесь до 30°C , добавляли дихлорметан (280 мл, 4 об.) и дополнительно охлаждали до 0°C . Доводили pH до pH 10 при помощи 4 н. гидроксида натрия (830 мл). Отделяли органический слой и повторно экстрагировали водную фазу ДХМ (350 мл, 5 об.). Промывали объединенные органические слои водой (350 мл, 5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. К партии добавляли МТБЭ (5 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза и разбавляли 3,5 об. смеси в МТБЭ (6,5 об.) с получением 10 об. смеси. Нагревали взвесь до 50°C и перемешивали в течение 5 часов, затем добавляли н-гептан (700 мл, 10 об.) в течение 2 часов. Охлаждали полученную суспензию до 20°C в течение 5 часов и перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 1:2 смесью МТБЭ/н-гептан (2×140 мл, 2×2 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 103 г **К9** (выход 77%).

[00454] **Стадия 2.** Охлаждали раствор **К9** (50 г, 0,134 моль, 1,0 экв.) и триэтиламина (22,5 мл, 0,161 моль, 1,2 экв.) в дихлорметане (380 мл, 7,6 об.) до 5°C . При 5°C в реактор помещали ангидрид трифторуксусной кислоты (20,5 мл, 0,148 моль, 1,1 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C . Перемешивали полученную реакционную смесь при 5°C в течение 1 часа, после чего анализ ВЭЖХ показывал 99,8%

конверсии в **K10**. В реакционную смесь при 5°C добавляли воду (200 мл, 4 об.). Отделяли органический слой и последовательно промывали 5% NaHCO₃ (200 мл, 4 об.), 2 н. HCl (2×200 мл, 2×4 об.) и водой (2×200 мл, 2×4 об.). Концентрировали органический слой при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 объемной части. Добавляли МТБЭ (400 мл, 8 об.) и концентрировали партию при пониженном давлении, пока не оставалось 3,5 об. части. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще два раза и концентрировали смесь до 3 объемных частей после заключительного цикла. Нагревали раствор до 40°C и добавляли н-гептан (190 мл, 2 об.) в течение 1 часа. Охлаждали партию до 20°C в течение 2 часов с получением суспензии. Добавляли н-гептан (500 мл, 10 об.) в течение 2 часов и перемешивали полученную суспензию в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 5% смесью МТБЭ/н-гептан (2×125 мл, 2×2,5 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 53 г **K10** (выход 84%).

[00455] **Стадия 3**. Барботировали приповерхностный слой суспензии **K10** (70 г, 149,4 ммоль, 1,0 экв.) и 1,3-дибром-5,5'-диметилгидантоина (29,9 г, 104,6 ммоль, 0,7 экв.) в безводном хлорбензоле (280 л, 4 об.) газообразным азотом в течение 60 минут. Нагревали смесь до 75°C и при указанной температуре добавляли предварительно полученный раствор азобисизобутиронитрила (0,49 г, 3 ммоль, 0,02 экв.) в безводном хлорбензоле (70 мл, 1 об.) в течение 60 минут. После перемешивания в течение 2 часов при 75°C анализ ВЭЖХ показывал конверсию в **K11**. Охлаждали реакционную смесь до 60°C и добавляли безводный дегазированный ДМСО (350 мл, 5 об.) в течение 30 минут, затем безводный дегазированный триэтиламин (104 мл, 747 ммоль, 5 экв.) в течение 30 минут. Интенсивно продували воздушную прослойку в реакторе азотом и нагревали партию до 75°C. Через 15 часов анализ ВЭЖХ показывал >99% конверсии **K11** в **K12**. Охлаждали партию до 20°C и разбавляли дихлорметаном (210 мл, 3 об.). Дополнительно охлаждали партию до 5°C и добавляли воду (350 мл, 5 об.), поддерживая температуру раствора ниже 30°C. Отделяли органический слой и повторно экстрагировали водный слой дихлорметаном (210 мл, 3 об.). Объединяли органические фазы и последовательно промывали 2 н. HCl (350 мл, 5 об.) и водой (2×350 мл, 2×5 об.). Концентрировали органическую фазу при пониженном давлении, пока не оставалось 3 объемные части. К раствору добавляли IPA (560 мл, 8 об.) и концентрировали при пониженном давлении, пока не оставалось 3 объемные части. Указанный цикл добавления/сбора повторяли еще два раза с получением 3 объемных частей раствора, который дополнительно разбавляли IPA (70 мл, 1 об.). Нагревали 4 об. части полученной смеси до 75°C с получением гомогенного раствора, а затем охлаждали до 50°C. В раствор вносили затравочные кристаллы (0,1 масс.%) при 50°C, перемешивали в течение 1 часа и дополнительно охлаждали до 20°C в течение 2 часов. После перемешивания в течение еще 18 часов при 20°C во взвесь добавляли н-гептан (70 мл, 1 об.) в течение 1 часа. Перемешивали взвесь в течение 4 часов при 20°C, фильтровали, промывали 1:1 смесью IPA/н-гептан (2×70 мл, 2×2 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 31,2 г **K12**(выход 43% из **K10**). Суспендировали высушенный **K12** в IPA (93 мл, 3 об.),

нагревали до 80°C и перемешивали при указанной температуре в течение 2 часов. Охлаждали раствор до 70°C в течение 1 часа и перемешивали в течение 1 часа. Охлаждали суспензию до 20°C в течение 5 часов и перемешивали при указанной температуре в течение 18 часов. Фильтровали суспензию, промывали 1:1 смесью IPA/н-гептан (2×35 мл, 2×0,5 об.) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 50°C в течение 18 часов с получением 28,8 г **K12** (выход 40% из **K10**).

[00456] **Стадия 5.** Смешивали димер хлорида пентаметилциклопентадиенилродия (III) (154 мг, 0,002 экв.) и (R, R)-TsDPEN (182 мг, 0,004 экв.) в ацетонитриле (240 мл, 4 об.) и барботировали смесь азотом при перемешивании при 20°C в течение 1 часа. Охлаждали смесь до -15°C и добавляли предварительно полученную смесь муравьиной кислоты (27,0 мл, 5,5 экв.) и триэтиламина (38,1 мл, 2,2 экв.) в течение 30 минут, перемешивали полученный красный/оранжевый раствор в течение 15 минут при -15°C. Отдельно получали раствор **K12** (60 г, 1,0 экв.) в ацетонитриле (240 мл, 4 об.) и добавляли в охлажденному раствору катализатора в течение 45 минут. Барботировали приповерхностный слой смеси газообразным азотом в течение 15 минут, перемешивали при -15°C в течение 20 часов, нагревали до 0°C и перемешивали еще 20 часов. Доводили температуру до 20°C и добавляли в смесь МТБЭ (360 мл, 6 об.) и 18% NaCl (водн.) (360 мл, 6 об.). Смешивали фазы и разделяли слои. Последовательно промывали органическую фазу 18% NaCl (водн.) (2×360 мл, 6 об.), 4% NaHCO₃ (водн.) (360 мл, 6 об.) и 18% NaCl (водн.) (180 мл, 3 об.). Концентрировали реакционный раствор, пока не оставалось 3 объемные части, при пониженном давлении, затем заменяли растворитель на МТБЭ, добавляя МТБЭ (360 мл, 6 об.), и концентрировали, пока не оставалось 3 объемные части, при пониженном давлении. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще 3 раза. Разбавляли полученный раствор до 4 объемных частей в МТБЭ и добавляли ДХМ (240 мл, 4 об.) и предварительно промытую МТБЭ смолу SiliaMetS DMT (30 г, 50 масс.%). Интенсивно перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Фильтровали взвесь со смолой в вакууме. Промывали реакционную колбу раствором 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.) и переносили промывочный раствор к смоле. Смешивали полученную взвесь, затем фильтровали в вакууме. Промывали смолу еще раз раствором 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.), добавляя его к смоле, перемешивали, затем фильтровали в вакууме. Объединяли промывочные растворы и исходный фильтрат и переносили обратно в реакционную колбу с использованием 2:1 ДХМ:МТБЭ (30 мл, 0,5 об.) для конечной промывки после переноса. Объединяли фильтрат с предварительно промытой в МТБЭ смолой SiliaMetS DMT (30 г, 50 масс.%) и интенсивно перемешивали в течение 2 часов при 20°C. Помещали взвесь со смолой в вакуум. Использовали раствор 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.) для промывки реакционной колбы и переносили промывочный раствор к смоле на воронку. Смешивали взвесь и фильтровали в вакууме. К смоле на воронке добавляли раствор 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.), смешивали взвесь, затем фильтровали в вакууме. Возвращали объединенные фильтраты в реакционную колбу с использованием 2:1 ДХМ:МТБЭ (30 мл, 0,5 об.) в качестве промывочного раствора. Объединяли фильтрат с предварительно

промытой в МТБЭ смолой SiliaMetS DMT (30 г, 50 масс.% содержание) и интенсивно перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали полученную взвесь со смолой в вакууме. Промывали реакционную колбу раствором 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.). Добавляли промывочный раствор к смоле на воронке, смешивали взвесь, затем фильтровали в вакууме. К смоле на воронке добавляли раствор 2:1 ДХМ:МТБЭ (120 мл, 2 об.), смешивали взвесь, затем фильтровали в вакууме. Переносили объединенный фильтрат в колбу, затем концентрировали, пока не оставалось 3 объемные части (180 мл) раствора. Добавляли МТБЭ (480 мл, 8 об.) и концентрировали раствор, пока не оставалось 3 объемные части (180 мл). Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще два раза. Разбавляли полученный раствор до 5 об. (300 мл) в МТБЭ, нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли н-гептан (240 мл, 4 об.) в течение 60 минут и выдерживали взвесь при 50°C еще 1 час. Охлаждали взвесь до 20°C в течение 3 часов и перемешивали в течение ночи. Фильтровали взвесь в вакууме. Промывали осадок на фильтре смесью 1:1 МТБЭ:гептан (2×60 мл, 2×1 об.) и сушили твердые вещества в вакууме при 50°C в течение 18 часов с получением 58,5 г **K13** (выход 83%).

[00457] **Стадия 6. Смешивали K13** (43,5 г, 89 ммоль, 1 экв.) и метанол (150,0 мл, 3 об.) и перемешивали до полного растворения. По каплям добавляли 6 н. NaOH (89 мл, 6 экв.) в течение 30 минут и нагревали смесь до 60°C, и перемешивали в течение 1 часа, после чего происходила полная конверсия в соединение **181**. Охлаждали реакционный раствор до 15°C и обрабатывали изопропилацетатом (250 мл, 5,75 об.). Затем добавляли воду (100 мл, 2,3 об.) и перемешивали смесь в течение 30 минут. Разделяли фазы и повторно экстрагировали водную фазу изопропилацетатом (250 мл, 5,75 об.). Объединяли органические слои и промывали 10% NaCl (водн.) (2×250 мл, 2×5,75 об.) и водой (250 мл, 5,75 об.). Концентрировали органические слои, пока не оставалось 4,0 объемные части (174 мл). В раствор добавляли МТБЭ (11,5 об., 500 мл) и снова концентрировали до 4,0 об. Повторяли указанный цикл добавления/сбора еще три раза. Добавляли МТБЭ (75 мл, 1,75 об.) с получением 5,75 об., 250 мл, раствора. Перемешивая при 20°C, добавляли воду (3,2 мл, 180 ммоль, 2 экв.) в течение 2 часов, в результате чего начиналась кристаллизация. Перемешивали взвесь при 20°C в течение 1 часа, затем нагревали до 50°C и перемешивали при указанной температуре в течение 3 часов. Охлаждали суспензию до 20°C и перемешивали в течение 18 часов. Фильтровали взвесь в вакууме и промывали осадок МТБЭ (100 мл, 2,3 об.). Сушили твердые вещества при 50°C в вакууме в течение 18 часов с получением 29 г моногидрата свободного основания соединения **181** (**соединение 181.H₂O**) (выход 81%).

[00458] **Стадия 7. Способ А.** В реактор помещали 1 экв. моногидрата свободного основания соединения **181**, затем 6 об. МЭК. Начинали перемешивать при 20°C. После получения прозрачного раствора пропускали его через фильтр доочистки и возвращали в реактор. В прозрачный раствор добавляли воду (0,2 об.) и продолжали перемешивать. Добавляли 1 масс.% фосфатной соли соединения **181** в качестве затравки. В отдельном контейнере разбавляли 1,02 экв. 85 масс.% фосфорной кислоты в 3,8 об. МЭК. Затем в

реактор медленно добавляли полученный раствор фосфорной кислоты в течение 3 часов. Перемешивали конечную взвесь при 20°C в течение 2 часов, затем фильтровали в вакууме. Промывали полученный влажный осадок 3 об. МЭК. Сушили влажный осадок в вакууме в токе азота при 80°C с получением гидрата фосфатной соли соединения **181** (соединение **181.H₃PO₄**) (выход примерно 90%).

[00459] **Способ В.** В реактор помещали 1 экв. моногидрата свободного основания соединения **181**, затем 6 об. МЭК. Начинали перемешивать при 20°C и после получения прозрачного раствора пропускали его через фильтр доочистки и возвращали в реактор. В прозрачный раствор добавляли воду (0,2 об.) и продолжали перемешивать. В отдельном контейнере разбавляли 1,02 экв. 85 масс.% фосфорной кислоты в 3,8 об. МЭК. Затем в реактор медленно добавляли полученный раствор фосфорной кислоты в течение 3 часов. Перемешивали конечную взвесь при 20°C в течение 2 часов, затем фильтровали в вакууме. Промывали полученный влажный осадок 3 об. МЭК. Сушили влажный осадок в вакууме в токе азота при 80°C с получением гидрата фосфатной соли соединения **181** (соединение **181.H₃PO₄**) (выход примерно 90%).

[00460] **Примечание:** Гидрат фосфатной соли соединения **181** представляет собой кристаллический гидрат.

XRPD и VH-XRPD

[00461] Дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) гидрата фосфатной соли соединения **181** (ФИГ. 1) получали при комнатной температуре (25 ± 2°C) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошок на предметный столик AP CHC внутри камеры CHC. Присоединяли камеру CHC к водяному насосу, который собирал влагу из окружающей среды. Относительную влажность в камере изменяли постепенно, начиная с 5% в течение 1 часа, затем повышали до 10% и выдерживали еще час, затем постепенно повышали относительную влажность (отн.вл.) с шагом 10% до 60% и выдерживали в течение часа на каждой стадии, резко повышали от 60% до 90% и выдерживали в течение 1 часа. Затем выдерживали камеру CHC при 90% еще час, после чего снижали отн. вл. от 90% до 80% и выдерживали в течение 3 часов, затем от 80% до 70% и выдерживали в течение 3 часов, затем от 70% до 60% и выдерживали в течение 3 часов, затем постепенно снижали с шагом 10% отн.вл. от 60% до 10% и выдерживали по часу на каждой стадии и, наконец, снижали от 10% до 5% и выдерживали в течение часа. По прошествии часа собирали данные XRPD в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг.

[00462] **XRPD при переменной влажности (VH-XRPD):** Было обнаружено, что гидрат фосфатной соли соединения **181** характеризовался непрерывным смещением пиков, все из которых попадали в пределы ± 0,2°2θ в диапазоне 5-90% относительной

влажности (ФИГ. 2, таблица 14).

Таблица 14. Список пиков на дифрактограмме XRPD гидрата фосфатной соли соединения 181

Пики XRPD	Относительная влажность 40%		Относительная влажность 5%		Относительная влажность 90%	
	Угол ($^{\circ}2\theta$ $\pm 0,2$)	Интенсивн ость, %	Угол ($^{\circ}2\theta$ $\pm 0,2$)	Интенсивн ость, %	Угол ($^{\circ}2\theta$ $\pm 0,2$)	Интенсив ность, %
1	19,9	100,0	19,9	100,0	19,9	100,0
2	8,6	76,2	8,6	79,2	8,6	65,3
3	28,3	64,3	28,3	69,4	28,3	60,9
4	20,4	56,7	20,4	61,9	20,4	55,2
5	21,0	43,0	22,8	37,1	21,0	48,7
6	22,8	41,4	17,2	31,9	27,8	44,9
7	17,2	38,3	21,9	30,1	22,8	40,9
8	27,8	37,2	21,1	29,7	17,2	40,5
9	26,4	28,4	27,0	29,3	19,5	30,9
10	17,8	27,2	15,7	23,7	25,5	30,6
11	15,7	26,8	27,8	22,9	17,8	29,2
12	25,5	26,2	25,8	18,2	15,8	26,6
13	19,5	25,8	16,9	17,6	21,9	25,8
14	21,9	25,5	17,8	17,1	16,9	24,1
15	27,1	23,3	19,6	16,7	27,1	23,2
16	16,9	22,7	26,4	15,9	26,4	22,5
17	21,7	20,1	25,1	15,2	25,1	20,0
18	25,1	19,4	25,4	15,1	25,9	16,1
19	25,9	16,6	22,1	14,3	25,3	15,1
20	19,7	14,7	17,7	14,2	13,0	13,7
21	22,0	13,6	12,9	12,6	20,6	13,4
22	13,0	13,1	18,5	12,2	18,5	12,1
23	25,3	12,7	27,4	11,6	11,5	10,4
24	18,5	12,3	11,5	11,5	17,6	10,4
25	17,6	11,9			27,4	10,4
26	11,5	11,5			13,1	10,2
27	27,4	11,0				

28	13,2	10,1				
----	------	------	--	--	--	--

ТГА

[00463] Проводили термогравиметрический анализ гидрата фосфатной соли соединения **181** при помощи TA Instruments Q5000 TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 250°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме ТГА показано уменьшение массы примерно на 0,5% при нагревании от температуры окружающей среды до 150°C (**ФИГ. 3**).

ДСК

[00464] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) гидрата фосфатной соли соединения **181** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. В программе было задано изменение на 0,32° за 60 секунд, затем устанавливали скорость нагрева 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали два эндотермических пика примерно при 226°C и 251°C (**ФИГ. 4**).

тТЯМР

[00465] Спектр ¹³C CPMAS гидрата фосфатной соли соединения **181** (**ФИГ. 5**, таблица 15) получали при 275К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 15. Список пиков на спектре ¹³C CPMAS гидрата фосфатной соли соединения 181

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,3	42,1
2	145,8	45,6
3	144,0	42,5
4	141,7	58,3
5	139,3	51,8
6	129,4	46,4
7	128,6	52,3
8	126,6	46,8
9	73,6	87,5
10	73,2	83,2
11	66,1	38,9
12	64,3	43,7
13	62,7	55,1

14	62,1	62,3
15	48,9	44,6
16	47,3	70,8
17	45,4	50,6
18	43,0	39,6
19	41,6	48,8
20	38,4	100,0
21	36,7	48,3
22	16,0	94,4

[00466] Спектр ^{19}F MAS гидрата фосфатной соли соединения **181** (ФИГ. 6, 7; таблицы 16, 17) получали при 275К и 0%, 6%, 22%, 43%, 53%, 75% и 100% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 16. Список пиков на спектре ^{19}F MAS гидрата фосфатной соли соединения 181 при 43% отн.вл.

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-53,8	11,0
2	-57,4	12,5

Таблица 17. Влияние относительной влажности на спектр ^{19}F MAS гидрата фосфатной соли соединения 181

Отн.вл. [%]	Пик 1 [ppm]	Пик 2 [ppm]
0	-53,4	-57,6
6	-53,6	-57,5
22	-53,8	-57,5
33	-53,8	-57,4
43	-53,8	-57,4
53	-53,8	-57,4
75	-53,9	-57,4
100	-53,9	-57,4

[00467] Спектр ^{31}P CPMAS гидрата фосфатной соли соединения **181** (ФИГ. 8, 9; таблицы 18, 19) получали при 275К и 0%, 6%, 22%, 43%, 53%, 75% и 100% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 18. Список пиков на спектре ^{31}P CPMAS гидрата фосфатной соли соединения 181 при 43% отн.вл.

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
--------	------------------------	----------------------

1	4,2	46,4
2	2,6	100,0

Таблица 19. Влияние относительной влажности на спектр ^{31}P CPMAS гидрата фосфатной соли соединения 181

Отн.вл. [%]	Пик 1 [ppm]	Пик 2 [ppm]
0	6,1	2,6
6	5,1	2,6
22	4,4	2,6
33	4,2	2,6
43	4,2	2,6
53	4,1	2,5
75	4,0	2,5
100	3,8	2,5

Альтернативный пример получения моногидрата свободного основания соединения 181

[00468] Добавляли аморфное соединение **181** (30 мг) в солевой раствор (1 мл). После щадящего перемешивания на вортексе, которое проводили с целью узнать о возможном растворении соединения, образовывался белый молочный осадок. Оставляли образец на ночь при температуре окружающей среды. Отфильтровывали твердое вещество через 0,22 мкм фильтрующую трубку PVDF Eppendorf, промывая ледяной водой. Сушили образец в вакуумной печи при 45°C в течение ночи. Как влажный осадок, так и высушенные вещества представляли собой кристаллический моногидрат свободного основания соединения **181**.

XRPD

[00469] Дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) моногидрата свободного основания соединения **181** получали при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts) (ФИГ. 10, таблица 20). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-лучный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303 и временем сканирования 49 с на шаг.

Таблица 20. Список пиков на дифрактограмме XRPD моногидрата свободного основания соединения 181

Пики XRD	Угол ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	16,7	100,0
2	21,7	37,0
3	8,7	23,3

Пики XRD	Угол ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Интенсивность, %
4	12,8	18,4
5	19,8	15,9
6	25,8	15,8
7	13,8	15,1
8	15,5	12,7
9	24,3	12,7

ТГА

[00470] Проводили термогравиметрический анализ моногидрата свободного основания соединения **181** при помощи TA5500 Discovery TGA. Сканировали образец массой порядка 1-10 мг в диапазоне от температуры окружающей среды до 250°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. На термограмме ТГА показано уменьшение массы порядка ~3-4% при нагревании от температуры окружающей среды до 100°C (ФИГ. 11).

ДСК

[00471] Проводили анализ дифференциальной сканирующей калориметрии моногидрата свободного основания соединения **181** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. В программе было задано изменение на 0,32° за 60 секунд, затем нагревали со скоростью 2°C в минуту до температуры 300°C. На термограмме наблюдали три эндотермических пика примерно при 61°C, 94°C и 111°C (ФИГ. 12).

ТТЯМР

[00472] Спектр ^{13}C CP/MAS моногидрата свободного основания соединения **181** (ФИГ. 13, таблица 21) получали при 275К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Кроме того, получали спектр ^{13}C CP/MAS моногидрата свободного основания соединения **181** после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2x), инкубация при 80°C в течение выходных совместно с P_2O_5) (ФИГ. 14, таблица 22) при 275К и вращении с частотой 12,5 кГц с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 21. Список пиков на спектре ^{13}C CP/MAS моногидрата свободного основания соединения 181

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	149,6	57,4
2	149,4	33,3
3	135,3	63,4

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
4	129,6	28,0
5	127,7	23,3
6	126,2	26,9
7	74,4	100,0
8	68,1	40,7
9	61,6	47,1
10	49,8	47,2
11	47,8	33,0
12	47,0	36,0
13	39,3	41,7
14	35,1	43,2
15	24,9	55,8

Таблица 22. Список пиков на спектре ^{13}C CPMAS дегидратированного моногидрата свободного основания соединения 181

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	150,9	33,4
2	150,0	53,9
3	135,3	64,6
4	129,6	30,1
5	127,2	29,2
6	126,6	32,6
7	74,7	100,0
8	68,4	14,9
9	61,5	38,6
10	50,7	48,5
11	48,8	22,2
12	48,3	41,7
13	47,5	23,4
14	47,2	41,7
15	36,8	45,2
16	35,8	42,5
17	25,6	56,2

[00473] Спектр ^{19}F MAS моногидрата свободного основания соединения **181** (ФИГ. 15, таблица 23) получали при 275К и 43% относительной влажности (отн.вл.) при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал ^{19}F вычитали. Кроме того, получали спектр ^{19}F MAS моногидрата свободного основания соединения **181** после дегидратации (80°C в роторе в течение ночи (2х), инкубация при 80°C в течение выходных совместно с P_2O_5) (ФИГ. 16, таблица 24) при 275К и вращении с частотой 12,5 кГц с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал ^{19}F вычитали.

Таблица 23. Список пиков на спектре ^{19}F MAS моногидрата свободного основания соединения 181

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-55,8	12,5

Таблица 24. Список пиков на спектре ^{19}F MAS дегидратированного моногидрата свободного основания соединения 181

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-55,5	12,5

Сольват фосфатной соли соединения 181 в метаноле

[00474] Добавляли аморфное соединение **181** (50 мг) в МЭК (0,3 мл). В смесь добавляли 0,27 мл 0,5 М маточного раствора H_3PO_4 в MeOH. Оставляли образец при температуре окружающей среды на ночь. Отфильтровывали твердые вещества через 0,22 мкм фильтрующую трубку PVDF Eppendorf и промывали смесью 4:1 н-гептан/МЭК (об./об.), охлажденной во льду. Затем промывали н-гептаном, в результате чего получали белый твердый порошок. XRPD влажного материала показывала, что продукт представлял собой сольват фосфатной соли соединения **181** в метаноле.

XRPD

[00475] Дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) сольвата фосфатной соли соединения **181** в метаноле (ФИГ. 17, таблица 25) получали при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг.

Таблица 25. Список пиков на дифрактограмме XRPD сольвата фосфатной соли соединения 181 в метаноле

Пики XRD	Угол (°2θ ± 0,2)	Интенсивность, %
1	15,8	100,0

2	20,7	89,2
3	12,7	59,5
4	8,5	54,2
5	19,5	45,5
6	18,7	36,8
7	13,9	35,6
8	10,2	30,3
9	22,5	29,5
10	21,5	27,4
11	3,9	26,4
12	20,0	24,9
13	19,2	24,5
14	24,9	24,0
15	19,6	23,3
16	21,8	21,5
17	27,4	21,3
18	12,9	21,0
19	25,2	20,8
20	14,8	20,7
21	17,3	18,0
22	9,6	17,8
23	20,4	17,0
24	17,6	15,9
25	16,0	15,5
26	11,4	13,9
27	18,4	13,7
28	25,5	12,5
29	27,9	12,2
30	27,6	11,1
31	12,5	10,8
32	23,5	10,7

ТТЯМР

[00476] Спектр ^{13}C СРМАС сольвата фосфатной соли соединения **181** в метаноле (ФИГ. 18, таблица 26) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с

использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 26. Список пиков на спектре ^{13}C CP/MAS сольвата фосфатной соли соединения 181 в метаноле

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,8	54,0
2	145,8	50,8
3	143,9	47,8
4	140,6	82,3
5	139,5	66,0
6	129,4	71,6
7	128,5	56,2
8	127,9	58,2
9	126,7	46,5
10	73,8	94,9
11	72,2	95,2
12	66,3	66,8
13	64,2	61,7
14	62,8	69,1
15	61,6	77,9
16	49,7	56,9
17	48,5	80,3
18	47,1	100,0
19	45,5	57,9
20	43,0	51,0
21	40,5	73,1
22	40,1	65,6
23	38,9	66,2
24	37,7	62,1
25	36,8	58,6
26	17,7	78,3
27	15,7	78,5

[00477] Спектр ^{19}F MAS сольвата фосфатной соли соединения **181** в метаноле (ФИГ. 19, таблица 27) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал ^{19}F вычитали.

Таблица 27. Список пиков на спектре ^{19}F MAS сольвата фосфатной соли соединения 181 в метаноле

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-54,7	11,8
2	-57,7	12,5

[00478] Спектр ^{31}P CPMAS сольвата фосфатной соли соединения **181** в метаноле (ФИГ. 20, таблица 28) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 28. Список пиков на спектре ^{31}P CPMAS сольвата фосфатной соли соединения 181 в метаноле

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	2,5	93,9
2	1,8	100,0

Сольват фосфатной соли соединения 181 в МЭК

[00479] Добавляли гидрат фосфатной соли соединения **181** (25 мг) к 2-бутанолу (МЭК) (1 мл) в пробирке для ВЭЖХ. При перемешивании образца образовывалась взвесь. Помещали взвесь в холодное помещение при 5°C и перемешивали с использованием небольшого вкладыша магнитной мешалки в течение 11 дней. Центрифугировали твердое вещество и отфильтровывали через 0,22 мкм фильтрующую трубку PVDF Eppendorf при комнатной температуре. XRD влажного осадка образца показывала, что он представлял собой сольват фосфатной соли соединения **181** в МЭК.

XRPD

[00480] Дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) сольвата фосфатной соли соединения **181** в МЭК получали при комнатной температуре ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts) (ФИГ. 21, таблица 29). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ($1,54060 \text{ \AA}$). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца, накрывали образец майларовой пленкой, а также каптоновой лентой, и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно $40^\circ 2\theta$ с шагом $0,0131303^\circ$ и временем сканирования 49 с на шаг.

Таблица 29. Список пиков на дифрактограмме XRPD сольвата фосфатной соли соединения 181 в МЭК

Пики XRD	Угол ($^\circ 2\theta \pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	20,1	100,0
2	15,4	85,7
3	8,6	80,8

Пики XRD	Угол ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Интенсивность, %
4	15,7	36,5
5	19,4	32,1
6	18,2	32,0
7	21,7	30,8
8	21,9	29,0
9	13,2	28,6
10	23,8	25,9
11	10,8	25,1
12	10,5	24,1
13	21,0	23,0
14	22,8	21,7
15	17,5	18,8
16	18,4	18,2
17	26,7	16,8
18	22,4	14,4
19	3,8	12,4
20	8,3	11,0
21	16,5	10,6

ТТЯМР

[00481] Спектр ^{13}C CP/MAS сольвата фосфатной соли соединения **181** в МЭК (ФИГ. 22, таблица 30) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 30. Список пиков на спектре ^{13}C CP/MAS сольвата фосфатной соли соединения 181 в МЭК

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	146,6	36,9
2	145,8	41,2
3	144,1	34,3
4	143,6	32,3
5	142,0	55,2
6	140,9	20,2
7	139,4	41,6
8	138,4	26,0

9	130,7	16,3
10	129,6	52,8
11	128,7	46,9
12	128,0	32,6
13	126,5	54,5
14	73,7	79,9
15	73,2	86,8
16	66,3	60,6
17	64,3	35,0
18	63,3	25,6
19	62,7	48,2
20	62,3	73,8
21	50,4	31,2
22	48,8	54,4
23	48,4	32,8
24	47,4	57,8
25	46,3	24,0
26	45,5	42,2
27	44,3	23,2
28	43,3	31,7
29	42,3	28,9
30	41,9	40,4
31	38,4	100,0
32	37,5	56,0
33	36,8	48,4
34	35,3	23,6
35	29,5	24,2
36	16,0	74,8
37	15,2	33,7
38	7,4	44,5

[00482] Спектр ^{19}F MAS сольвата фосфатной соли соединения **181** в МЭК (ФИГ. **23**, таблица 31) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта, фоновый сигнал ^{19}F вычитали.

Таблица 31. Список пиков на спектре ^{19}F MAS сольвата фосфатной соли

соединения 181 в МЭК

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-53,6	10,0
2	-55,2	5,2
3	-57,2	12,5

[00483] Спектр ^{31}P CPMAS сольвата фосфатной соли соединения **181** в МЭК (ФИГ. 24, таблица 32) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

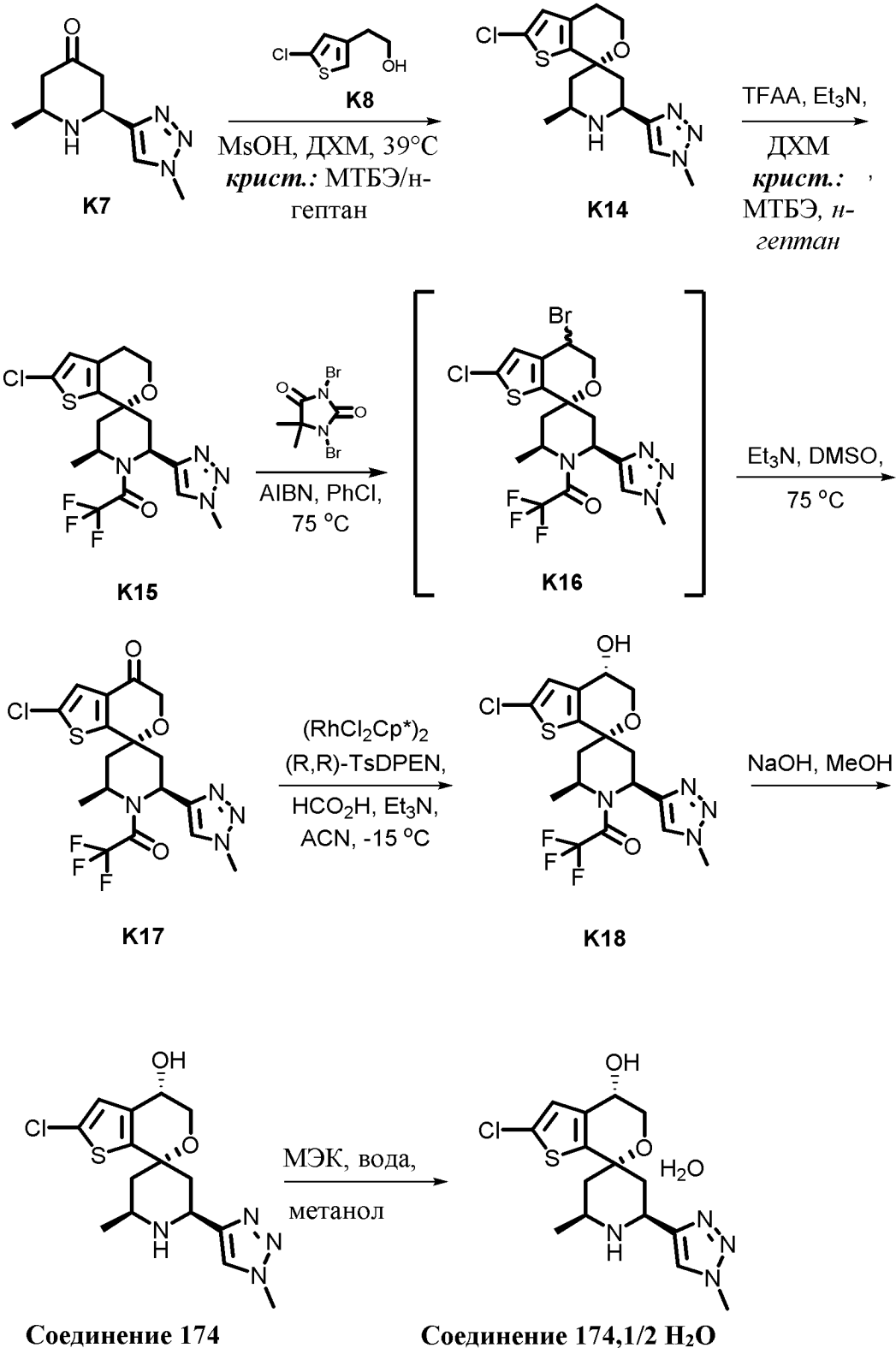
Таблица 32. Список пиков на спектре ^{31}P CPMAS сольвата фосфатной соли соединения 181 в МЭК

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	4,8	94,7
2	2,7	15,7
3	0,1	100,0

Альтернативный пример получения гидрата фосфатной соли соединения 181

[00484] Сушили 2,05 г сольвата фосфатной соли соединения **181** в метаноле при 50°C в течение 21 часа, продувая N_2 . Полученное твердое вещество представляло собой гидрат фосфатной соли соединения **181**.

Гемигидрат соединения 174



[00485] **Стадия 1.** Обрабатывали раствор **K7** (4153 г, 1 экв., чистота 81,11% согласно колЯМР, 21,53 ммоль, 1 экв.) и **K8** (3651 г, 22,45 ммоль, 1,05 экв.) в дихлорметане (33,2 л, 8 об.) метансульфокислотой (14384 г, 149,7 моль, 7 экв.) при 0°C в течение 1 часа. Грели полученную смесь при 40°C. Через 14 часов анализ показывал израсходование >99% **K7**. Охлаждали реакционную смесь до 10°C и доводили рН до 10 при помощи 4 н. гидроксида натрия (40 л). Отделяли органический слой, сушили над

сульфатом натрия (1,5 кг) и упаривали при пониженном давлении при 25°C с получением неочищенного **K14** в виде беловатого твердого вещества (8,1 кг). Суспендировали полученное твердое вещество в метил-*трет*-бутиловом эфире (22 л), перемешивали при 10°C в течение 2,5 часа, а затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре метил-*трет*-бутиловым эфиром (4 л) и сушили в вакууме, продувая азотом, при 20°C в течение 18 часов с получением 5950 г очищенного **K14** (выход 96,8%).

[00486] **Стадия 2.** Охлаждали раствор **K14** (5937 г, 17,52 моль, 1 экв.) и N, N-диизопропилэтиламина (3967 мл, 22,78 моль, 1,3 экв.) в дихлорметане (59 л, 10 об.) до 0-5°C и обрабатывали ангидридом трифторуксусной кислоты (2680 мл, 19,27 моль, 1,1 экв.) в течение 40 минут, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 14°C. Перемешивали полученную реакционную смесь при 0-10°C. Через 2 часа анализ ВЭЖХ показывал >99,5% конверсии. Охлаждали реакционную смесь до 5°C и разбавляли насыщенным соевым раствором (27 л). Доводили pH полученной смеси до 10 при помощи 6 н. раствора гидроксида натрия (5 л), поддерживая температуру ниже 12°C. Перемешивали полученную смесь в течение 20 минут, затем разделяли слои. Последовательно промывали органический слой 2 н. HCl (3×22 л), водой (3×22 л) и соевым раствором (22 л), затем сушили над сульфатом натрия (1 кг) и упаривали при пониженном давлении при 30°C с получением неочищенного **K15** (7519 г). Суспендировали неочищенное вещество в смеси метил-*трет*-бутилового эфира (16 л) и *н*-гептана (8 л) при 50°C в течение 5 часов, затем охлаждали до 20°C в течение 5 часов. После 18-часового перемешивания при 20°C фильтровали суспензию. Промывали осадок на фильтре смесью метил-*трет*-бутилового эфира (8 л) и *н*-гептана (4 л), затем сушили в вакууме, продувая азотом, при 20°C в течение 18 часов с получением 6824 г **K15** (выход 94,1%).

[00487] **Стадии 3 и 4.** Барботировали суспензию **K15** (5879 г, 13,52 моль, 1 экв.), азобисизобутиронитрила (178 г, 1,082 моль, 0,08 экв.) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (2900 г, 10,14 моль, 0,75 экв.) в хлорбензоле (41,2 л, 7 об.) азотом в течение 20 минут в 100 л стеклянном реакторе с рубашкой. Затем нагревали реакционную смесь до 70°C. Через 30 минут анализ ВЭЖХ показывал >99% конверсии в **K16**. Охлаждали реакционную смесь до 45°C, обрабатывали безводным диметилсульфоксидом (41,2 л, 7 об.) и триэтиламино (9,42 л, 67,55 моль, 5 экв.) и грели при 65°C. Через 12 часов анализ ВЭЖХ показывал полное израсходование **K16**. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и делили на две равные половины. Обрабатывали каждую половину ледяной водой (22 л), поддерживая температуру ниже 15°C, затем экстрагировали этилацетатом (2×20 л). Экстрагировали водные слои этилацетатом (18 л). Промывали объединенные органические слои водой (2×24 л), соевым раствором (24 л), сушили над безводным сульфатом натрия (2 кг), затем упаривали при пониженном давлении при 50°C с получением полутвердого остатка, который выпаривали совместно с метанолом (2×4 л) при 50°C с получением неочищенного продукта (6,65 кг) в виде темно-коричневого твердого вещества. Растирали остаток с метанолом (32 л) при 65°C в течение 5 часов,

охлаждали до 15°C в течение 5 часов, затем фильтровали с получением 3643 г **K17**. Растирали полученное твердое вещество со смесью 1:2 ацетона и метанола (18 л) при 65°C в течение 5 часов, охлаждали до 20°C в течение 5 часов, затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре смесью 1:2 ацетона и метанола (2×3 л), затем метанолом (3 л) при 20°C. Сушили продукт в атмосфере с конвективными потоками азота при 20°C в течение 18 часов с получением 2780 г **K17** (выход 45,8%).

[00488] **Стадия 5.** Перемешивали раствор N-[(1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамида (22,1 г, 0,06 моль, 0,01 экв.) и димера дихлор-(1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-2,4-диен-1-ил)родия (18,26 г, 0,03 моль, 0,005 экв.) в ацетонитриле (12 л) в течение 30 минут при 20°C, затем охлаждали до -5°C. Добавляли полученный раствор в суспензию **K17** (2704 г, 6,024 моль, 1 экв.) в ацетонитриле (16 л) и смеси муравьиной кислоты (1,25 л, 33,13 моль, 5,5 экв.) и триэтиламина (1,85 л, 13,25 моль, 2,2 экв.) (предварительно смешанной и охлажденной до 0°C) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при 0°C и отслеживали прохождение взаимодействия путем ВЭЖХ. Через 31 час анализ ВЭЖХ показывал >99,9% конверсии в **K18**. Разбавляли реакционную смесь раствором бикарбоната натрия (2,1 кг) в воде (30 л). Перемешивали полученную смесь в течение 15 минут при 10°C, затем нагревали до 15°C и разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (12 л). Перемешивали полученную смесь в течение 15 минут при 15°C. Разделяли слои и экстрагировали водный слой метил-*трет*-бутиловым эфиром (12 л). Последовательно промывали объединенные органические слои 1н. HCl (2×11 л) и соевым раствором (2×11 л). Во время второй промывки соевым раствором доводили pH слоя в соевом растворе до ~8 твердым бикарбонатом натрия (288 г). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия (2 кг) и упаривали при пониженном давлении с получением 3,4 кг неочищенного **K18**. Обрабатывали раствор неочищенного **K18** в метил-*трет*-бутиловом эфире (35 л) SiliaMetS DMT (1,7 кг) при 20°C в течение 18 часов, затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре метил-*трет*-бутиловым эфиром (5 л). Обрабатывали объединенные фильтраты SiliaMetS DMT (1,7 кг, 0,5 об.), проводя 3 последовательных цикла при 50°C в течение 5 часов. Охлаждали смесь до 20°C между процедурами обработки и фильтровали. Упаривали фильтрат после конечного растирания при 45°C при пониженном давлении с получением 2,4 кг **K18** (выход 68,9%).

[00489] **Стадия 6.** Обрабатывали раствор **K18** (1785,8 г (с поправкой на чистоту, определенную путем ЯМР), 3,96 моль) в метаноле (12,5 л, 7 об.) при 20°C при помощи 6 н. гидроксида натрия (5,0 л, 29,71 моль, 7,5 экв., предварительно охлажденный до 5°C), который добавляли 4 равными частями в течение 20 минут, в 100 л стеклянном реакторе с рубашкой. Перемешивали полученный раствор при 40°C. Через 1,5 часа анализ ЖХ-МС показывал >99,9% конверсии. Охлаждали реакционную смесь до 5-10°C и доводили pH до 10-11 при помощи 6 н. HCl (4 л). Частично упаривали реакционную смесь при пониженном давлении при 37°C для удаления метанола. Разбавляли смесь изопропилацетатом (18 л) и водой (2 л). Нагревали полученную суспензию до 46°C с получением прозрачных фаз. После перемешивания в течение 15 минут при 46°C

разделяли слои. Экстрагировали водный слой изопропилацетатом (10 л) при 40°C. Промывали объединенные органические слои полунасыщенным солевым раствором (10 л), затем водой (5 л) при 40°C. Выпаривали органический слой при пониженном давлении при 40°C досуха с получением 1298 г неочищенного соединения **174** (соединение **174**) (выход ~92%).

[00490] **Стадия 7.** Упаривали соединение **174** (1207 г, 3,4 моль (с поправкой на чистоту ~90% согласно ^1H ЯМР), 1 экв.) совместно с метилэтилкетонем (4 л) при 40°C при пониженном давлении. Растворяли остаток в метилэтилкетоне (6 л) и фильтровали (поры ~8 мкм). Помещали фильтрат в реактор совместно с водой (40 мл, 2,2 моль, 0,65 экв.). Нагревали полученный раствор до 60-62°C. В горячий раствор добавляли н-гептан (6 л, 5 об.) в течение часа, поддерживая температуру 60-62°C. Вносили в полученную смесь затравку (1 г, ~0,1 масс.%) и грели при 62°C в течение часа. Охлаждали полученный раствор до 20°C в течение 5 часов. После перемешивания при 20°C в течение 18 часов фильтровали суспензию через фильтровальную бумагу Whatman # 113 при 20°C. Промывали осадок на фильтре 2 равными частями смеси 4:1 н-гептана и метилэтилкетона (3 л). Сушили продукт в атмосфере с конвективными потоками азота при 20°C в течение 3 часов с получением 1091,5 г гемигидрата соединения **174** (соединение **174**, 0,5 H₂O) в виде белого порошка (выход 86,1%).

Пример получения 1 гемигидрата фосфата соединения 174

[00491] Взвешивали 628 мг гемигидрата соединения **174** в 10 мл пробирке, после чего добавляли примерно 7,6 мл 2-Ме-ТГФ. В пробирку по каплям добавляли примерно 3,7 мл 0,5 М H₃PO₄, предварительно полученной путем смешения примерно 0,42 мл 6 М H₃PO₄ (водн.) и примерно 4,6 мл MeOH. Перемешивали смесь при помощи вкладыша магнитной мешалки при температуре окружающей среды в течение двух дней. Затем собирали твердые вещества путем центрифугирования и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение ночи. Общее количество выделенных твердых веществ составляло 670 мг.

Пример получения 2 гемигидрата фосфата соединения 174

[00492] В реактор помещали 1 экв. гемигидрата соединения **174**, затем 8 об. 2-Ме-ТГФ. Перемешивали смесь при 40°C. Вносили в прозрачный раствор при 40°C затравку 1 масс.% гемигидрата фосфата соединения **174**. В отдельном контейнере разбавляли 1,02 экв. 85 масс.% фосфорной кислоты в 0,35 об. воды, 3 об. 2-Ме-ТГФ и 0,6 об. ацетона. Затем в реактор медленно добавляли полученный раствор фосфорной кислоты в течение 2 часов. Затем охлаждали полученную взвесь до 20°C в течение 5 часов. Перемешивали конечную взвесь при 20°C в течение не менее чем 2 часов, затем фильтровали в вакууме. Промывали полученный влажный осадок 3 об. 2-Ме-ТГФ. Сушили влажный осадок в вакууме в токе азота при 50°C с получением примерно 94% гемигидрата фосфата соединения **174**.

XRPD

[00493] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) получали при комнатной температуре (25 ± 2°C) в режиме пропускания на системе PANalytical

Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts) (ФИГ. 24, таблица 33). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ($1,54060 \text{ \AA}$). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно $40^\circ 2\theta$ с шагом $0,0131303^\circ$ и временем сканирования 49 с на шаг.

Таблица 33. Список пиков на дифрактограмме XRPD гемигидрата фосфата соединения 174

№	Пол. [$\pm 0,2, \circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	9,1	100,0
2	16,7	77,4
3	18,7	68,1
4	20,0	43,3
5	15,7	41,9
6	14,9	39,0
7	18,4	36,1
8	10,1	32,8
9	20,2	32,4
10	15,2	27,0
11	23,9	25,7
12	20,7	25,6
13	23,6	24,6
14	16,3	23,9
15	17,1	23,4
16	21,0	21,4
17	26,2	20,5
18	22,0	20,4
19	21,2	19,8
20	19,8	19,0
21	27,4	18,1
22	17,8	18,0
23	10,2	17,1
24	21,6	16,6
25	24,1	15,8
26	13,2	15,3
27	25,5	14,9
28	25,7	14,8
29	18,9	12,5
30	20,4	12,0
31	22,7	11,8
32	22,3	11,7
33	17,9	11,1

34	8,8	11,0
35	19,6	10,6
36	27,0	10,5
37	10,5	10,3
38	27,2	10,1

ТГА

[00494] Проводили термогравиметрический анализ гемигидрата фосфата соединения **174** при помощи TA Discovery 550 TGA производства TA Instrument. Сканировали образец массой 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 350°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы на 2,4% при нагревании от температуры окружающей среды до 150°C (**ФИГ. 25**).

ДСК

[00495] Проводили ДСК гемигидрата фосфата соединения **174** при помощи TA Discovery 550 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Настраивали программу нагревания для прогрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 250°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показаны два эндотермических пика примерно при 123°C и 224°C (**ФИГ. 26**).

тТЯМР

[00496] Спектр ¹³C CP/MAS гемигидрата фосфата соединения **174** (**ФИГ. 27**, таблица 34) получали при 275K при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Кроме того, получали спектр ¹³C CP/MAS гемигидрата фосфата соединения **174** после дегидратации (**ФИГ. 28**, таблица 35) получали при 275K при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 34. Список пиков на спектре ¹³C CP/MAS гемигидрата фосфата соединения 174

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	144,7	17,8
2	143,5	16,3
3	142,9	20,7
4	141,3	53,4
5	140,6	4,3
6	140,2	19,6
7	139,7	20,0
8	139,1	21,1

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
9	136,8	30,3
10	135,9	27,0
11	129,5	20,2
12	127,6	22,6
13	127,1	29,4
14	126,6	30,0
15	125,6	24,1
16	125,1	21,1
17	123,7	20,8
18	73,0	36,2
19	72,5	100,0
20	66,1	29,9
21	65,4	32,8
22	63,4	32,1
23	62,8	17,5
24	61,4	28,2
25	50,5	62,2
26	48,4	30,7
27	47,7	41,4
28	46,9	34,6
29	43,9	21,2
30	42,6	21,0
31	40,8	20,6
32	40,5	21,9
33	39,9	31,2
34	39,4	20,8
35	39,0	26,3
36	38,6	28,0
37	37,4	23,9
38	36,7	24,6
39	36,1	23,7
40	34,6	22,34
41	18,4	27,3
42	16,6	34,58
43	15,8	31,5
44	15,3	35,4

Таблица 35. Список пиков на спектре ^{13}C CP/MAS дегидратированного гемигидрата фосфата соединения 174

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	144,7	23,3
2	144,1	18,6
3	143,0	33,0

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
4	141,3	31,2
5	140,7	17,7
6	140,2	27,1
7	139,5	14,1
8	138,6	16,1
9	138,3	18,2
10	136,8	29,8
11	129,0	22,5
12	127,5	53,1
13	125,6	42,3
14	124,7	27,6
15	123,9	22,3
16	73,3	100,0
17	73,0	55,6
18	72,2	58,5
19	66,5	60,3
20	65,0	46,4
21	64,1	57,4
22	62,4	10,5
23	61,2	46,6
24	50,2	34,2
25	48,5	60,9
26	47,6	39,0
27	46,5	39,4
28	46,1	29,9
29	45,3	26,1
30	44,0	20,1
31	42,9	46,8
32	40,6	32,6
33	39,3	53,4
34	38,5	54,1
35	37,0	33,9
36	36,6	29,5
37	34,5	21,6
38	16,5	89,0

[00497] Спектр ^{13}C CP/MAS гемигидрата фосфата соединения **174** (ФИГ. 29А, таблица 36А) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Кроме того, получали спектр ^{31}P CP/MAS гемигидрата фосфата соединения **174** после дегидратации (ФИГ. 29В, таблица 36В) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 36А. Список пиков на спектре ^{31}P CPMAS гемигидрата фосфата соединения 174

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	3,1	100,0
2	-1,1	70,6
3	-1,8	28,0

Таблица 36В. Список пиков на спектре ^{31}P CPMAS дегидратированного гемигидрата фосфата соединения 174

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	5,6	81,9
2	4,4	100,0
3	3,2	85,0
4	3,0	96,7

Альтернативный пример получения гемигидрата соединения 174

[00498] В стеклянную пробирку добавляли 100 мг аморфного соединения **174**. К нему добавляли 0,4 мл МЭК, твердые вещества полностью растворялись. Затем добавляли 3 мкл воды для ускорения образования гемигидрата. В полученную смесь непосредственно добавляли 0,25 мл н-гептана. После перемешивания в течение 18 часов при температуре окружающей среды отфильтровывали твердые вещества, промывая смесью 1:4 МЭК/н-гептан (об./об.), затем 100% н-гептаном. Собирали твердые вещества, сушили в вакуумной печи (60°C) в течение ночи и анализировали.

XRPD

[00499] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) получали при комнатной температуре (25 ± 2°C) в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts) (ФИГ. 30, таблица 37). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-луночный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг.

Таблица 37. Список пиков на дифрактограмме XRPD гемигидрата соединения 174 (комнатная температура)

№	Пол. [±0,2, °2θ]	Отн. инт. [%]
1	17,1	100,0
2	20,4	87,3
3	19,1	74,1
4	6,5	66,2
5	5,7	46,8

№	Пол. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Отн. инт. [%]
6	14,4	32,6
7	12,1	25,6
8	11,4	22,3
9	25,5	22,0
10	12,3	20,5
11	18,9	19,9
12	9,4	19,9
13	22,4	19,7
14	21,8	18,8
15	15,8	17,7
16	22,7	14,5
17	22,4	14,2
18	20,8	12,9
19	25,0	12,4
20	26,1	12,1
21	29,0	12,0
22	26,1	11,8
23	27,0	11,8
24	19,3	11,5
25	25,1	11,2
26	25,3	11,1
27	6,2	10,9
28	27,9	10,9
29	28,4	10,7
30	15,7	10,0

[00500] Кроме того, в одном испытании XRPD с переменной температурой (VT-XRPD) *in situ* было обнаружено, что для гемигидрата соединения **174** происходит смещение пиков при повышенной температуре. Спектры порошковой рентгеновской дифракции с переменной температурой (VT-XRPD) получали в диапазоне 30-90°C в режиме отражения на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Температуру постепенно повышали с шагом 10°C от 30°C до 90°C и выдерживали при каждой температуре в течение 1 часа, после чего собирали данные XRD. Продували камеру с образцом полученным в лаборатории азотом.

Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди ($1,54060 \text{ \AA}$). Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно $40^\circ 2\theta$ с шагом $0,0131303^\circ$ и временем сканирования 49,725 с на шаг.

[00501] Получали три отличающихся дифрактограммы XRPD, соответственно, при: (1) температуре окружающей среды до 30°C ; (2) $40\text{-}50^\circ\text{C}$; и (3) $60\text{-}90^\circ\text{C}$. Образец приобретал исходную форму после повторного установления равновесия при температуре и влажности окружающей среды. Спектр XRPD при температуре окружающей среды до 30°C был таким же (в пределах $\pm 0,2^\circ 2\theta$), что и спектр XRPD, который получали при комнатной температуре ($25 \pm 2^\circ\text{C}$). В таблице 38 перечислены пики, наблюдаемые в диапазоне $40\text{-}50^\circ\text{C}$, и в таблице 39 перечислены пики, наблюдаемые в диапазоне $60\text{-}90^\circ\text{C}$.

Таблица 38. Список пиков на дифрактограмме XRPD гемигидрата соединения 174 ($40\text{-}50^\circ\text{C}$)

№	Пол. [$\pm 0,2, ^\circ 2\theta$]	Отн. инт. [%]
1	20,1	100,0
2	19,0	85,2
3	11,3	58,1
4	5,6	56,8
5	22,3	56,2
6	25,1	45,7
7	24,8	43,1
8	27,8	42,5
9	22,1	40,3
10	17,2	32,5
11	9,5	30,8
12	11,9	29,1
13	18,7	28,0
14	15,6	23,2
15	20,9	22,6
16	6,6	22,5
17	21,9	21,6
18	23,9	21,4
19	22,6	21,2
20	29,9	20,6
21	19,6	20,1
22	30,0	19,8

№	Пол. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Отн. инт. [%]
23	26,6	19,7
24	25,9	19,5
25	28,9	18,4
26	26,2	17,1
27	26,9	16,3
28	27,0	16,2
29	28,7	15,6
30	19,3	15,3
31	28,3	14,5
32	14,4	12,4
33	17,8	12,3
34	25,5	11,6
35	23,4	11,0
36	23,1	11,0
37	29,4	10,9
38	24,2	10,6

Таблица 39. Список пиков на дифрактограмме XRPD гемигидрата соединения 174 (60-90°C)

№	Пол. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Отн. инт. [%]
1	19,8	100,0
2	19,2	72,1
3	5,5	62,0
4	21,8	60,5
5	11,0	50,3
6	27,2	48,3
7	24,7	46,0
8	19,0	44,5
9	22,0	40,6
10	24,3	40,4
11	17,3	35,5
12	11,7	28,8
13	9,6	28,7
14	29,3	24,2

№	Пол. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Отн. инт. [%]
15	29,3	23,4
16	21,0	21,8
17	26,8	20,7
18	23,5	20,5
19	15,5	20,0
20	6,7	19,9
21	27,4	18,0
22	25,1	17,7
23	25,8	16,4
24	23,0	15,8
25	29,9	15,1
26	14,4	14,8
27	25,9	14,4
28	28,3	14,3
29	17,8	13,2
30	15,6	13,0
31	25,6	12,3
32	20,3	12,3
33	22,6	12,2

ТГА

[00502] Проводили термогравиметрический анализ гемигидрата соединения **174** при помощи TA Discovery 550 TGA производства TA Instrument. Сканировали образец массой примерно 1-10 мг в диапазоне от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин в токе азота. Собирали данные при помощи программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали при помощи программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показано уменьшение массы на 2,4% при нагревании от температуры окружающей среды до 150°C (ФИГ. 31).

ДСК

[00503] Проводили ДСК гемигидрата соединения **174** при помощи TA Instruments Q2000 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстиями. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Настраивали программу нагревания для прогрева образца со скоростью 10°C/мин до температуры 300°C. После завершения цикла анализировали данные при помощи программного обеспечения Trios

и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). На термограмме показаны эндотермические пики примерно при 77°C, 107°C и 125°C (ФИГ. 32).

ТГЯМР

[00504] Спектр ^{13}C CPMAS гемигидрата соединения **174** (ФИГ. 33, таблица 40) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта. Кроме того, получали спектр ^{13}C CPMAS гемигидрата соединения **174** после дегидратации (в течение выходных при температуре окружающей среды и в течение ночи при 80°C в роторе) (ФИГ. 34, таблица 41) получали при 275К при вращении с частотой 12,5 кГц и с использованием адамантана в качестве стандарта.

Таблица 40. Список пиков на спектре ^{13}C CPMAS гемигидрата соединения 174

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	150,9	32,6
2	147,6	38,4
3	142,7	44,5
4	140,9	47,7
5	139,8	65,2
6	133,2	56,1
7	131,9	25,5
8	124,7	42,9
9	124,2	40,7
10	123,4	27,4
11	74,6	100,0
12	67,9	58,3
13	65,0	48,6
14	64,0	39,3
15	61,9	44,1
16	49,7	48,6
17	49,4	39,6
18	48,2	38,3
19	47,4	34,0
20	46,4	42,4
21	43,9	33,0
22	43,2	28,9
23	40,3	35,4
24	38,4	41,0

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
25	35,8	36,3
26	22,6	70,0
27	21,9	61,5

Таблица 41. Список пиков на спектре ^{13}C CPMAS дегидратированного гемигидрата соединения 174

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	151,9	20,5
2	147,2	17,3
3	142,2	23,6
4	141,5	25,6
5	139,4	34,1
6	132,9	29,6
7	130,7	14,4
8	125,5	21,1
9	124,4	24,0
10	121,1	17,5
11	74,6	100,0
12	67,6	39,4
13	64,1	58,3
14	61,8	30,9
15	49,9	24,8
16	49,2	25,8
17	47,7	42,9
18	47,3	39,9
19	46,6	30,3
20	45,2	26,8
21	44,3	33,9
22	39,8	26,2
23	38,5	26,3
24	35,3	22,2
25	22,6	41,1
26	22,4	43,6

1. Пример 3. Исследования для обнаружения и измерения ингибирующих свойств соединений в отношении APOL1

Мультиплексное исследование цитотоксичности MultiTox-Fluor

[00505] Мультиплексное исследование цитотоксичности MultiTox-Fluor представляет собой флуоресцентное исследование в одном планшете («гомогенное») с добавлением одного реагента, в котором одновременно измеряют число живых и мертвых клеток в лунках с культурой. В исследовании измеряют жизнеспособность клеток и цитотоксичность, детектируя активности двух разных форм протеаз. Активность протеазы живых клеток ограничена интактными жизнеспособными клетками и измеряется с использованием флуорогенного проникающего в клетки пептидного субстрата глицил-фенилаланиламинофторкумарина (GF-AFC). Субстрат поступает в интактные клетки, в которых происходит его расщепление и вырабатывается сигнал флуоресценции, пропорциональный числу живых клеток. Указанный маркер активности протеазы живых клеток становится неактивным при утрате целостности мембраны и попадании в окружающую питательную среду. Второй не проникающий в клетки флуорогенный пептидный субстрат (субстрат бис-AAF-R110) используют для измерения уровня протеазы мертвых клеток, которая высвобождается из клеток, в которых утрачена целостность мембраны. Отношение числа мертвых и живых клеток используют для нормирования данных.

[00506] Вкратце, инкубировали индуцируемые тетрациклином трансгенные клеточные линии APOL1 T-REx-HEK293 совместно с 50 нг/мл ТЕТ (тетрацилин) для индуцирования APOL1 в присутствии 3-(2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропенамида в концентрации 10,03, 3,24, 1,13, 0,356, 0,129, 0,042, 0,129, 0,0045, 0,0015, 0,0005 мкМ в двух повторностях в течение 24 часов во влажной камере при 37°C. В каждую лунку добавляли реагент MultiTox и возвращали в инкубатор еще на 30 минут. Анализировали планшет на планшет-ридере EnVision. Использовали отношение мертвых и живых клеток для нормирования и проводили импорт, анализ и подстановку данных при помощи программного обеспечения Genedata Screener (Basel, Switzerland). Нормировали данные с использованием результатов в процентах для контроля, опыта без ТЕТ (100% жизнеспособность) и после обработки 50 нг/мл ТЕТ (0% жизнеспособность) и проводили подстановку при помощи Smart Fit. Реагенты, способы и полный протокол исследования MultiTox описаны ниже.

Таблица 42. Реагенты, используемые в исследовании Multi-Tox

Реагент	Номер в каталоге	Поставщик
384-луночный прозрачный культуральный планшет с плоским дном лунок с покрытием поли-D-лизина	356663	Corning (Corning, NY)
384-луночные	3656	CoStar (Corning, NY)

полипропиленовые планшеты с круглым дном лунок		
Универсальные крышки для планшетов	250002	Thermo Fisher (Waltham)
30 мкл наконечники Axugen для 384-луночной платформы Bravo	VT-384-31UL-R-S	Corning (Corning, NY)
Набор для мультиплексного исследования цитотоксичности MultiTox- Fluor	G9202	Promega (Madison, WI)
225 см ² колба с наклоненным горлышком, обработанная, крышка с отверстием	431082	Corning (Corning, NY)
Фосфатный буферный раствор в модификации Дульбекко (DPBS), не содержащий кальций и магний	14190-136	Thermo Fisher (Waltham)
Среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM), с высоким содержанием глюкозы, без глутамин, без пирувата натрия	11960-077	Thermo Fisher (Waltham)
Эмбриональная бычья сыворотка (ЭБС), без тетрациклина, производство США	631368	Takara (Kusatsu, Japan)
L-глутамин, 200 мМ	25030-081	Thermo Fisher (Waltham)
Пенициллин-стрептомицин, 10000 единиц/мл	15140-122	Thermo Fisher (Waltham)
Бластицидин S HCl, 10 мг/мл	A11139-03	Thermo Fisher (Waltham)
Тетрациклина гидрохлорид	T7660 -5G	Sigma (St. Louis, MO)
Пурамицина дигидрохлорид, 10 мг/мл	A11138-03	Thermo Fisher (Waltham)
Трипсин-ЭДТА	25300-054	Thermo Fisher (Waltham)

Таблица 43. Оборудование, используемое в исследовании Multi-Tox

Прибор	Модель	Поставщик	Местоположение
Bravo	16050-101	Agilent Technologies	Santa Clara, CA
Multidrop Combi	Н/Д	Thermo Scientific	Waltham, MA
EnVision	Н/Д	PerkinElmer	Waltham, MA

Протокол исследования Multi-Tox

[00507] Выращивали клеточные линии почек эмбриона человека (HEK293), содержащие ТЕТ-индуцируемую экспрессирующую систему (T-REx™; Invitrogen, Carlsbad, CA), и клоны G0 DC2.13, G1 DC3.25 и G2 DC4.44 сайта 1 аденоассоциированных вирусов pAAVS1-Puro-APOL1 G0 или pAAVS1-Puro-APOL1 G1, или pAAVS1-Puro-APOL1 G2, в колбе T-225 при ~90% конфлюентности в клеточной питательной среде (DMEM, 10% ЭБС без ТЕТ, 2 mM L-глутамин, 100 единиц/мл пенициллина-стрептомицина, 5 мкг/мл бластицидина S HCl, 1 мкг/мл дигидрохлорида пурамицина). Промывали клетки DPBS, а затем обрабатывали трипсином для открепления от колбы. Использовали среду для гашения трипсина, затем получали сгустки клеток при 200g и повторно суспендировали в свежей среде для клеточного исследования (DMEM, 2% ЭБС без ТЕТ, 2 mM L-глутамин, 100 единиц/мл пенициллина-стрептомицина). Подсчитывали число клеток и разбавляли до $1,17 \times 10^6$ клеток/мл. Помещали 20 мкл клеток (23,400/лунка) в каждую лунку 384-луночного планшета с покрытием поли-D-лизина при помощи дозатора Multidrop. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение одного часа.

[00508] Тетрациклин необходим для индуцирования экспрессии APOL1. Разбавляли 1 мг/мл маточный водный раствор ТЕТ до 250 нг/мл (5X) в среде для клеточного исследования. Добавляли 60 мкл среды для клеточного исследования (контроль без ТЕТ) в столбцы 1 и 24, и добавляли 60 мкл 5X ТЕТ в 384-ПП-круглодонный планшеты в столбцы 2-23 при помощи дозатора Multidrop.

[00509] Заказывали готовые для исследований планшеты из Global Compound Archive при помощи шаблона 384_APOL1Cell_DR10n2_50uM_v3. Добавляли 200 нл соединений в ДМСО. Конечная максимальная концентрация составляла 10 мкМ, проводили 3-кратное разбавление для получения 10 точек в двух повторностях в рамках исследования MultiTox.

[00510] Переносили 20 мкл из планшета с 5X ТЕТ в ARP и смешивали, затем переносили 5 мкл 5X ТЕТ и соединений в планшет с клетками и смешивали при помощи Bravo. Помещали планшет с клетками во влажную камеру при 37°C, 5% CO₂, на 24 часа.

[00511] Мультиплексное исследование цитотоксичности MultiTox-Fluor проводили в соответствии с протоколом производителя. После инкубации клеток совместно с ТЕТ и соединением в течение 24 часов в каждую лунку добавляли 25 мкл 1x реагента MultiTox при помощи дозатора Multidrop; помещали планшеты на встряхиватель планшетов (600 об./мин) на 2 минуты, затем недолго центрифугировали и возвращали в камеру при 37°C на 30 минут. Анализировали жизнеспособность клеток (возбуждение: 400 нм, испускание:

486 нм) и цитотоксичность (возбуждение: 485 нм, испускание: 535 нм) при помощи планшет-ридера EnVision. Указывали отношение мертвых (цитотоксичность) и живых (жизнеспособность) клеток. Экспортировали данные и анализировали в Genedata. Нормировали данные с использованием результатов в процентах для контроля, опыта без ТЕТ (100% жизнеспособность) и после обработки 50 нг/мл ТЕТ (0% жизнеспособность) и проводили подстановку при помощи инструмента Smart Fit в Genedata.

Исследование лизиса *Trypanosoma brucei brucei* с использованием рекомбинантного белка APOL1

[00512] *Trypanosoma brucei brucei* является паразитом, обитающим в кровотоке, к которому люди, гориллы и бабуины иммунны благодаря наличию белка APOL1 в частицах ЛПВП. Паразит поглощает белок через рецептор TbHrHb, расположенный в жгутиковом кармане, который связывается с белком Hrg, содержащимся в частицах ЛПВП, и запускает рецепторный эндоцитоз у паразита.

[00513] После эндоцитоза образующаяся везикула, содержащая частицу ЛПВП, созревает от ранней до поздней эндосомы, а затем и до лизосомы. Сопутствующее изменение pH в просвете везикулы инициирует встраивание белка APOL1 в мембрану поздней эндосомы/лизосомы и тем самым вызывает пермеабиллизацию лизосомальной мембраны и в качестве последующего события в каскаде лизис трипаносомы. *Trypanosoma brucei brucei* восприимчива к лизису всеми тремя вариантами APOL1 (G0, G1 и G2).

[00514] Исследование лизиса *Trypanosoma brucei brucei* представляет собой исследование лизиса паразита с использованием варианта рекомбинантного белка APOL1, после которого проводят флуоресцентный способ детектирования жизнеспособности, добавляя в исследуемую лунку реагент аламаровый синий, общий индикатор метаболических окислительно-восстановительных процессов (исследование с использованием аламарового синего).

[00515] Вкратце, активное соединение аламарового синего, резазурин, молекула синего водорастворимого нетоксичного и проникающего в клетки носителя, которое можно отслеживать по величине сигнала поглощения, восстанавливается в разных метаболических путях до резорфина, красного соединения, уровень которого можно отслеживать по величине сигнала либо поглощения, либо флуоресценции. Исследование позволяет вычислять жизнеспособность в процентах (количество живых трипаносом в процентах, оставшееся в каждой лунке) по завершении лизиса по сравнению с условиями без обработки путем интерполяции значений в единицах флуоресценции (FLU) в стандартную кривую, построенную при использовании известного количества вносимых трипаносом/лунка.

Реагенты и материалы

Trypanosoma brucei brucei (ATCC, кат.№ PRA-382)

Обитающая в кровотоке форма Lister 427 VSG 221.

Среда для размораживания/выращивания (среда ATCC 2834, модифицированная

среда НМІ-9)		
IMDM	250 мл	76,3%
ЭБС	25 мл	7,63%
Serum Plus	25 мл	7,63%
НМІ-9	25 мл	7,63%
<u>Гипоксантин</u>	<u>2,5 мл</u>	<u>0,763%</u>
	Всего 327,5 мл	

Среда для исследования (без фенолового красного/без ЭБС): Получали в день использования

IMDM без фенолового красного	250 мл	82,6%
Serum Plus	25 мл	8,26%
НМІ-9	25 мл	8,26%
<u>Гипоксантин</u>	<u>2,5 мл</u>	<u>0,826%</u>
	Всего 302,5 мл	

НМІ-9 (10X)		
Батокупроина дисульфонат	280 мг	
Цистеин	1820 мг	
Пируват натрия (100x)	100 мл	
Урацил	100 мг	
Цитозин	100 мг	
2-меркаптоэтанол	140 мкл	
<u>Вода</u>	<u>900 мл</u>	
	<u>Всего 1000 мл</u>	

Маточный раствор гипоксантина (100x) -9 (10X)		
Гидроксид натрия	0,8 г	
Гипоксантин	2,72 г	
<u>Вода</u>	<u>200 мл</u>	
	Всего 200 мл	

Таблица 44. Реагенты для среды, используемой в исследовании лизиса *Trypanosoma brucei brucei*

IMDM	Феноловый красный пируват натрия L-глутамин 25 мМ HEPES	Life Technologies, кат. № 12440
IMDM	БЕЗ фенолового красного	Life Technologies, кат. №

	пируват натрия L-глутамин 25 мМ HEPES	21056
ЭБС	Инактивирована нагреванием	Sigma-Aldrich, кат. № F8317-500 mL
Serum Plus	добавка для среды	Sigma-Aldrich, кат. № 14008C
Батокупроина дисульфонат		Sigma-Aldrich, кат. № B1125-1G
Цистеин		Sigma-Aldrich, кат. № C7352-25G
Раствор пирувата натрия	100x	Sigma-Aldrich, кат. № S8636-100ml
Урацил		Sigma-Aldrich, кат. № U1128-25G
Цитозин		Sigma-Aldrich, кат. № C3506-1G
2-меркаптоэтанол		Sigma-Aldrich, кат. № M3148-25ml
Гипоксантин		Sigma, кат. № H9636
Гидроксид натрия		Sigma-Aldrich, кат. № S8045-500G

Таблица 45. Материалы, используемые в исследовании лизиса *Trypanosoma brucei brucei*

T75/T175	Необработанная колба Nunc™ Не обработанная тканевой культурой (ТС) белые крышки с отверстием/с фильтром	T75 Thermo-Fisher кат. № 156800 T175 Thermo-Fisher кат. № 159926
Планшеты для исследования	384-луночные черные с прозрачным дном Нестерильные Не обработанные ТС	Corning® кат. № 3762
Полипропиленовые		Corning® кат. № 3656

планшеты для хранения		
Крышки для планшетов	Прозрачные универсальные стерильные крышки	Thermo-Fisher кат. № 250002
Наконечники Bravo	30 мкл наконечники для 384-луночного планшета	Axygen кат. № VT-384-31UL-R-S
Пипетка E1-Clip Tip 12-канальная, регулируемый объем 2-125 мкл		Thermo-Fisher кат. № 4672070BT
Наконечники	125 мкл E1-Clip со стерильным фильтром	Thermo-Fisher кат. № 94420153
Наконечники	125 мкл E1-Clip стерильные (без фильтра)	Thermo-Fisher кат. № 94410153

Оборудование

Пипетка E1-Clip Tip 12-канальная, регулируемый объем 2-125 мкл, кат. № 4672070BT

ThermoFisher MultiDrop 384, кат. № 5840300

Multidrop

Agilent Bravo, кат. № G5409A

Bravo

SpectraMax M5

Планшеты, готовые для исследования (ARP)

ARP поступали в двух форматах:

10 мМ конечная максимальная концентрация с последующим разбавлением в 2,5 раза.

5 мМ конечная максимальная концентрация с последующим разбавлением в 3 раза.

В обоих случаях имелось 10 точек для кривой доза-ответ.

0,1% конечная концентрация ДМСО в черном планшете для исследования.

Разбавляли соединения в 1000 раз в черном планшете для исследования.

Каждый планшет выполнен с возможностью исследования 14 соединений в двух повторностях.

В конечном черном планшете для исследования:

Столбец 1: Только среда (без APOL1) (100% жизнеспособность)

Столбцы 2-23: 0,05 мкг/мл APOL1 (~EC₉₀) (10% жизнеспособность, с APOL1)

Столбец 24: 0,1 мкг/мл APOL1 (EC₁₀₀) (примерно 0% жизнеспособность)

Процедуры исследования

1. **Культивирование** *Trypanosoma brucei brucei*

2. Протокол А

Стадия 1, день 1

Разморозить клетки при 35°C в течение не более чем 2 минут.

Осторожно повторно суспендировать содержимое одной пробирки в 20 мл предварительно нагретой среды и инкубировать в колбе T75 при 37°C и 5% CO₂.

Не удалять криопротектор.

Стадия 2, день 4

Центрифугировать при 800xg в течение 5 минут при комнатной температуре.

Повторно суспендировать в 1 мл среды.

Разбавить 1:25 (10 мкл/240 мкл среды).

Провести подсчет на гемоцитометре (после добавления паразитов).

Оставить отстаиваться на 1-2 минуты для оседания паразитов.

Количество должно составлять примерно 100 жизнеспособных подвижных паразитов/ячейку сетки 16x16 или примерно 25×10^6 паразитов/колба.

Провести пассаж паразитов, добавляя 1×10^6 паразитов/колба T75 в 20 мл среды.

Провести пассаж паразитов, добавляя $2,33 \times 10^6$ паразитов/колба T175 в 46,6 мл среды.

В каждой колбе T75 количество должно быть достаточным для наполнения примерно 1,5x384-луночного планшета для исследования.

В каждой колбе T175 количество должно быть достаточным для наполнения примерно 3,8x384-луночного планшета для исследования.

Стадия 3, день 6

Центрифугировать при 800xg в течение 5 минут.

Повторно суспендировать в 3 мл среды для исследования (без фенолового красного, без ЭБС) для исходной колбы 75.

Повторно суспендировать в 7 мл среды для исследования (без фенолового красного, без ЭБС) для колбы 175.

Разбавить 1:25.

Провести подсчет на гемоцитометре.

Каждая система с колбой T75 должна содержать примерно 75×10^6 паразитов/колба (подтвержденное время удвоения=8,7 часа+1 час).

Каждая система с колбой T175 должна содержать примерно 175×10^6 паразитов/колба (подтвержденное время удвоения=8,7 часа+1 час).

Требуемое количество 46×10^6 паразитов на 384-луночный планшет (120000 паразитов на лунку).

3. Протокол В

Стадия 1, день 1

Разморозить клетки при 35°C в течение не более чем 2 минут.

Осторожно повторно суспендировать содержимое одной пробирки в 20 мл предварительно нагретой среды и инкубировать в колбе T75 при 37°C и 5% CO₂.

Не удалять криопротектор.

Стадия 2, день 2

Центрифугировать при 800xg в течение 5 минут при комнатной температуре.

Повторно суспендировать в 1 мл среды.

Разбавить 1:25 (10 мкл/240 мкл среды).

Оставить отстаиваться на 1-2 минуты для оседания паразитов.

Количество должно составлять примерно 100 жизнеспособных подвижных паразитов/ячейку сетки 16x16 или примерно 8×10^6 паразитов на колбу.

Провести пассаж паразитов, добавляя $1,25 \times 10^6$ паразитов на колбу T75 в 20 мл среды.

В каждой системе с колбой T75 количество должно быть достаточным для наполнения примерно 1,5x384-луночного планшета для исследования.

В каждой системе с колбой T175 количество должно быть достаточным для наполнения примерно 3,8x384-луночного планшета для исследования.

Стадия 3, день 5

Центрифугировать при 800xg в течение 5 минут.

Повторно суспендировать в 3 мл среды для исследования (без фенолового красного, без ЭБС) для исходной колбы T75.

Повторно суспендировать в 7 мл среды для исследования (без фенолового красного, без ЭБС) для исходной колбы T175.

Разбавить 1:25.

Провести подсчет на гемоцитометре.

Каждая колба T75 должна содержать примерно 75×10^6 паразитов на колбу (подтвержденное время удвоения=7,7 часа+1 час).

Каждая колба T175 должна содержать примерно 175×10^6 паразитов на колбу (подтвержденное время удвоения=7,7 часа+1 час).

4. Условия исследования лизиса

Белок APOL1 G1

Отобрать аликвоту 1,2 мг/мл маточного раствора белка APOL1 при -70°C.

Определите количество, необходимое для эксперимента:

Требуется 11,5 мл 0,1 мкг/мл APOL1 на 384-луночный планшет.

Требуется 0,5 мл 0,2 мкг/мл APOL1 на 384-луночный планшет для контроля.

Провести начальное разбавление 1:10 (10 мкл/90 мкл) в среде для исследования (новая концентрация 120 мкг/мл).

APOL1 используют в конечной концентрации 0,05 мкг/мл для $\sim EC_{50}$. Указанное значение необходимо определять для каждой новой партии применяемого белка.

Добавление 30 мл/лунка 2X APOL1 в концентрации 0,1 мкг/мл.

Раствор А: Отмерить 8,33 мкл (120 мкг/мл) в 10 мл в случае 0,1 мкг/мл 2X маточного раствора.

Раствор В: Отмерить 16,67 мкл (120 мкг/мл) в 10 мл в случае 0,2 мкг/мл 2X маточного раствора.

Multidrop

Черный планшет для исследования (384-луночный черный с прозрачным дном лунок, кат. № 3762).

Столбец 1: Добавить 30 мкл/лунка среды для исследования (без APOL1).

Столбцы 2-23: Добавить 30 мкл/лунка раствора А (0,1 мкг/мл APOL1).

Столбец 24: Добавить 30 мкл/лунка раствора В (0,2 мкг/мл APOL1).

Планшет для хранения (полипропиленовый планшет для хранения, Corning® кат. № 3656).

Столбцы 1-24: Добавить 80 мкл среды для исследования (без APOL1) в каждую лунку (30 мл среды/планшет).

Bravo: Перенос соединения

Поместить планшет для хранения, планшет, готовый для исследования (ARP), и черный планшет для исследования на рабочую поверхность.

Перенести 20 мкл из планшета для хранения в ARP и перемешать.

Перенести 6 мкл из ARP в черный планшет для исследования и перемешать.

После этого черные планшеты для исследования готовы для добавления трипаносом.

Добавление трипаносом:

[00516] После завершения добавления соединений в черные планшеты для исследования начать сбор трипаносом, как описано на стадии 3 раздела Культивирование *Trypanosoma brucei brucei*.

Подсчитать число трипаносом и получить препарат 5×10^6 /мл в среде для исследования (без фенолового красного и без ЭБС).

Необходимо $9,2 \text{ мл } 5 \times 10^6$ трипаносом/мл для каждого 384-луночного планшета (46×10^6 /планшет).

Добавить 24 мкл смеси 5×10^6 трипаносом в каждую лунку 384-луночного планшета при помощи 12-канальной пипетки E1-Clip Multichannel с регулируемым объемом 2-125 мкл.

После завершения добавления простучать поверхность планшета, чтобы подтвердить наличие жидкости в каждой лунке.

Поместить планшеты на встряхиватель планшетов примерно на 10 секунд и встряхивать для подтверждения равномерного распределения и отсутствия капель на краях.

Поместить в инкубатор на ночь (16 часов) при 37°C и 5% CO_2 .

Каждая лунка должна содержать 60 мкл:

30 мкл 2X среды APOL1, 6 мкл 10X соединений и 24 мкл раствора трипаносом.

Добавление аламарового синего:

После выдерживания в течение 16 часов (в течение ночи) в инкубаторе отобрать требуемое количество аламарового синего (2,3 мл/планшет) из бутылки, хранящейся в холодильнике, и быстро нагреть на водяной бане при 37°C .

Добавить 6 мкл/лунка при помощи 12-канальной пипетки E1-Clip Multichannel с регулируемым объемом 2-125 мкл.

Закрывать от доступа света и инкубировать планшеты при 37°C и 5% CO₂ в течение 2,5 часа.

Анализировать на SpectraMax (программное обеспечение Softmax Pro 6,4, возбуждение: 555 нм, испускания: 585 нм)

Данные активности соединений 1-390

[00517] Соединения формулы **I** являются подходящими ингибиторами активности APO1. Ниже в таблице 46 проиллюстрированы значения IC₅₀ соединений 1-390, определенные способами, описанными выше. Ниже в таблице 46 используют следующие обозначения. В случае IP₅₀ (т.е., IC₅₀ в отношении пролиферации клеток) и IC₉₀: «+++» обозначает ≤ 50 нМ; «++» обозначает от 50 нМ до 500 нМ; «+» обозначает ≥ 500 нМ. Н.О.=не определяли.

Таблица 46. Данные активности соединений 1-390

№ соединения	Исследование Multi-Tox			Исследование трипаносом	
	IC ₉₀ (нМ)	IP ₅₀ (нМ)	Максимальная активность (%)	IP ₅₀ (нМ)	Максимальная активность (%)
1	+++	+++	99,3	+++	124,1
2	+++	+++	100,0	+++	117,3
3	+++	+++	99,7	+++	107,0
4	+++	+++	99,3	+++	117,5
5	++	++	100,0	++	111,0
6	+++	+++	99,7	+++	102,5
7	++	++	96,0	+	92,0
8	+++	+++	100,0	++	105,5
9	++	+++	100,0	++	108,0
10	+++	+++	99,7	++	101,0
11	+++	+++	99,3	+++	101,5
12	+++	+++	99,3	+++	102,0
13	+++	+++	99,0	+++	100,0
14	++	+++	99,3	+++	102,5
15	+++	+++	99,0	+++	101,0
16	++	+++	100,0	++	99,5
17	+++	+++	100,0	++	102,0
18	+++	+++	99,5	++	103,0
19	+++	+++	99,3	+++	106,7
20	+++	+++	99,4	+++	115,7
21	+++	+++	99,7	+++	108,0
22	+++	+++	99,7	+++	128,7
23	+++	+++	99,7	+++	115,7
24	+++	+++	100,0	+++	107,0

25	+++	+++	100,0	+++	109,0
26	+++	+++	100,0	+++	110,0
27	+++	+++	100,3	+++	112,0
28	+++	+++	100,0	+++	104,0
29	+++	+++	100,0	+++	109,0
30	+++	+++	99,0	+++	124,3
31	+++	+++	100,0	+++	123,0
32	+++	+++	99,6	+++	116,3
33	+++	+++	98,7	+++	111,0
34	+++	+++	99,0	+++	115,0
35	+++	+++	99,3	+++	111,0
36	+++	+++	100,0	+++	117,5
37	+++	+++	99,7	+++	113,5
38	+++	+++	100,0	+++	112,0
39	+++	+++	99,7	+++	116,0
40	+++	+++	100,0	+++	118,5
41	+++	+++	99,7	+++	111,5
42	+++	+++	99,7	+++	110,5
43	+++	+++	100,0	+++	103,0
44	+++	+++	99,5	+++	105,5
45	+++	+++	100,0	+++	103,3
46	+++	+++	99,0	+++	107,7
47	+++	+++	99,3	+++	100,5
48	+++	+++	99,0	+++	101,5
49	+++	+++	99,7	+++	103,5
50	+++	+++	99,7	+++	103,0
51	+++	+++	99,7	+++	102,5
52	+++	+++	99,7	+++	103,5
53	+++	+++	99,3	++	106,0
54	+++	+++	100,0	+++	102,5
55	+++	+++	99,7	+++	111,5
56	+++	+++	99,8	+++	115,7
57	+++	+++	99,7	+++	105,0
58	+++	+++	99,7	+++	100,5
59	+++	+++	99,3	+++	116,5
60	+++	+++	99,7	+++	102,5
61	+++	+++	99,7	+++	105,0
62	+++	+++	99,3	+++	95,0
63	+++	+++	99,8	+++	104,0
64	+++	+++	100,0	+++	101,0
65	+++	+++	99,5	+++	105,3
66	+++	+++	99,8	+++	102,7
67	+++	+++	99,7	+++	105,0
68	+++	+++	99,7	+++	105,5

69	+++	+++	99,7	+++	110,0
70	+++	+++	99,3	+++	104,0
71	+++	+++	100,0	+++	103,5
72	+++	+++	99,7	+++	118,3
73	+++	+++	99,8	+++	110,3
74	+++	+++	99,2	++	109,7
75	+++	+++	100,0	+++	105,0
76	+++	+++	99,3	+++	105,5
77	+++	+++	99,0	+++	110,0
78	+++	+++	99,7	+++	102,5
79	++	+++	99,7	+++	97,5
80	+++	+++	99,7	+++	100,5
81	+++	+++	99,7	+++	100,7
82	+++	+++	99,7	+++	106,3
83	+++	+++	99,0	+++	111,0
84	+++	+++	99,8	+++	112,3
85	+++	+++	99,3	+++	99,5
86	+++	+++	99,5	+++	112,0
87	+++	+++	99,3	+++	100,0
88	+++	+++	99,3	+++	98,0
89	+++	+++	99,3	+++	101,0
90	+++	+++	100,0	+++	104,5
91	+++	+++	100,0	+++	109,5
92	+++	+++	100,0	+++	103,0
93	+++	+++	99,3	++	112,0
94	+++	+++	100,0	+++	104,0
95	+++	+++	99,8	++	106,3
96	+++	+++	99,8	+++	104,0
97	+++	+++	99,0	+++	104,5
98	+++	+++	99,0	+++	110,5
99	+++	+++	99,0	+++	102,0
100	+++	+++	99,3	+++	99,0
101	+++	+++	100,0	++	114,3
102	+++	+++	99,8	+++	112,0
103	+++	+++	99,6	++	117,7
104	++	+++	99,3	++	100,5
105	++	+++	99,3	+++	72,0
106	+++	+++	99,7	+++	107,0
107	+++	+++	99,7	+++	92,5
108	++	+++	99,0	+++	94,5
109	++	+++	100,0	++	100,0
110	++	+++	99,2	++	115,0
111	++	+++	99,3	++	98,5
112	+++	+++	100,0	++	112,0

113	++	+++	100,0	++	97,0
114	++	+++	99,7	++	95,0
115	++	+++	99,3	++	100,0
116	++	+++	99,4	++	100,7
117	++	+++	99,0	+++	100,7
118	++	+++	99,3	++	98,0
119	++	+++	99,7	++	97,5
120	++	+++	99,0	++	91,5
121	++	+++	99,0	++	97,5
122	++	+++	99,7	++	105,5
123	++	+++	100,0	+++	103,5
124	++	++	99,3	++	103,5
125	++	+++	99,7	++	103,0
126	++	++	99,4	++	114,7
127	++	++	99,3	++	107,0
128	++	++	99,3	++	107,0
129	++	++	100,0	+++	88,0
130	++	++	99,0	++	101,5
131	++	++	99,3	++	111,0
132	++	++	99,3	++	91,5
133	++	++	99,7	++	111,0
134	++	++	99,2	++	96,7
135	++	++	98,0	++	94,0
136	++	++	98,7	++	100,3
137	++	++	98,7	++	84,5
138	++	++	98,0	++	104,5
139	++	++	98,0	+	98,3
140	++	++	99,7	++	101,5
141	++	++	96,3	++	90,0
142	++	++	99,0	++	83,7
143	++	++	98,0	++	101,0
144	+	++	98,0	++	101,5
145	+	++	97,7	++	88,0
146	++	++	97,0	++	88,0
147	+	++	92,3	++	93,5
148	++	++	97,0	++	92,5
149	+	++	95,7	+	95,0
150	+	++	96,3	+	87,0
151	+	++	96,2	+	85,7
152	+	++	98,0	+	92,7
153	+	++	96,0	+	89,5
154	+	+	94,0	+	96,5
155	+	++	95,2	+	97,0
156	+	+	93,0	+	85,0

157	+	++	96,3	+	95,0
158	+	+	90,4	+	75,5
159	+	+	92,2	+	63,5
160	+	+	94,3	+	97,5
161	+	+	92,4	+	73,0
162	+	+	92,0	+	81,0
163	+	+	92,7	+	79,5
164	+	+	91,7	+	85,0
165	+	+	92,0	+	61,0
166	+	+	96,7	+	57,5
167	+	+	89,7	+	73,0
168	+	+	89,0	+	54,5
169	+	+	86,8	+	61,0
170	+	+	89,7	+	71,5
171	+	+	71,8	+	14,0
172	+	+	52,0	+	64,5
173	+++	+++	99,5	+++	116,0
174	+++	+++	99,8	+++	104,2
175	+++	+++	100,0	+++	105,5
176	+++	+++	100,0	+++	115,5
177	+++	+++	100,0	++	107,3
178	+++	+++	99,7	+++	101,0
179	+++	+++	99,0	+++	119,5
180	+++	+++	99,8	+++	102,5
181	+++	+++	99,8	+++	101,9
182	+++	+++	100,0	+++	113,0
183	+++	+++	99,5	++	105,5
184	++	+++	99,3	++	100,5
185	+++	+++	99,5	++	99,0
186	++	+++	99,3	++	104,0
187	+++	+++	100,0	++	106,5
188	++	++	99,0	++	108,0
189	+	++	97,0	+	87,5
190	++	++	99,0	+	92,5
191	++	++	99,7	++	108,0
192	++	++	99,0	++	100,5
193	++	++	99,0	++	100,5
194	++	++	98,7	++	117,3
195	+	+	76,0	+	50,7
196	++	++	99,0	++	111,0
197	++	++	99,0	++	106,5
198	++	++	98,7	++	99,3
199	++	+++	99,3	++	110,3
200	+	++	97,0	++	98,7

201	+	++	95,0	+	76,7
202	+	+	94,7	+	19,0
203	+++	+++	99,3	+++	102,3
204	++	++	99,0	++	112,0
205	++	+++	99,3	++	105,7
206	++	+++	99,3	++	104,0
207	++	+++	100,0	+++	108,0
208	++	+++	99,5	++	103,3
209	+	+	76,7	++	100,3
210	+	+	92,2	+	103,5
211	++	+++	99,6	++	113,3
212	+++	+++	99,0	+++	101,3
213	++	++	99,5	++	98,7
214	++	+++	99,3	++	108,7
215	++	+++	99,3	++	112,5
216	+	++	97,7	++	103,7
217	+++	+++	99,2	+++	110,4
218	++	+++	99,3	++	111,0
219	+	+	88,7	+	71,0
220	+++	+++	99,3	+++	110,0
221	++	+++	99,0		
222	++	++	100,0		
223	+	+	93,0		
224	++	++	99,0		
225	++	++	97,0		
226	++	++	100,0		
227	++	++	100,0		
228	++	++	100,0		
229	++	++	98,0		
230	+	++	98,0		
231	++	++	95,0		
232	++	+++	100,0		
233	++	++	100,0		
234	++	+++	100,0		
235	++	+++	100,0		
236	++	+++	100,0		
237	++	+++	99,0		
238	++	++	100		
239	++	++	97,0		
240	+	++	95,0		
241	++	+++	97,0		
242	++	++	97,0		
243	++	++	98,0		
244	++	++	100,0		

245	++	+++	99,0		
246	++	++	97,0		
247	+	++	91,0		
248	++	+++	101,0		
249	+	++	92,0		
250	++	+++	95,0		
251	++	++	99,0		
252	++	+++	100,0		
253	++	+++	100,0		
254	+	+	92,0		
255	++	++	100,0		
256	++	++	96,0		
257	++	+++	101,0		
258	+	++	98,0		
259	++	++	100,0		
260	++	+++	99,0		
261	++	++	100,0		
262	++	++	99,0		
263	+	+	86,0		
264	++	+++	100,0		
265	++	++	99,0		
266	++	+++	100,0		
267	++	++	99,0		
268	++	++	99,0		
269	++	++	99,0		
270	+	++	93,0		
271	++	+++	97,0		
272	+	++	95,0		
273	++	+++	101,0		
274	++	++	97,0		
275	+	++	94,0		
276	++	++	100,0		
277	++	+++	100,0		
278	++	+++	100,0		
279	++	++	97,0		
280	++	++	99,0		
281	++	++	99,0		
282	++	+++	99,0		
283	++	++	101,0		
284	++	++	101,0		
285	++	++	98,0		
286	++	+++	98,0		
287	++	++	96,0		
288	++	++	97,0		

289	+	+	83,0		
290	++	++	99,0		
291	++	++	100,0		
292	++	++	99,0		
293	+++	+++	100,0		
294	++	++	100,0		
295	++	+++	99,0		
296	++	++	99,0		
297	++	+++	99,0		
298	+	++	95,0		
299	++	+++	99,0		
300	++	++	100,0		
301	+++	+++	99,0		
302	++	++	94,0		
303	++	++	99,0		
304	++	++	99,0		
305	++	+++	100,0		
306	+	+	99,0		
307	++	+++	99,0		
308	+	++	95,0		
309	++	++	97,0		
310	+	++	94,0		
311	++	+++	99,0		
312	+	+	91,0		
313	++	++	98,0		
314	+++	+++	99,0		
315	++	++	98,0		
316	+	++	95,0		
317	++	++	98,0		
318	+++	+++	99,0		
319	++	++	95,0		
320	+	++	95,0		
321	++	+++	99,0		
322	++	++	97,0		
323	++	+++	100,0		
324	+	++	96,0		
325	++	+++	98,0		
326	++	++	97,0		
327	++	+++	98,0		
328	++	+++	100,0		
329	+	+	90,0		
330	++	+++	99,0		
331	++	+++	98,0		
332	++	++	96,0		

333	++	++	97,0		
334	+	++	96,0		
335	+	++	96,0		
336	++	+++	99,0		
337	++	+++	99,0		
338	+++	+++	99,0		
339	++	++	97,0		
340	++	++	98,0		
341	+	++	98,0		
342	++	++	98,0		
343	++	++	97,0		
344	++	+++	99,0		
345	++	+++	99,0		
346	++	++	99,0		
347	++	++	96,0		
348	+	++	97,0		
349	+	++	91,0		
350	++	+++	99,0		
351	++	+++	98,0		
352	++	+++	99,0		
353	+++	+++	100,0		
354	++	++	99,0		
355	++	++	98,0		
356	++	++	99,0		
357	++	++	99,0		
358	+++	+++	98,0		
359	+++	+++	98,0		
360	++	++	99,0		
361	++	+++	98,0		
362	++	++	98,0		
363	++	+++	99,0		
364	+	++	95,0		
365	++	+++	99,0		
366	+	++	95,0		
367	+++	+++	99,0		
368	+	++	96,0		
369	+	++	98,0		
370	++	++	99,0		
371	++	+++	99,0		
372	+	+	92,0		
373	++	+++	99,0		
374	++	+++	99,0		
375	++	+++	99,0		
376	++	++	99,0		

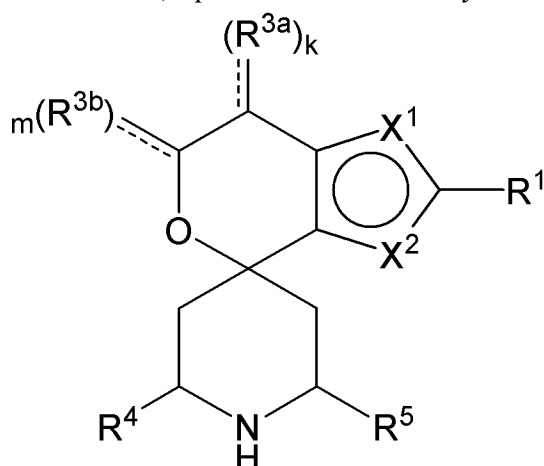
377	+	++	98,0		
378	++	+++	99,0		
379	+	+	94,0		
380	++	+++	99,0		
381	+++	+++	100,0		
382	++	+++	100,0		
383	+++	+++	100,0		
384	+++	+++	100,0		
385	+++	+++	100,0	+++	103,5
386	+++	+++	100,0		
387	+	+	94,0		
388	+	+	90,0		
389	+	++	99,0		
390	+++	+++	99,0		

2. Другие варианты реализации

[00518] В настоящем изобретении предложены исключительно примеры вариантов реализации описываемого объекта изобретения. Специалисту в данной области техники на основании описания и формулы изобретения будет понятно, что могут быть внесены разнообразные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема изобретения, определенных в последующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула I

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где:

X^1 выбран из S и $-CR^{2a}$, и X^2 выбран из S и $-CR^{2b}$, при этом:

один из X^1 и X^2 представляет собой S;

если X^1 представляет собой S, то X^2 представляет собой $-CR^{2b}$; и

если X^2 представляет собой S, то X^1 представляет собой $-CR^{2a}$;

R^1 выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила и фенила, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ и C_1-C_4 алкокси;

C_1-C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена;

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и C_1-C_4 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано, $-OH$, $=O$ и C_1-C_6 алкила;

R^{3a} выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила и $=O$; при этом:

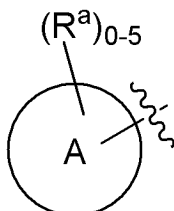
C_1-C_6 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-OH$;

R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила и $=O$; при этом:

C_1-C_2 алкил в R^{3b} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и $-OH$;

\equiv в каждом случае представляет собой простую связь, если R^{3a} выбран из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_6 алкила, или если R^{3b} выбран из C_1-C_2 алкила; или, в качестве альтернативы, \equiv в каждом случае представляет собой двойную связь, если R^{3a} представляет собой $=O$, или если R^{3b} представляет собой $=O$;

R^4 выбран из C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2-C_6 алкинила и



, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3-C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила;

кольцо А выбрано из C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила, при этом **кольцо А** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или группами 5 R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

каждый C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3-C_6 карбоциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m);

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1-C_4 алкила, $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1-C_4 алкила, C_6-C_{10} арила и C_3-C_6 циклоалкила; при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами,

независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклила; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^{3b} обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и -ОН;

R^5 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членного гетероарила; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^5 обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^5 обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного -ОН), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного -ОН), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

если R^{3a} выбран из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_6 алкила, то k равен 1 или 2; и

если R^{3a} представляет собой =O, то k равен 1;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, при этом:

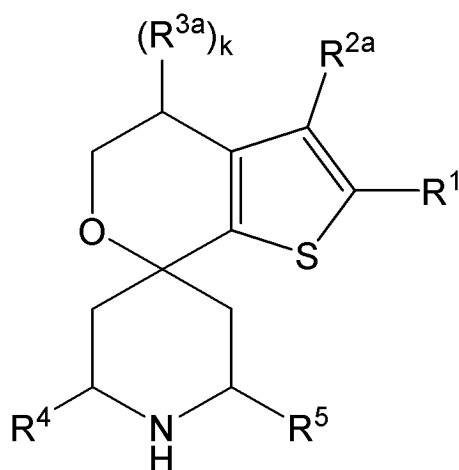
если R^{3b} выбран из C_1 - C_2 алкила, то m равен 1 или 2; и

если R^{3b} представляет собой =O, то m равен 1;

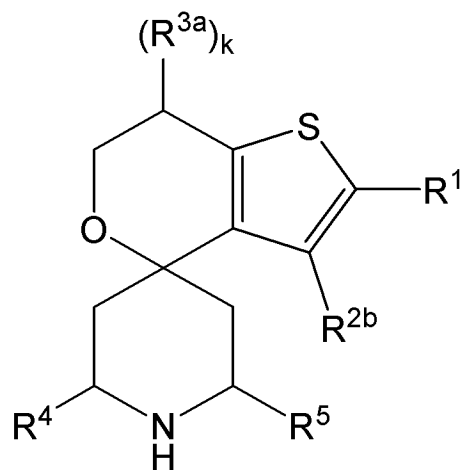
p представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IIa



Формула IIb

или представляет собой таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, где:

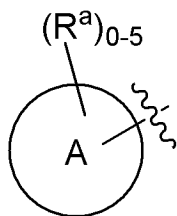
R^{2a} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; при этом:

C_1 - C_4 алкил в R^{2a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -ОН и C_1 - C_2 алкокси;

R^{2b} выбран из водорода, галогена, циано и C_1 - C_4 алкила; и

k представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

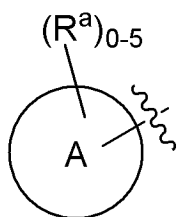
3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, отличающиеся тем, что R^4 выбран из C_1 - C_4 алкила и



; где:

C_1 - C_4 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_2 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, отличающиеся тем, что R^4 выбран из C_1 - C_2 алкила



и

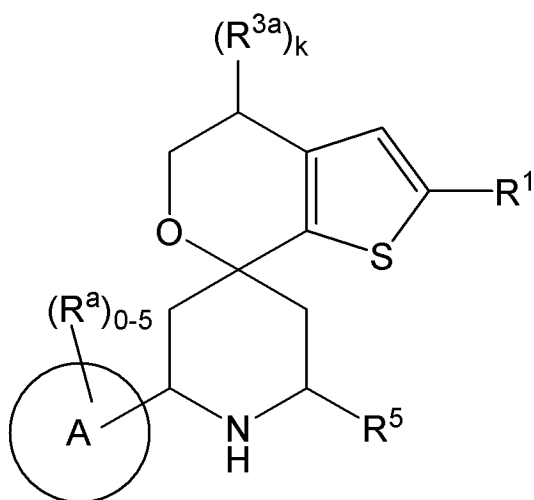
; где:

C_1 - C_2 алкил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

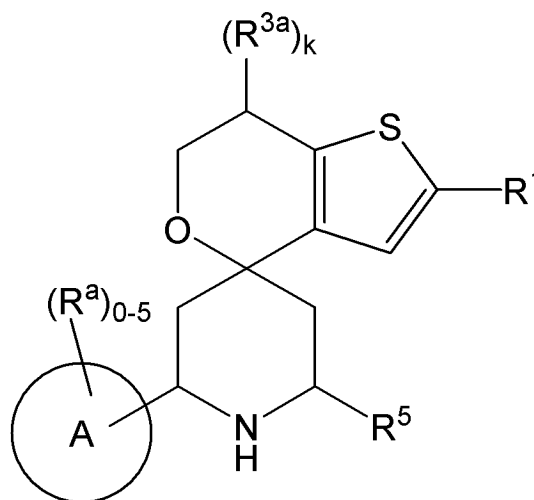
галогена, циано, -ОН и 5-6-членного гетероциклила.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, отличающиеся тем, что R^4 выбран из $-CH_3$, $-CH_2OH$ и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метила.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IIIa



Формула IIIb

или представляет собой таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений, где:

кольцо А в каждом случае выбрано из C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-10-членного гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a .

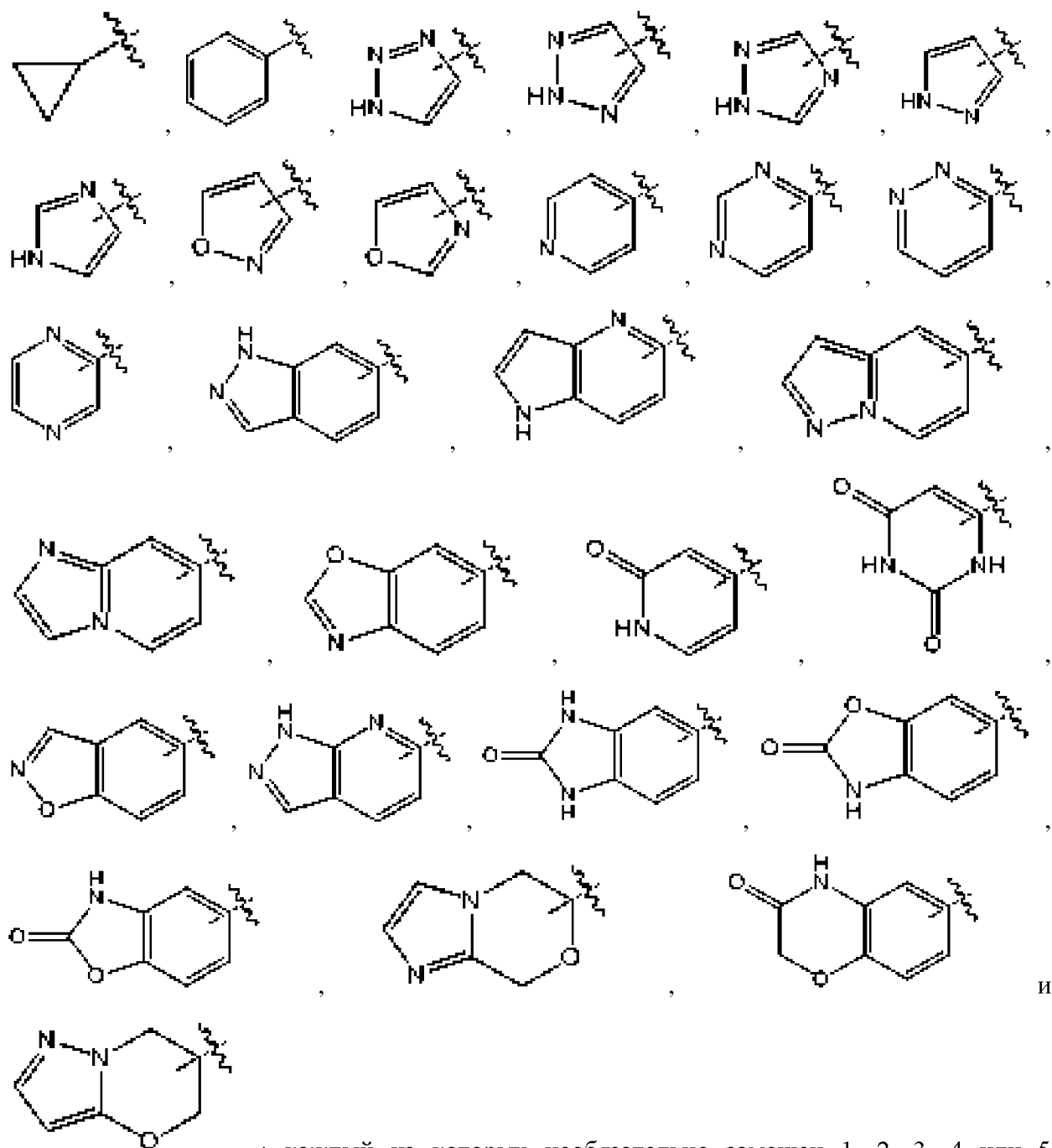
7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-9-членного гетероарила; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a .

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, 6 и 7, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a .

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-8, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из циклопропила, 5-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 9-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов,

выбранных из N и O, 10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила, 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и 9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a .

10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-9, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбран из

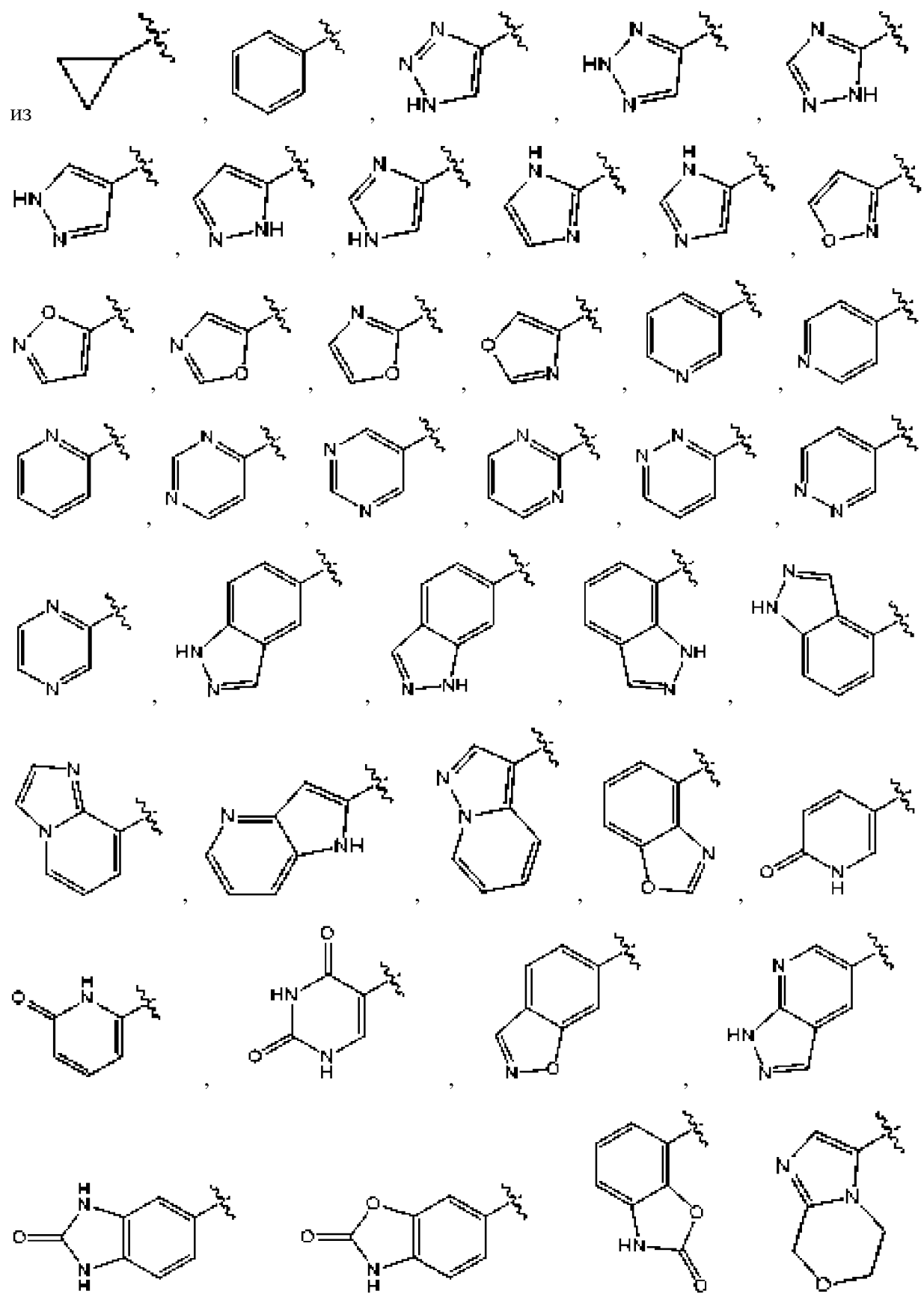


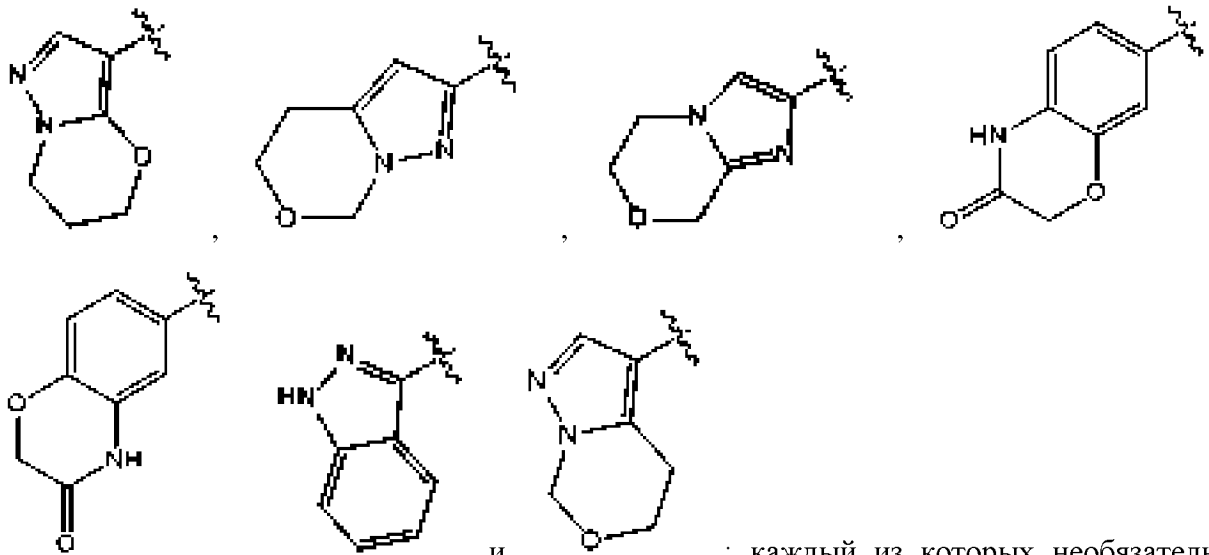
; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a .

11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-10, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано

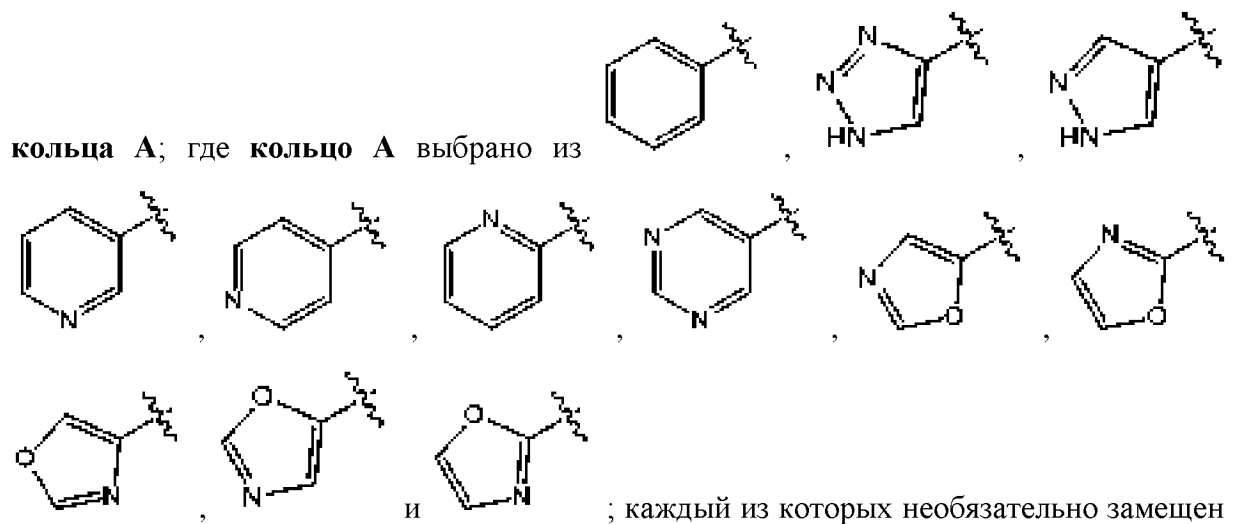
из





; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a .

12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-11, отличающиеся тем, что R^4 выбран из $-CH_3$ и



; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a .

13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, отличающиеся тем, что R^5 выбран из C_1-C_4 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_2$ алкила), C_3-C_6 циклоалкила и 5-10-членного гетероциклила; где:

C_1-C_4 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и C_1-C_2 алкокси; и

каждый C_3-C_6 циклоалкил и 5-10-членный гетероциклил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, C_1-C_2 алкила и C_1-C_2 алкокси.

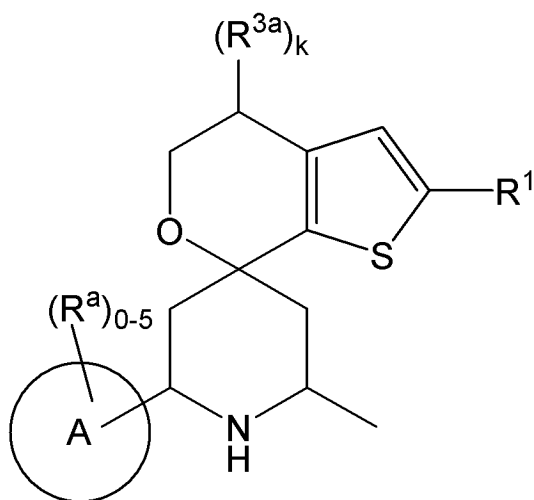
14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что R^5 выбран из C_1-C_2 алкила, $C(=O)O(C_1-C_2$ алкила), циклопропила, циклобутила и 5-6-членного гетероциклила; где:

C_1-C_2 алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, -ОН и C_1-C_2 алкокси; и

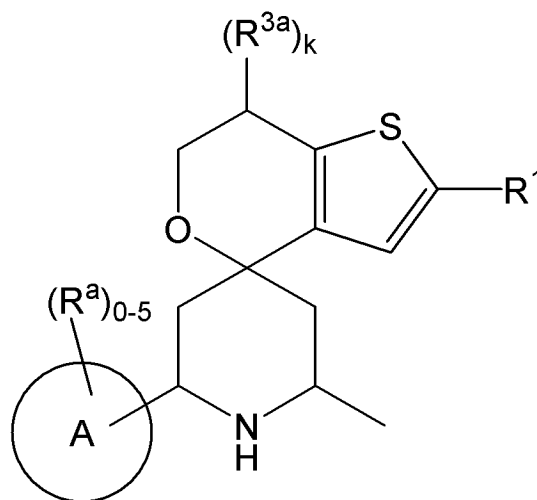
каждый циклопропил, циклобутил и 5-6-членный гетероцикл в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, -ОН, C_1-C_2 алкила и C_1-C_2 алкокси.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, отличающиеся тем, что R^5 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропила, дифторциклопропила и тетрагидро-2H-пиридила.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула IVa



Формула IVb

или представляет собой таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающиеся тем, что R^1 выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси и C_3-C_6 циклоалкила; где:

C_1-C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1-C_2 алкокси;

C_1-C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1-C_2 алкокси.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, отличающиеся тем, что R^1 выбран из F, Cl, Br, C_1-C_4 алкила и C_3-C_6 циклоалкила; где:

C_1-C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена и -ОН; и

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18, отличающиеся тем, что R^1 выбран из F, Cl, Br, C_1-C_4 алкила и C_3-C_6 циклоалкила; где:

C_1-C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, отличающиеся тем, что R^1 выбран из Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, дифторциклобутила и циклогексила.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-20, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой Cl.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-21, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из галогена, -ОН и C_1-C_4 алкила; где:

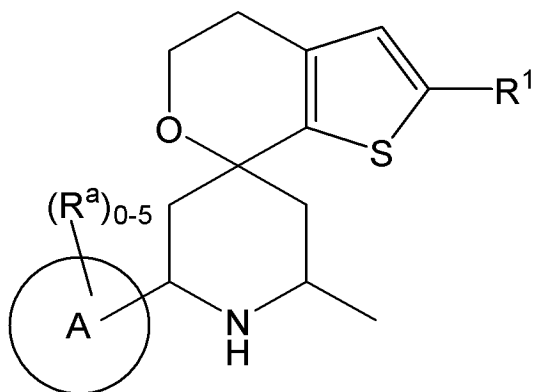
C_1-C_4 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН.

23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из F, Cl, Br, -ОН и C_1-C_2 алкила; где:

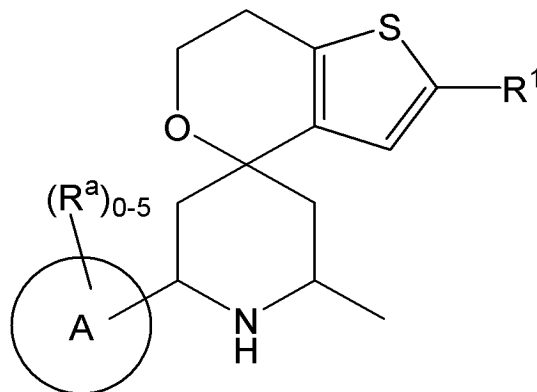
C_1-C_2 алкил в R^{3a} необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и -ОН.

24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что R^{3a} выбран из F, -ОН, $-CH_3$, $-CHF_2$ и CH_2OH .

25. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6-24, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Va



Формула Vb

или представляет собой таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений.

26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-25, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероцикла, фенила и 5-8-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый C_3 - C_6 циклоалкил, 5-10-членный гетероцикл, фенил и 5-8-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила и $-OR^k$; при этом:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_2 алкила, циклопропила и циклобутила; причем:

C_1 - C_2 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила; причем:

C_1 - C_4 алкил в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3.

27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-26, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, циклопропила и циклобутила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$, циклопропила и циклобутила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; причем:

$-CH_3$ в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена и -ОН.

28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-27, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_2 алкокси, C_1-C_2 галогеналкила, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_2$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-членного гетероциклила, фенила и 6-членного гетероарила; где:

C_1-C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$ и циклопропила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$ и циклопропила; причем:

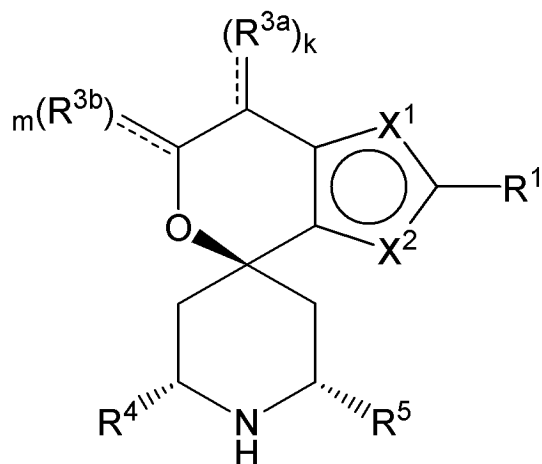
$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; и

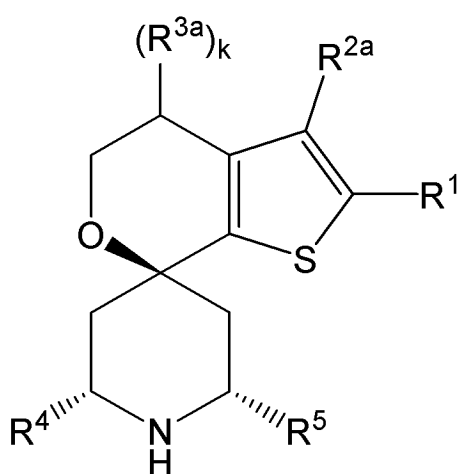
каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4 и 6-28, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, циано, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (циклопропила), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (циклопропила), $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, циклопропила, 2-метоксифенила, N-метилпиперазина, тетрагидро-2H-пиранила, метилпиразолила, пиридинила и 1,1-диоксида тетрагидротиофенила.

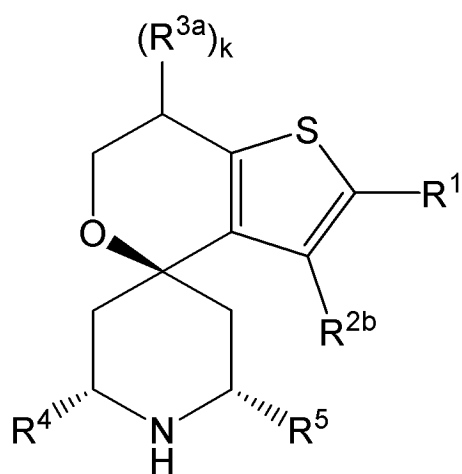
30. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



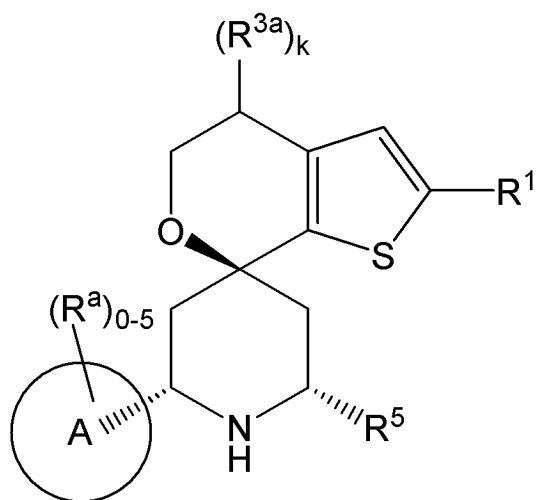
Формула I'



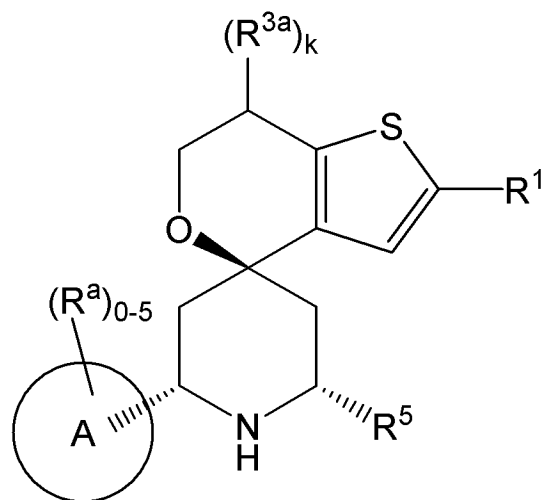
Формула IIa'



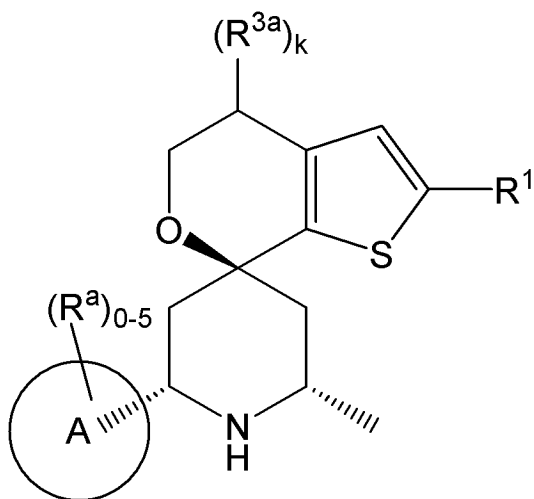
Формула IIb'



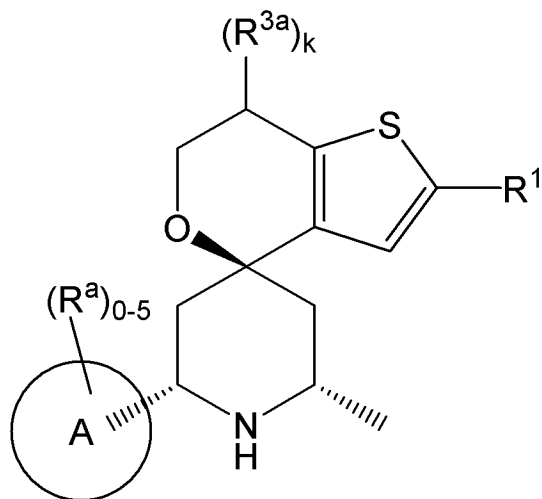
Формула IIIa'



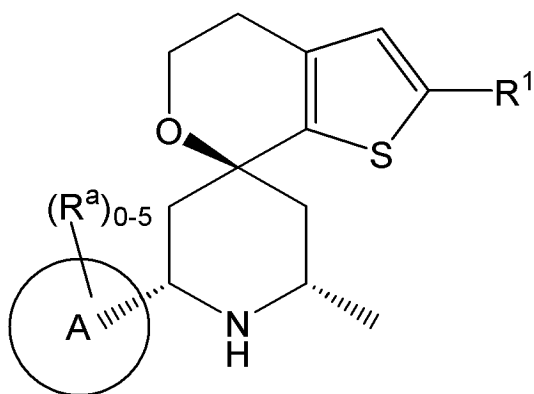
Формула IIIb'



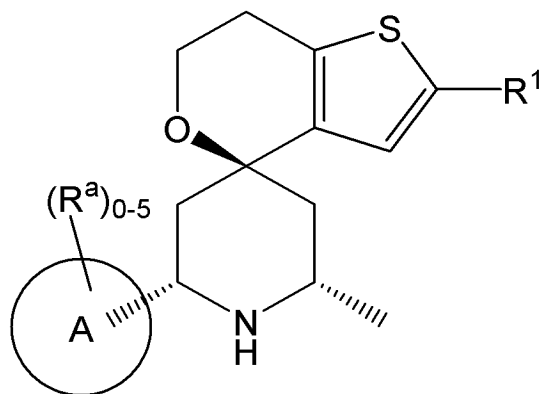
Формула IVa'



Формула IVb'



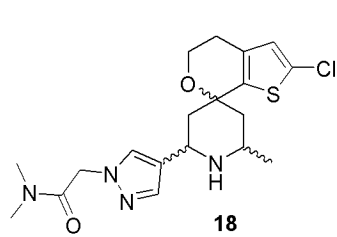
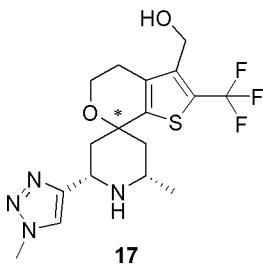
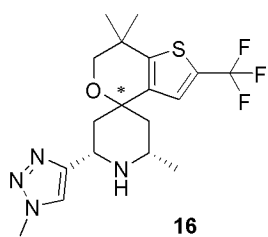
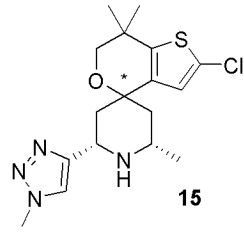
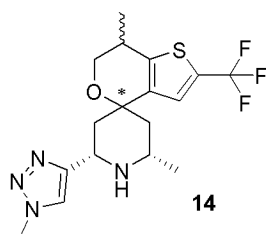
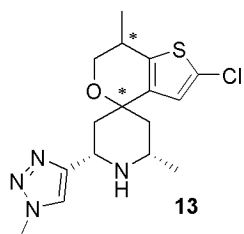
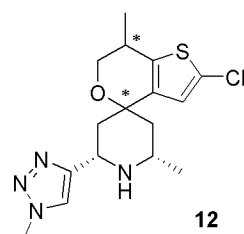
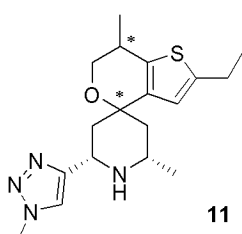
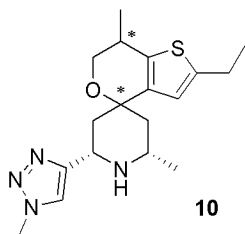
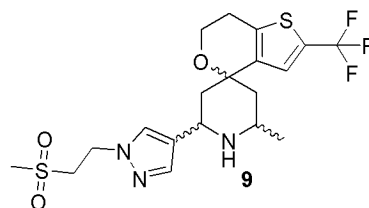
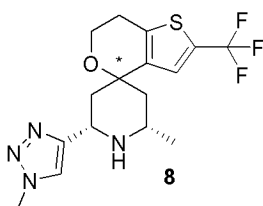
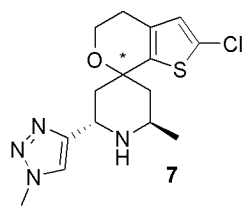
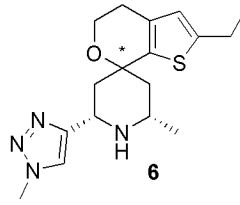
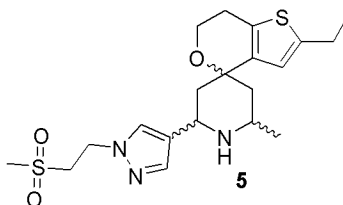
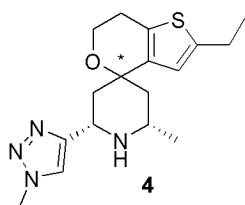
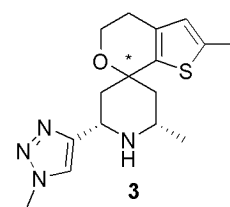
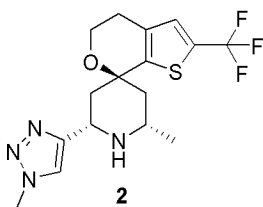
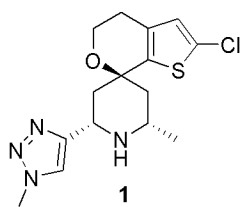
Формула Va'

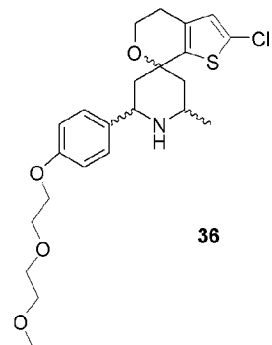
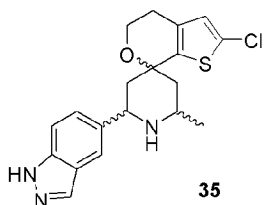
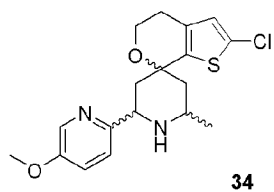
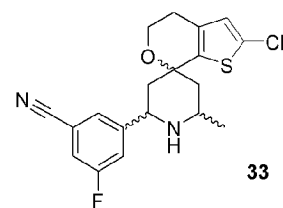
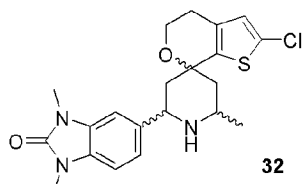
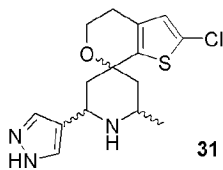
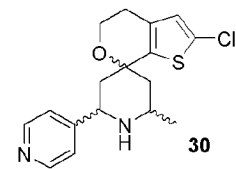
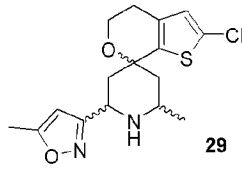
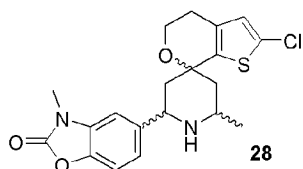
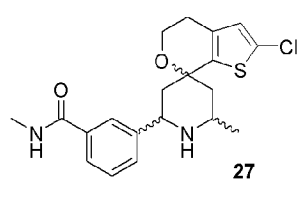
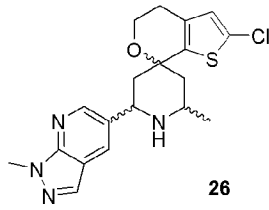
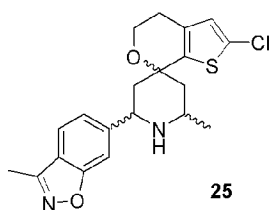
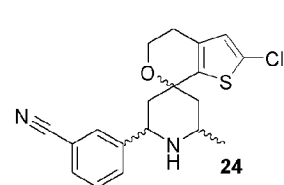
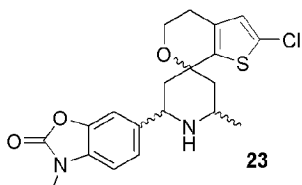
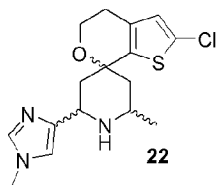
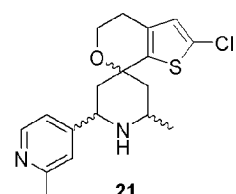
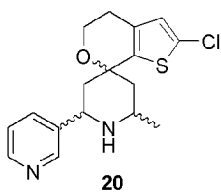
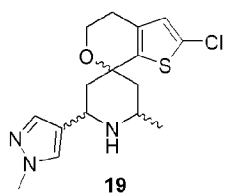


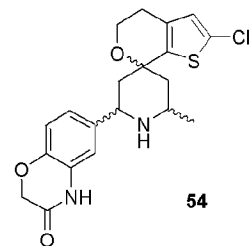
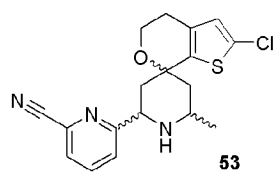
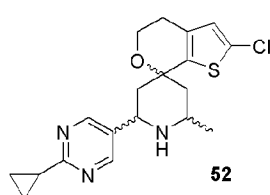
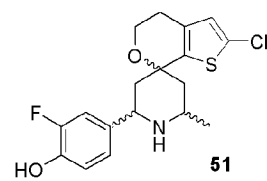
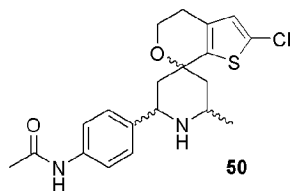
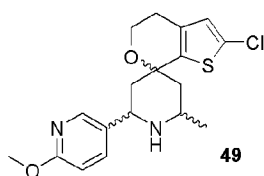
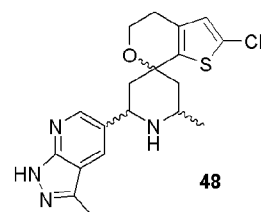
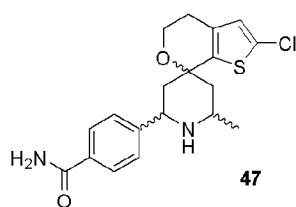
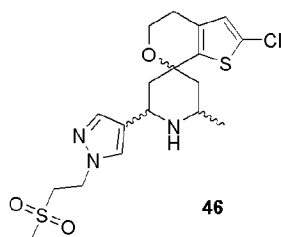
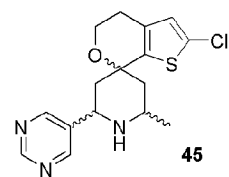
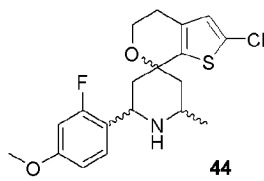
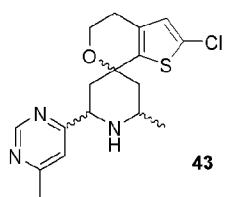
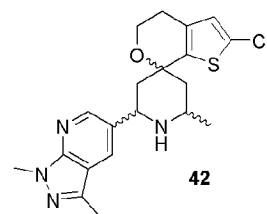
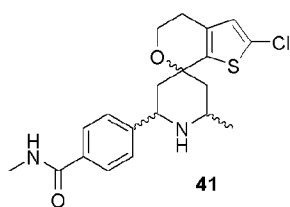
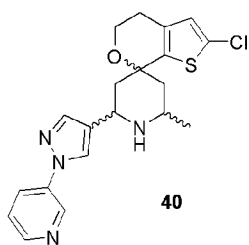
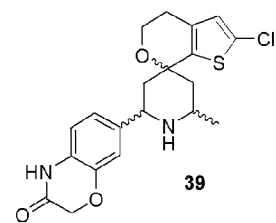
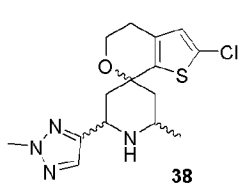
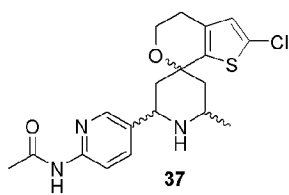
Формула Vb'

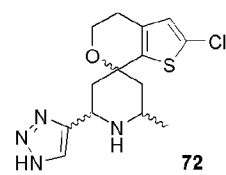
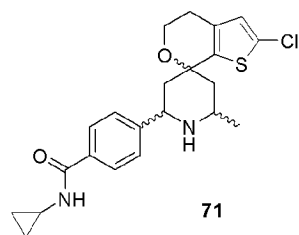
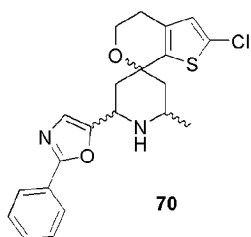
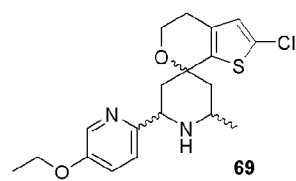
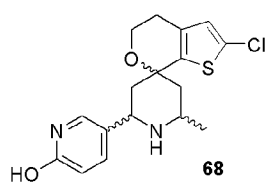
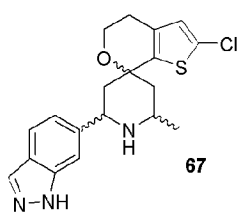
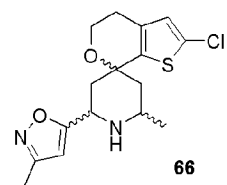
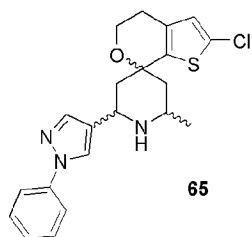
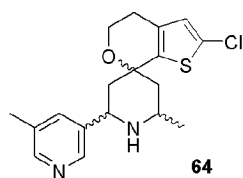
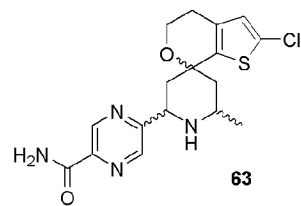
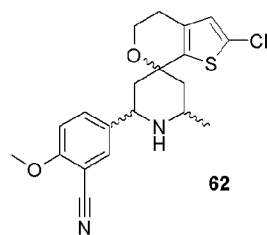
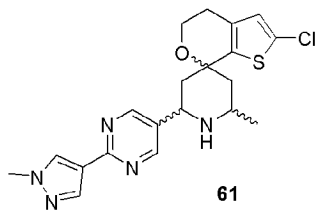
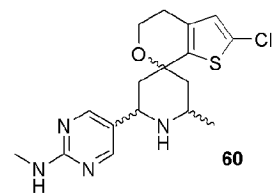
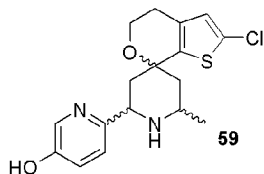
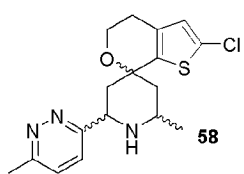
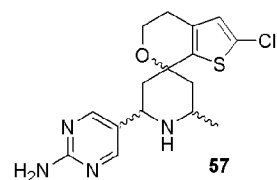
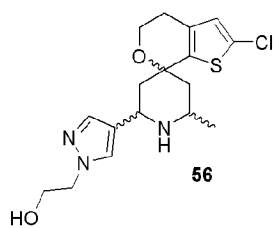
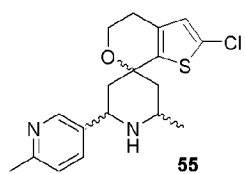
или представляет собой таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из приведенных выше соединений.

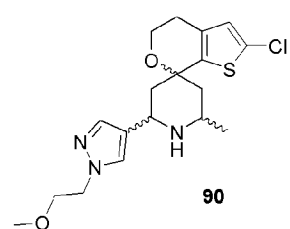
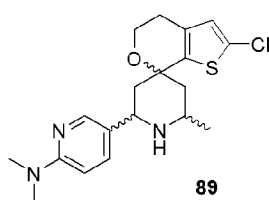
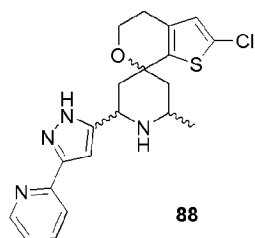
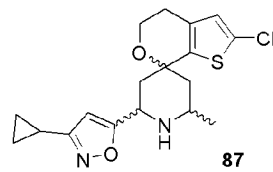
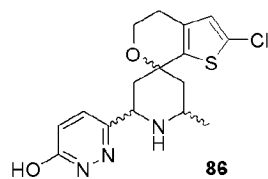
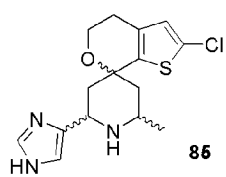
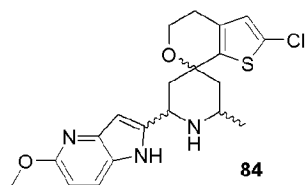
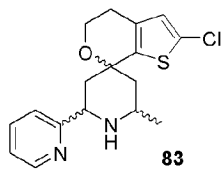
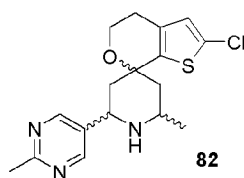
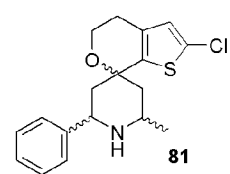
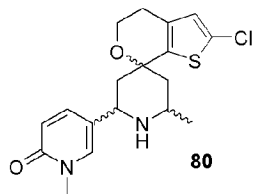
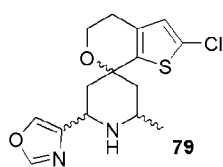
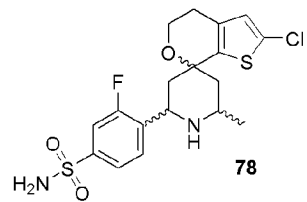
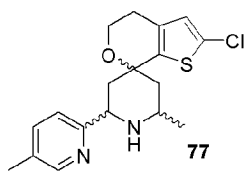
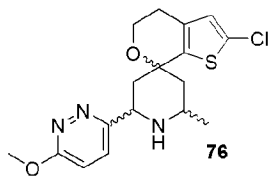
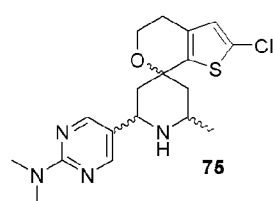
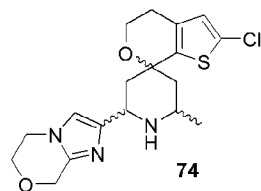
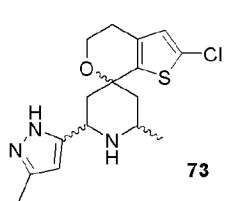
31. Соединение, выбранное из:

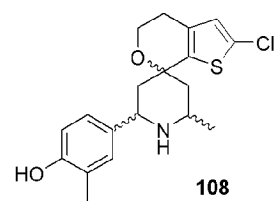
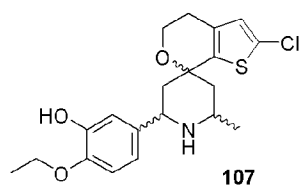
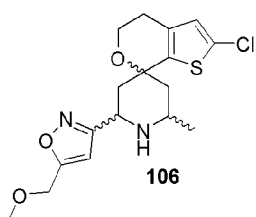
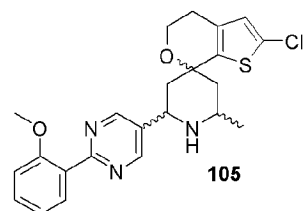
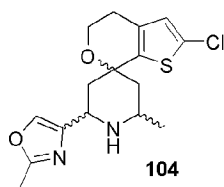
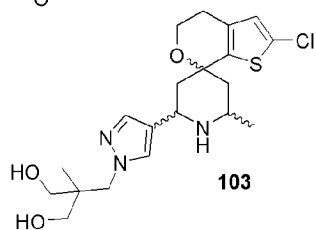
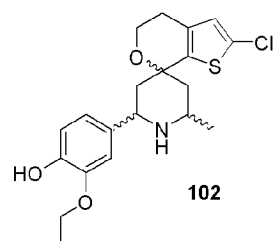
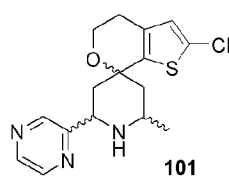
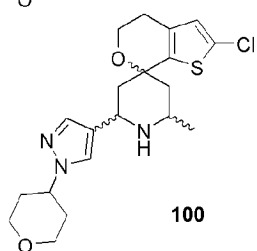
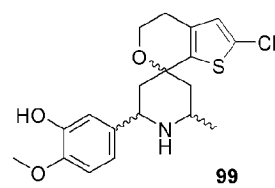
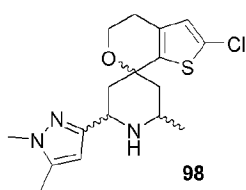
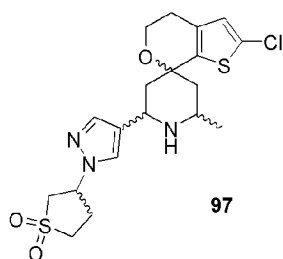
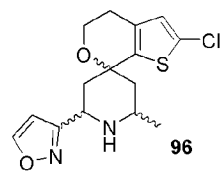
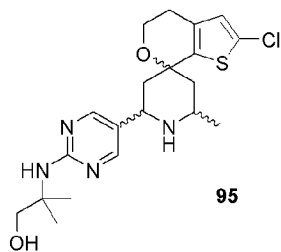
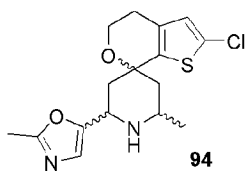
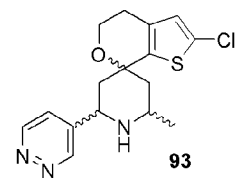
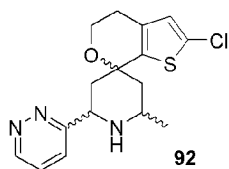
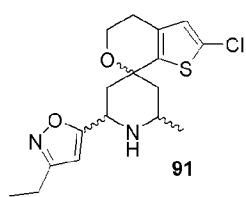


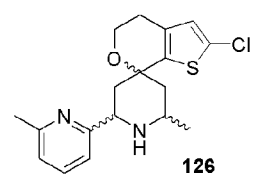
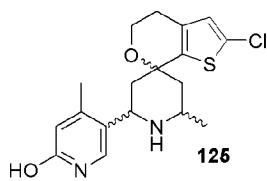
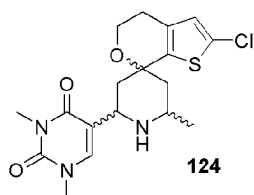
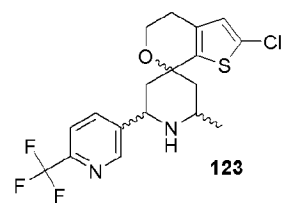
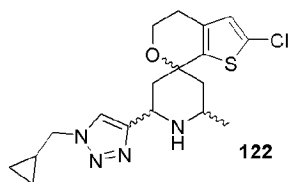
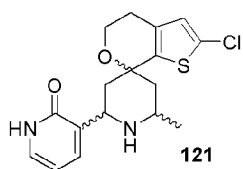
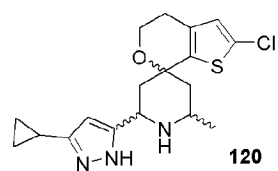
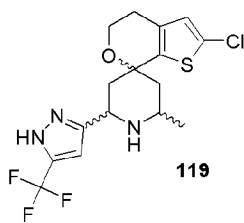
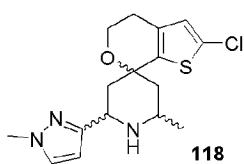
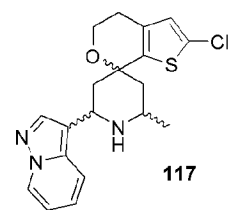
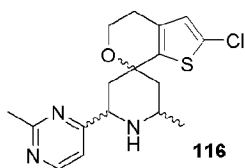
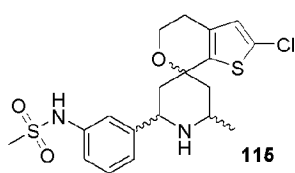
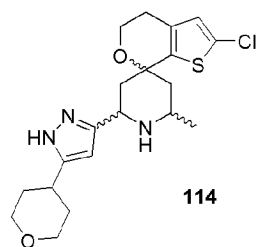
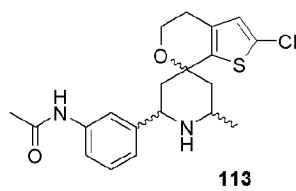
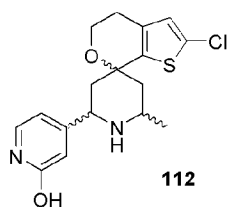
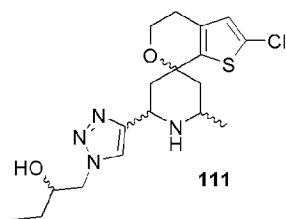
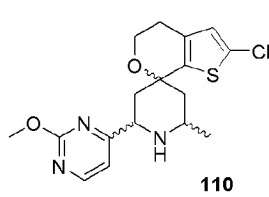
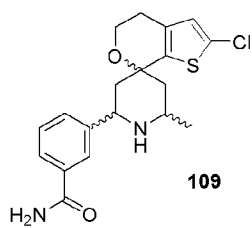


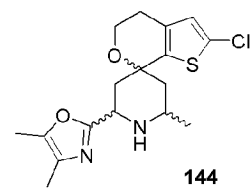
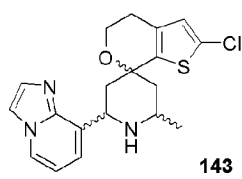
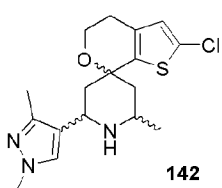
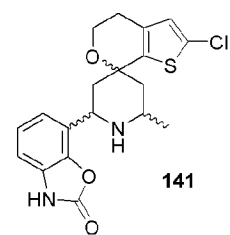
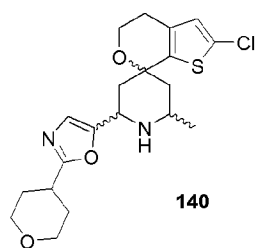
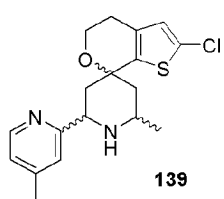
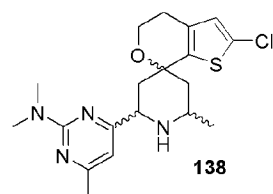
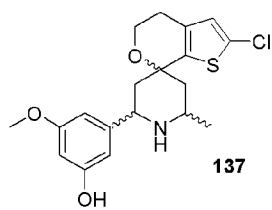
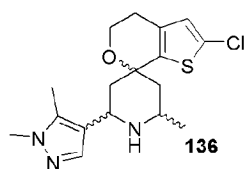
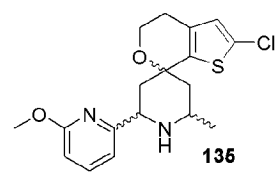
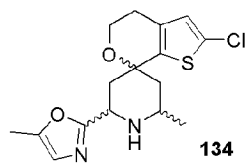
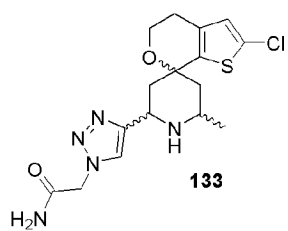
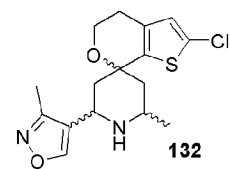
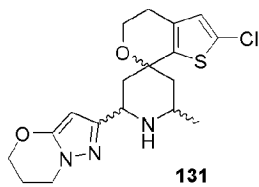
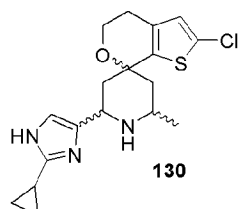
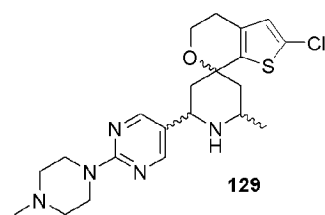
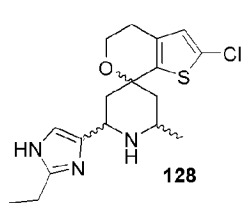
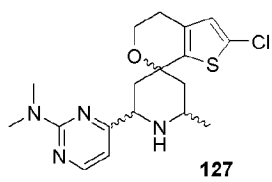


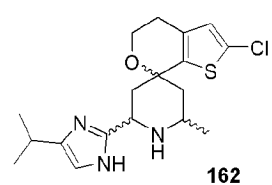
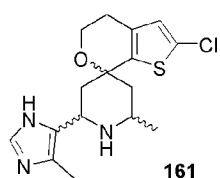
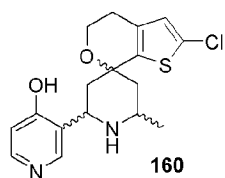
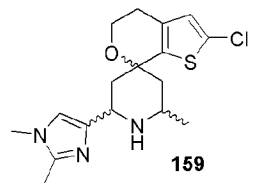
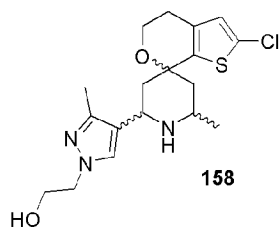
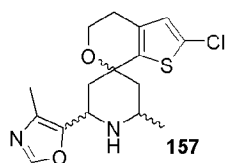
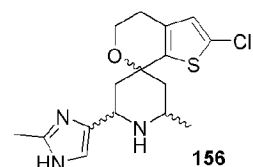
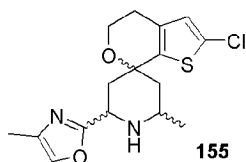
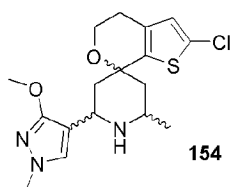
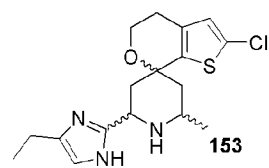
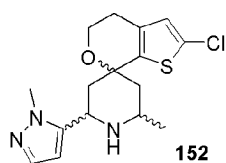
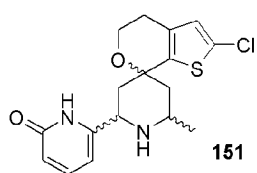
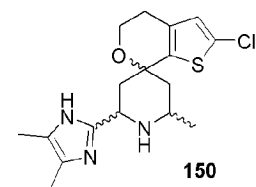
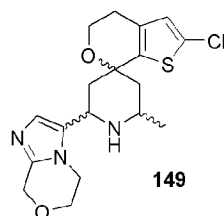
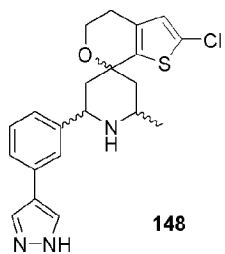
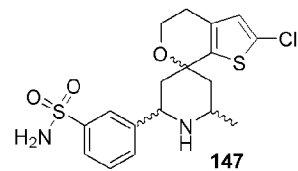
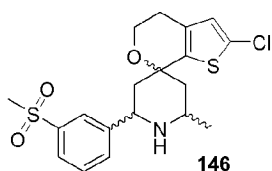
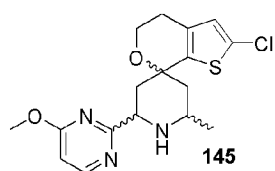


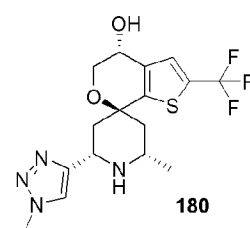
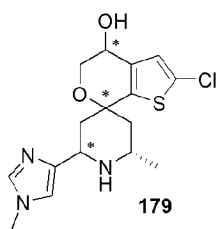
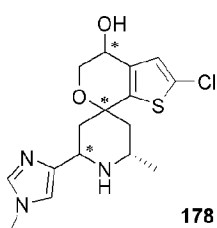
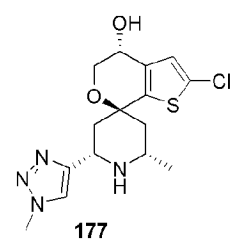
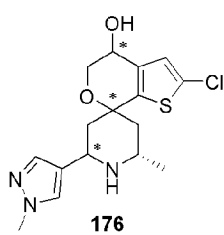
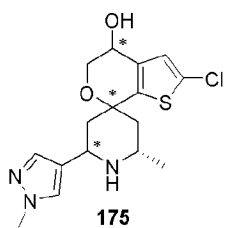
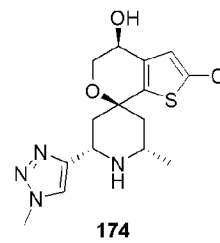
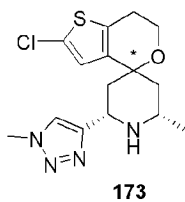
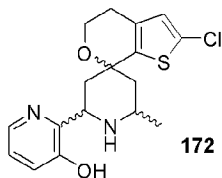
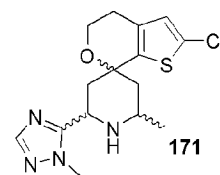
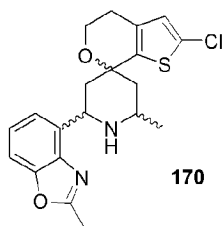
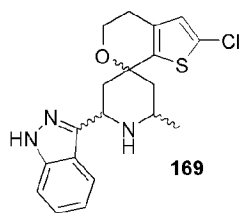
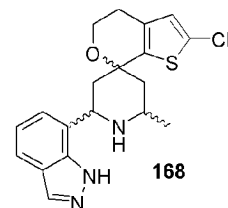
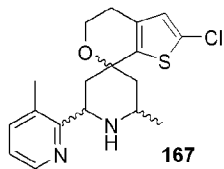
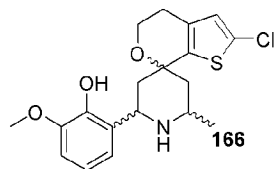
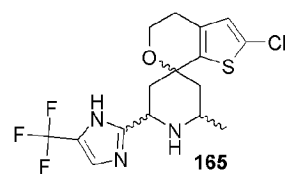
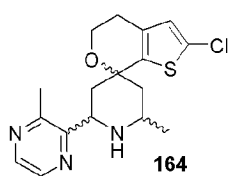
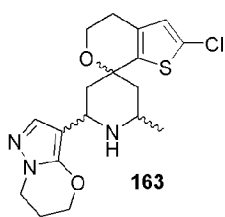


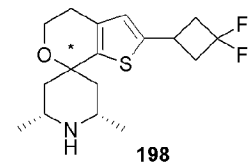
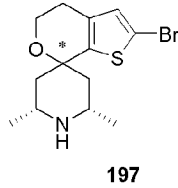
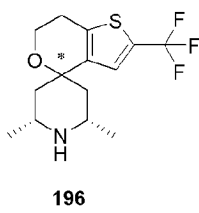
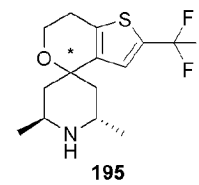
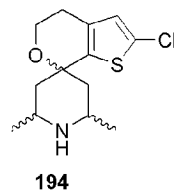
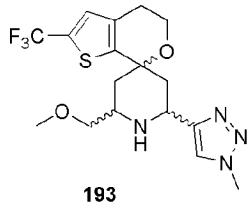
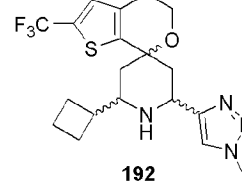
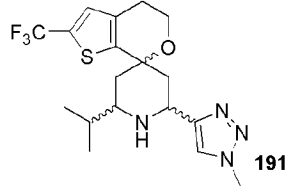
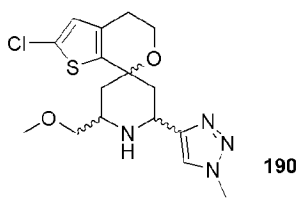
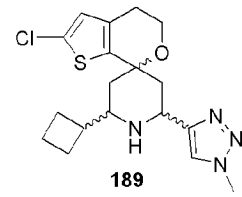
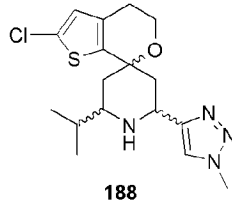
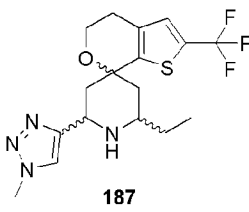
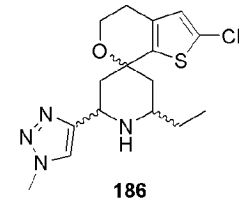
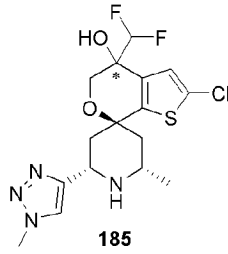
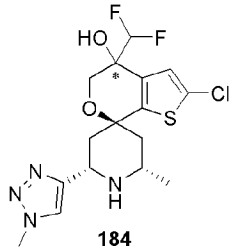
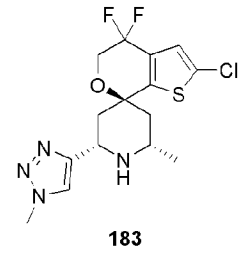
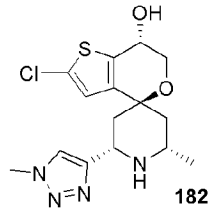
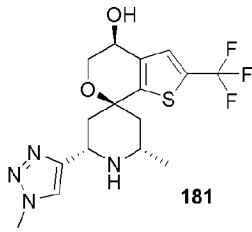


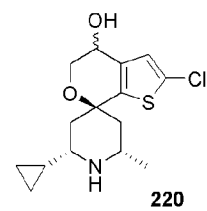
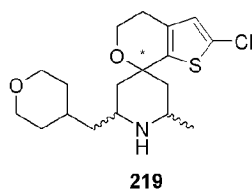
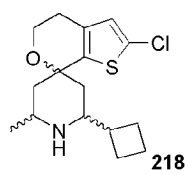
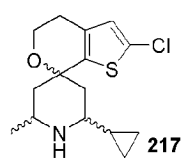
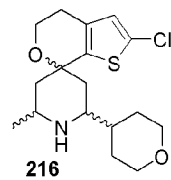
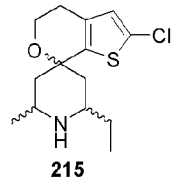
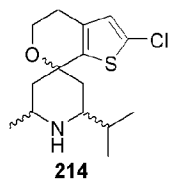
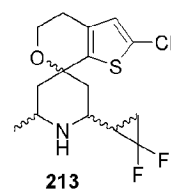
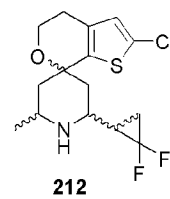
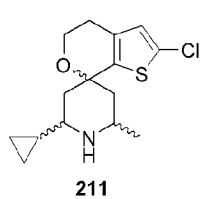
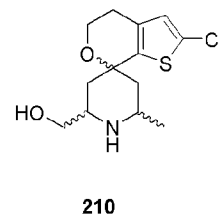
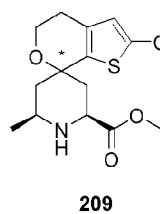
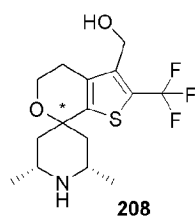
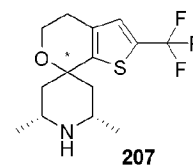
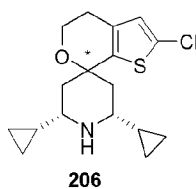
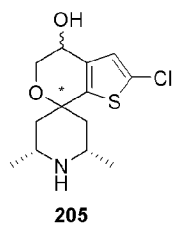
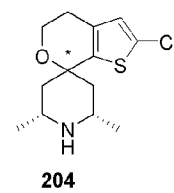
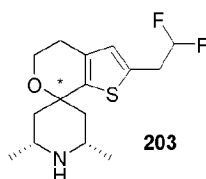
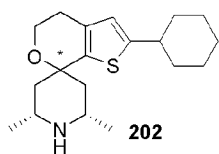
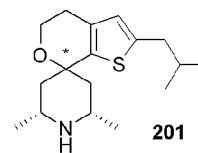
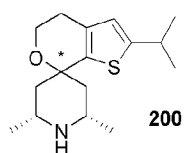
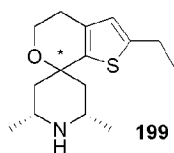


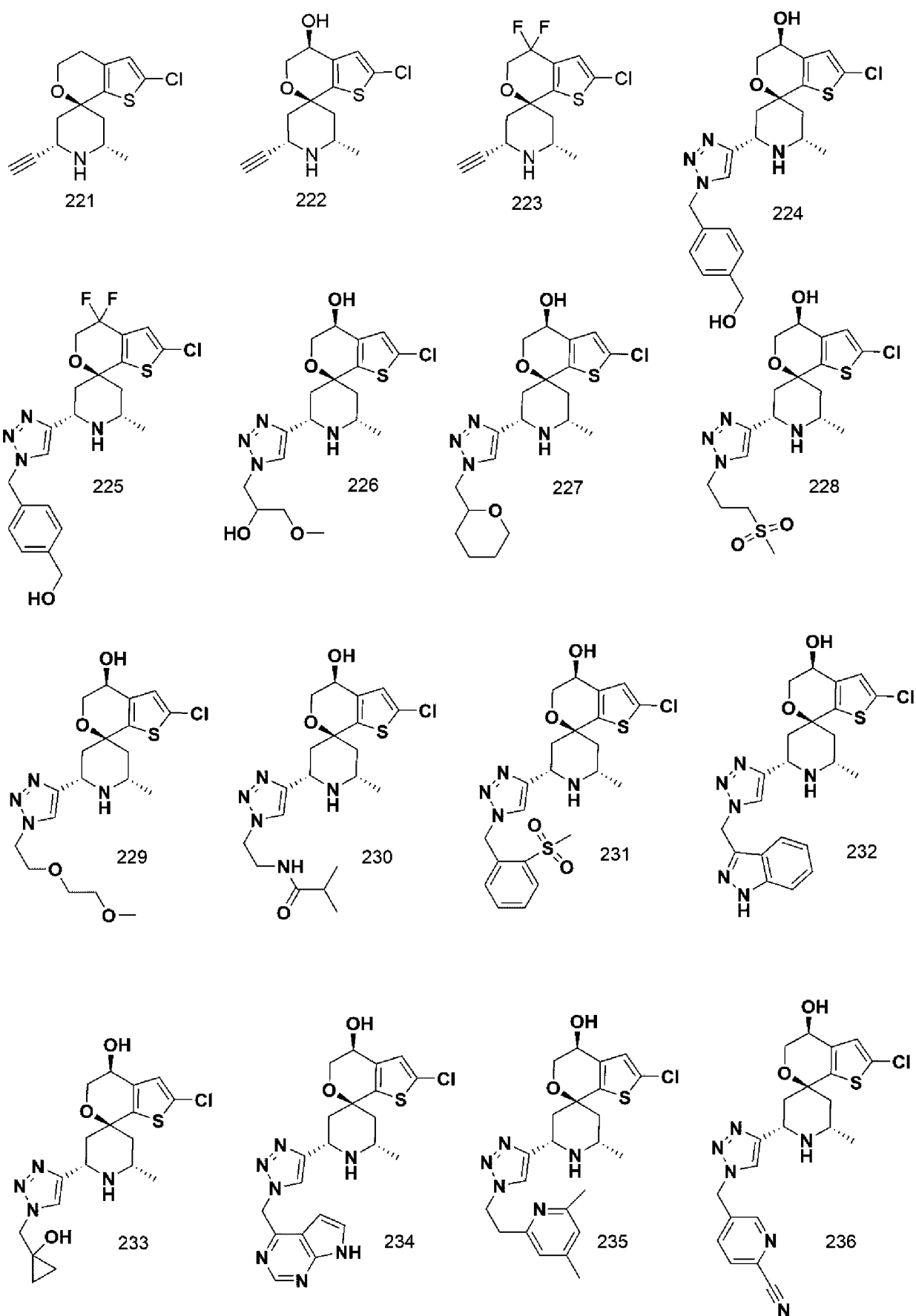


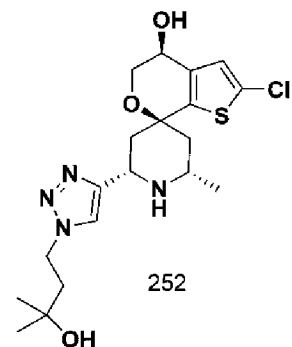
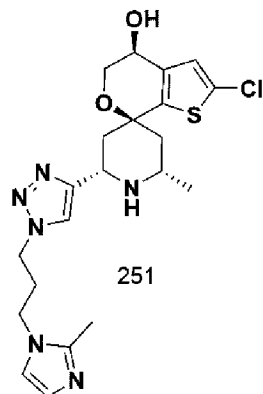
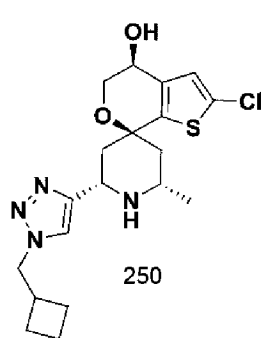
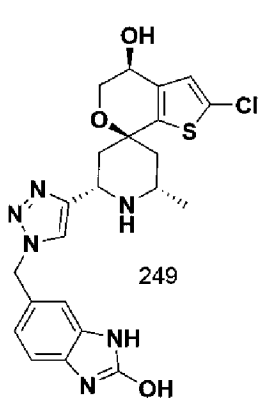
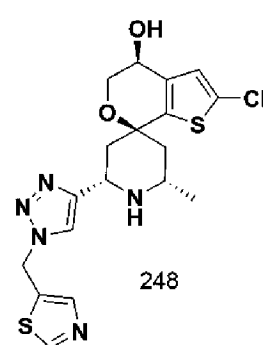
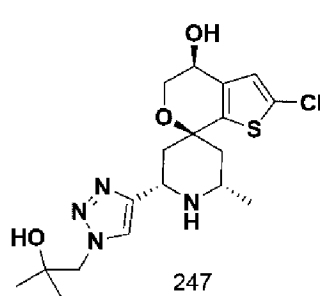
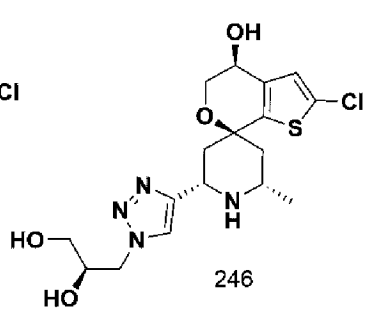
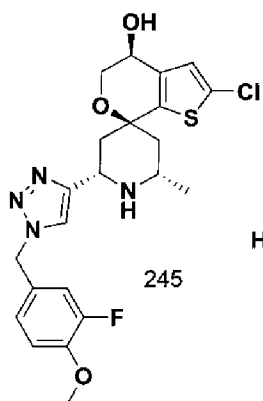
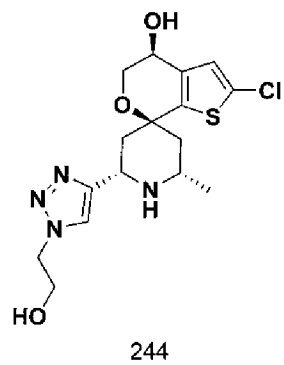
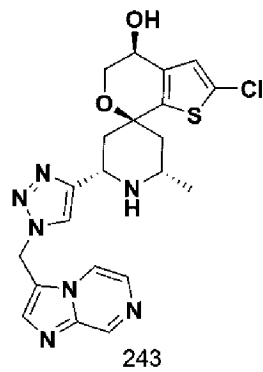
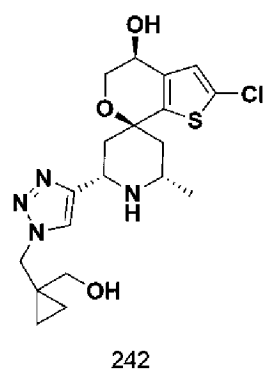
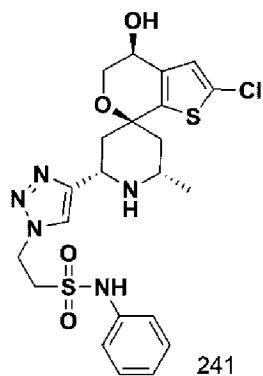
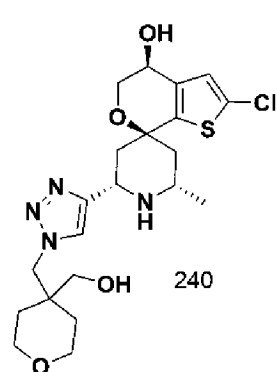
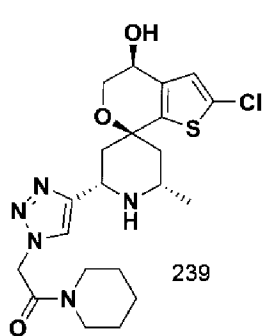
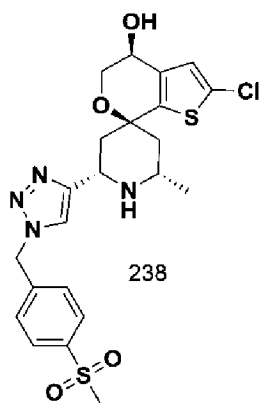
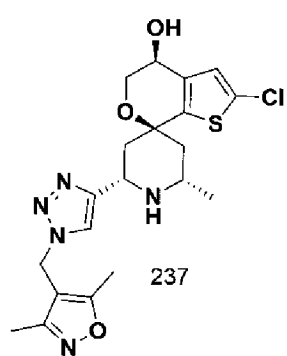


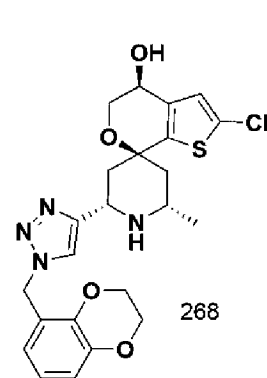
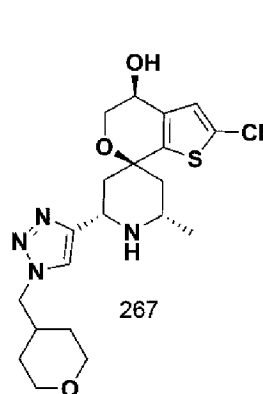
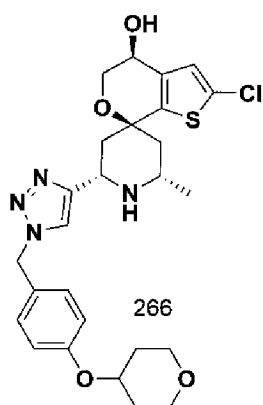
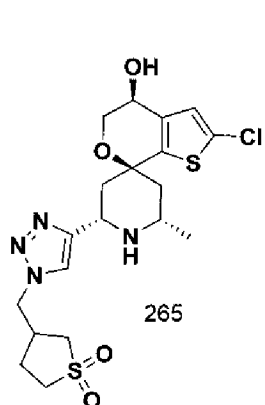
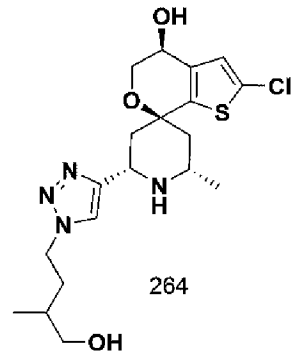
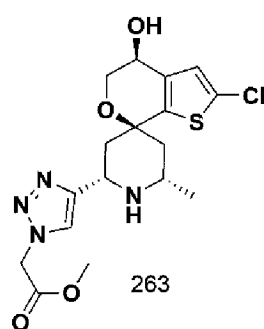
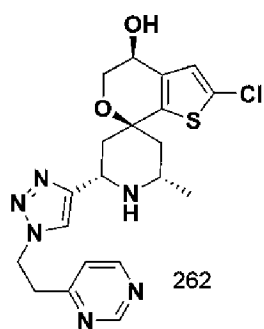
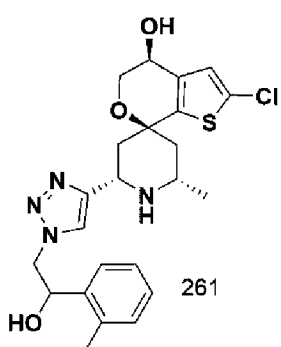
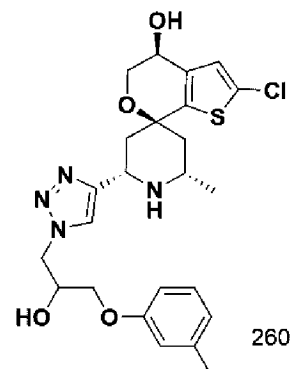
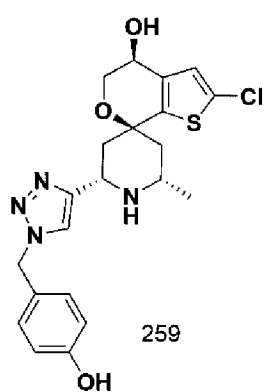
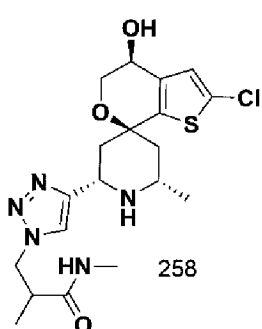
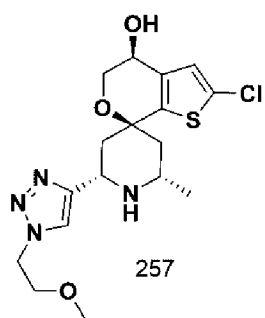
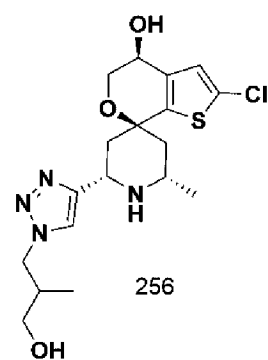
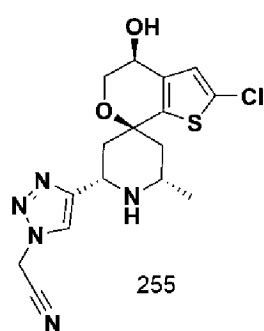
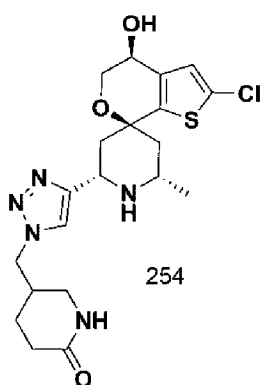
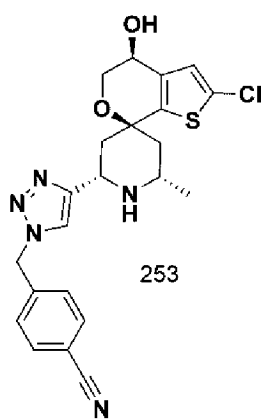


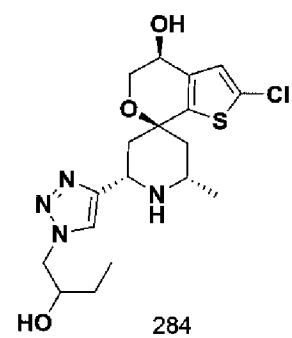
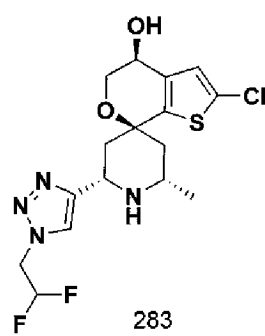
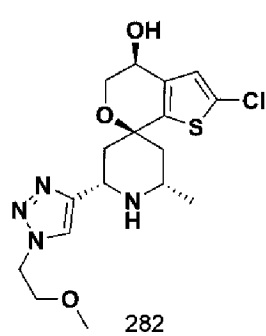
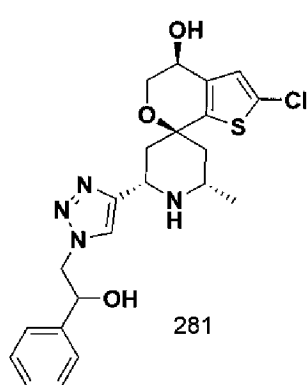
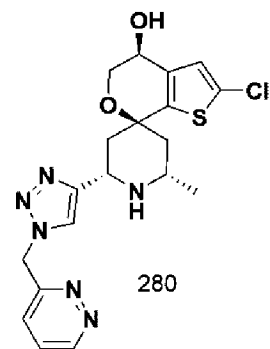
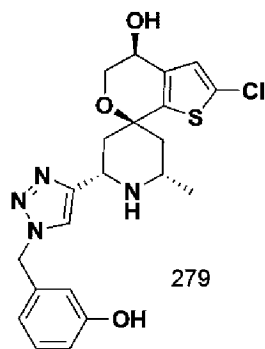
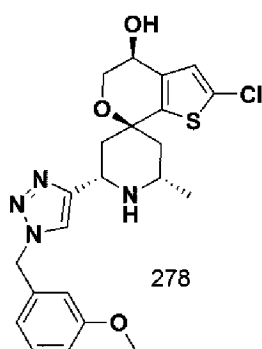
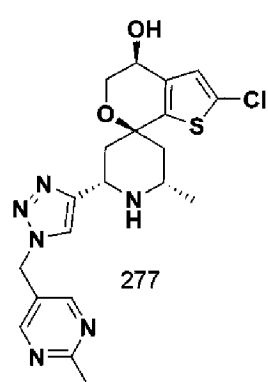
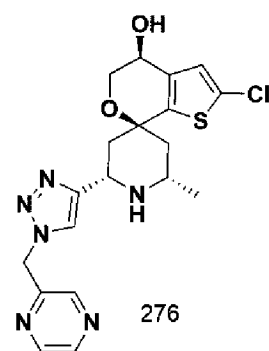
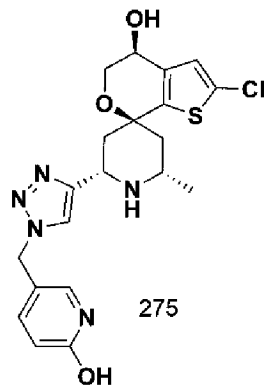
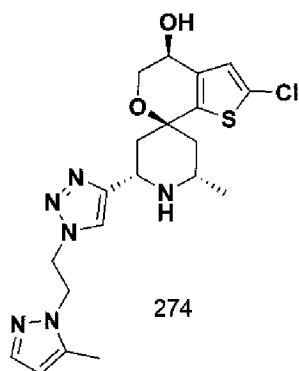
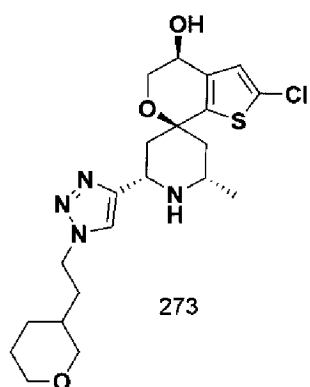
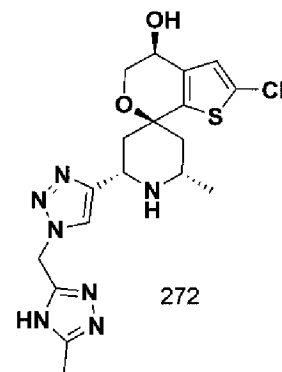
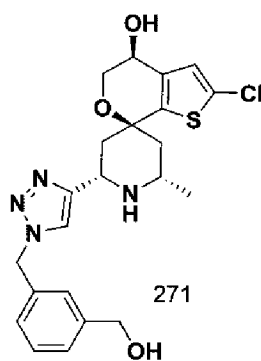
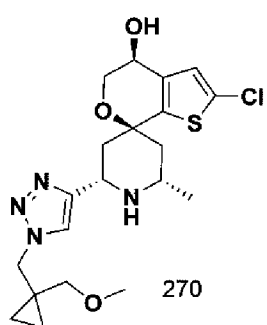
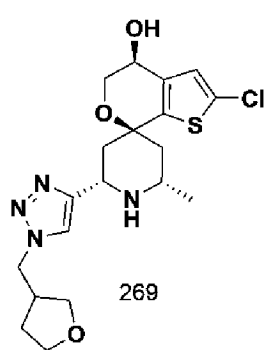


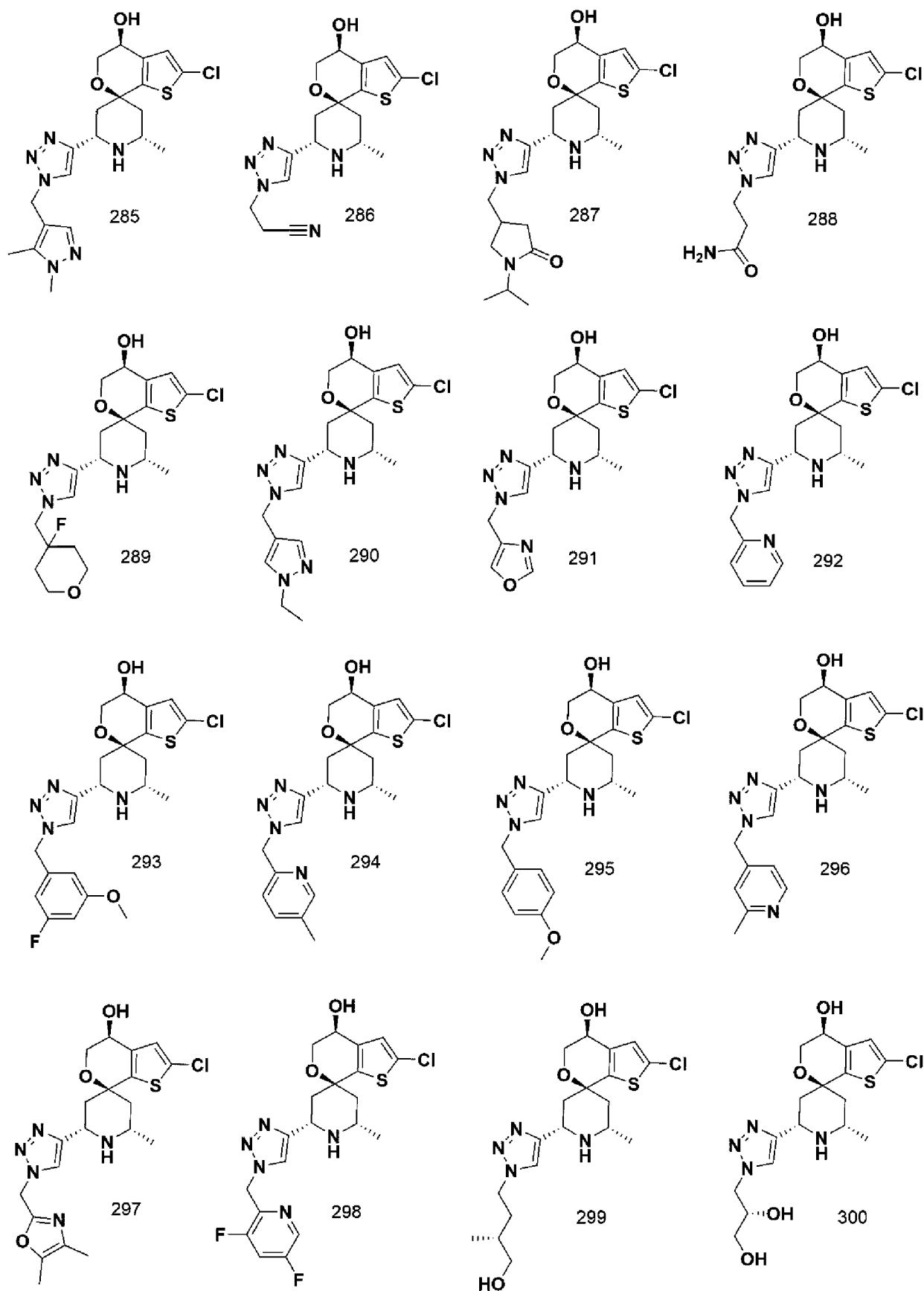


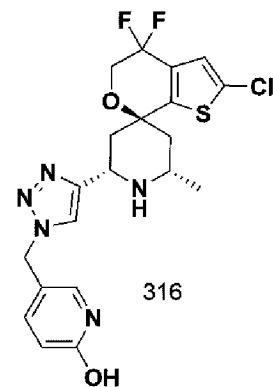
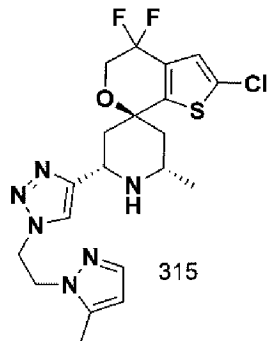
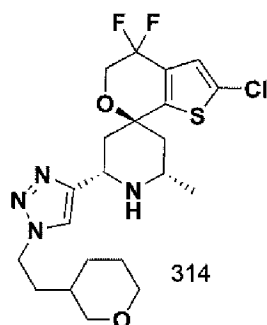
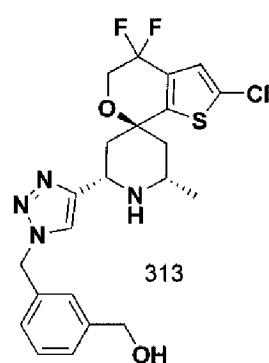
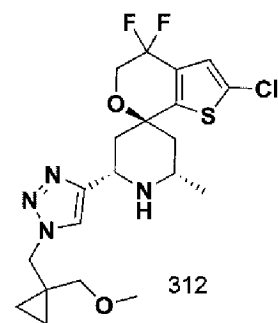
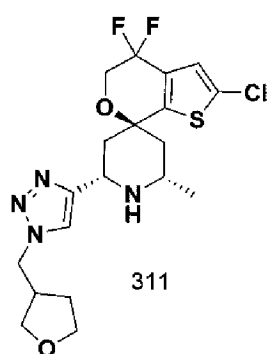
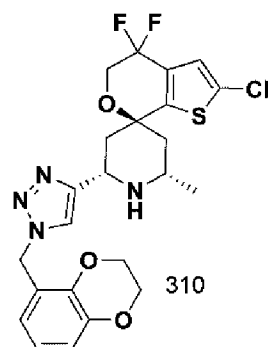
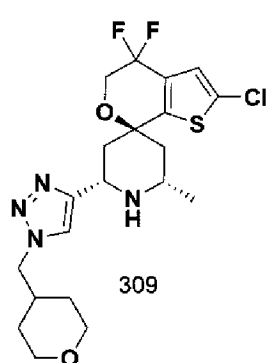
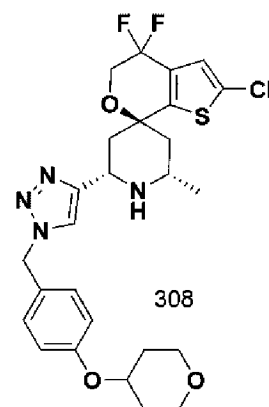
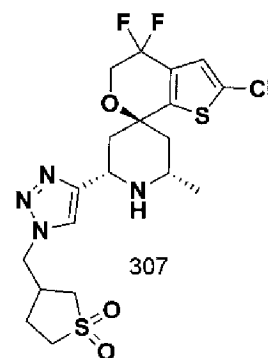
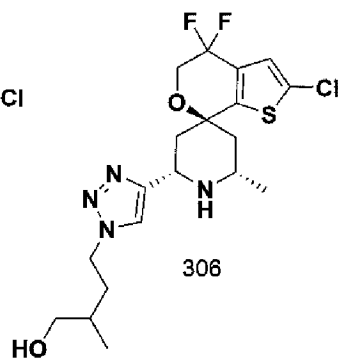
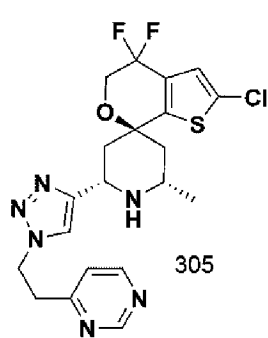
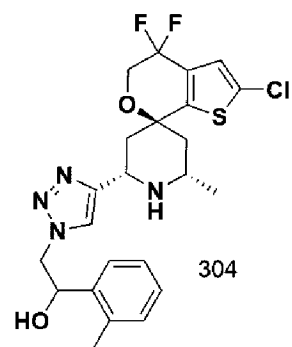
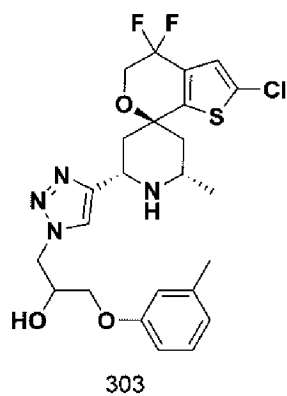
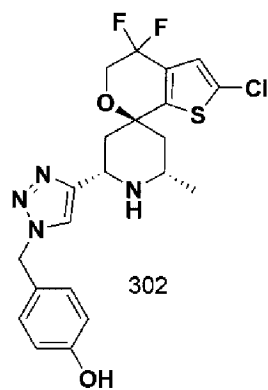
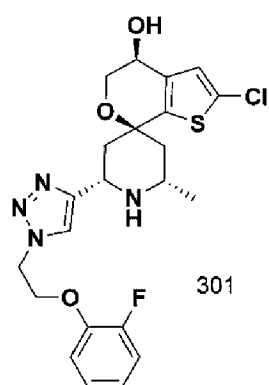


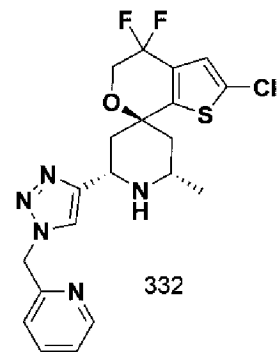
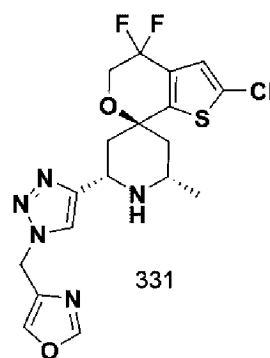
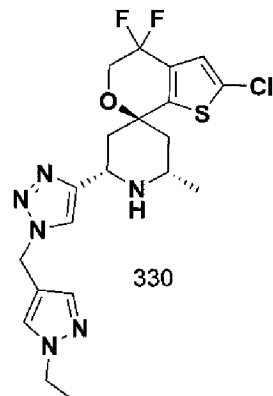
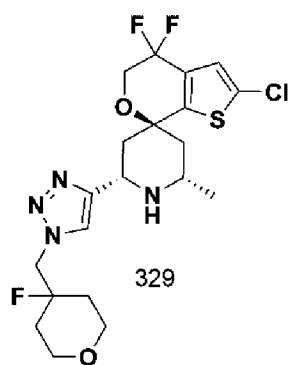
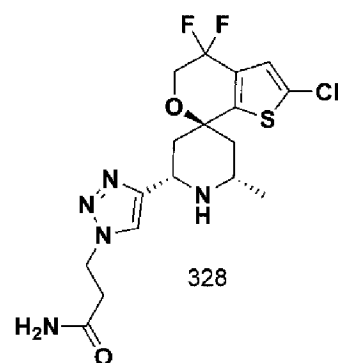
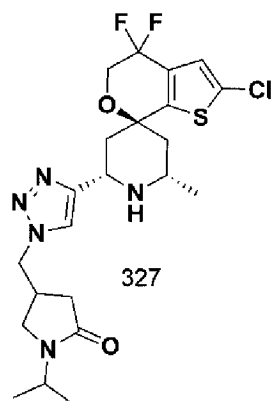
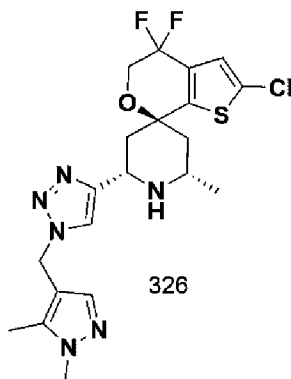
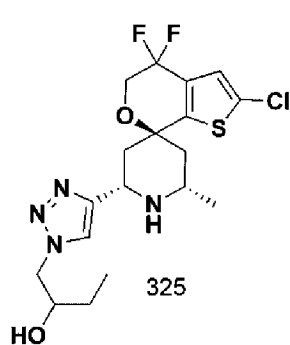
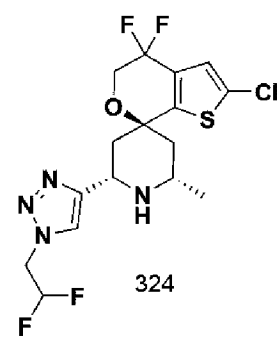
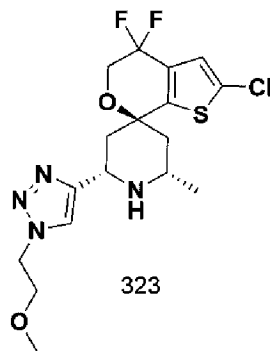
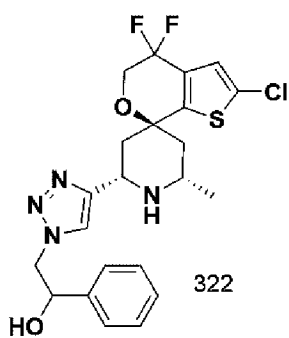
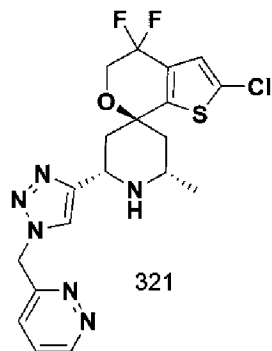
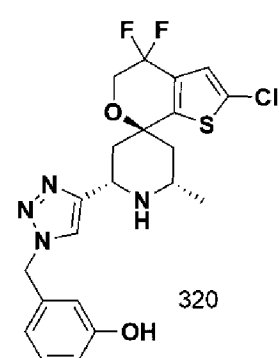
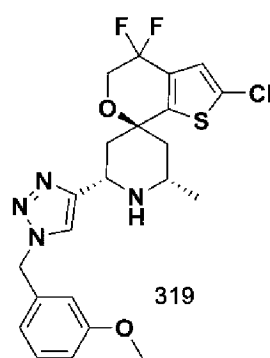
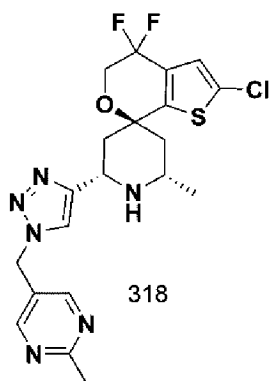
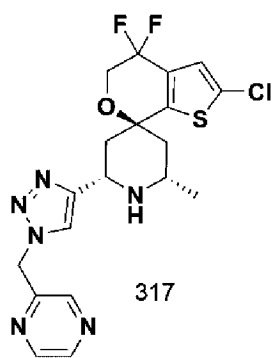


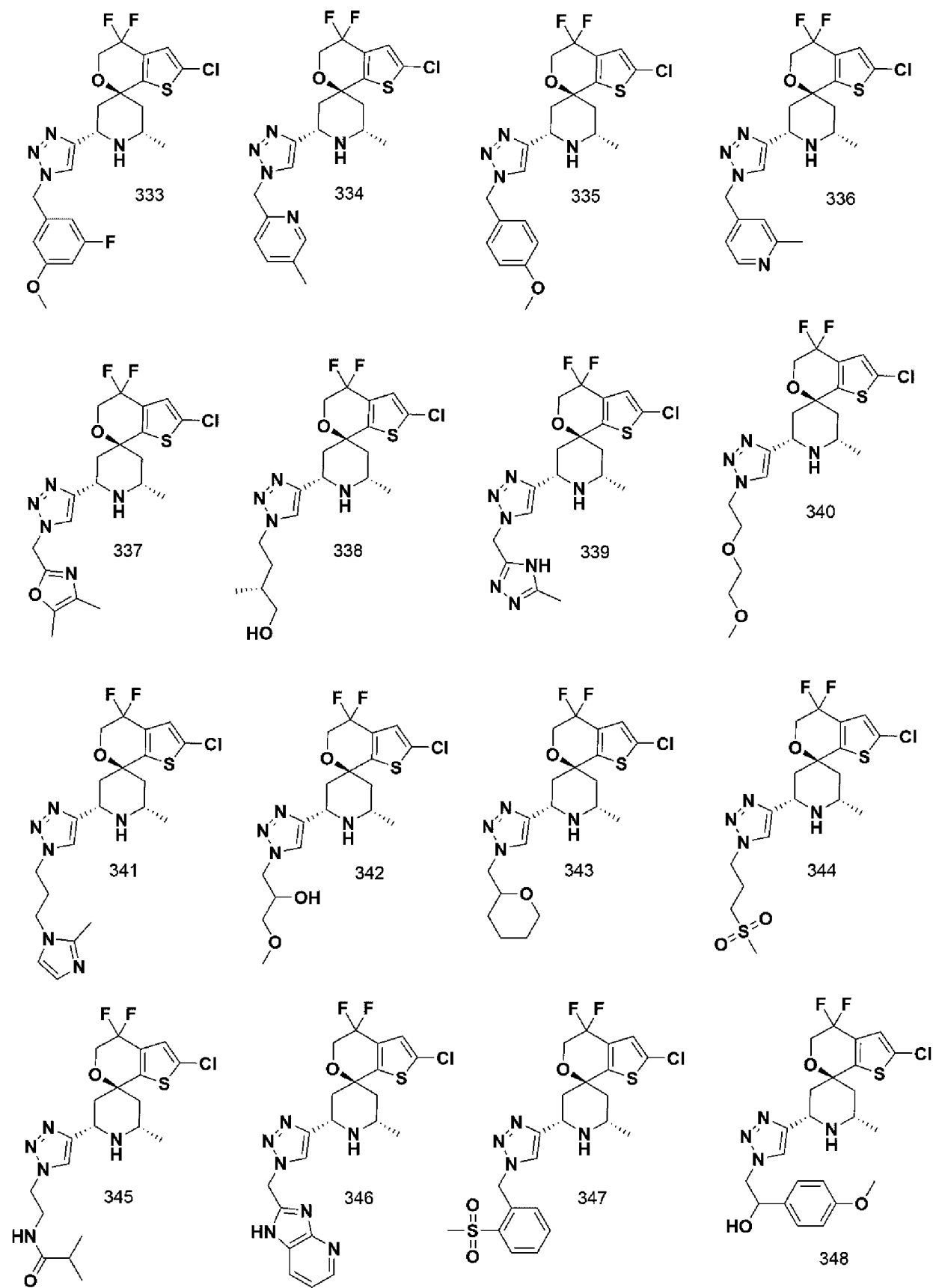


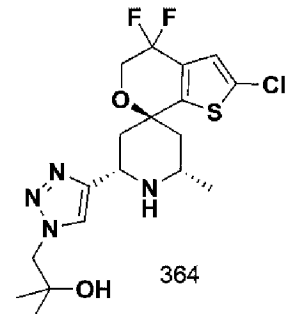
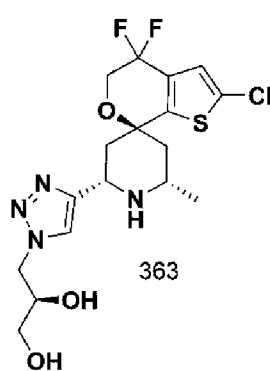
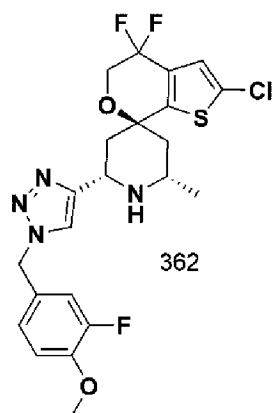
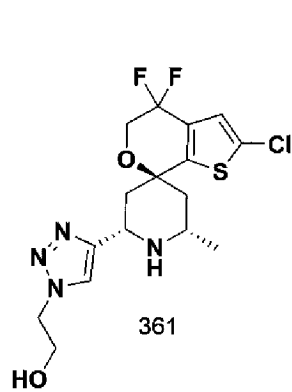
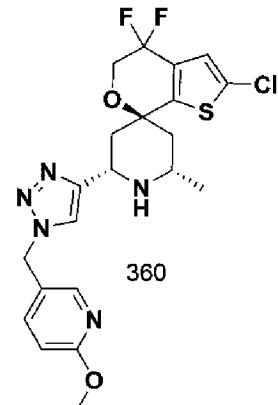
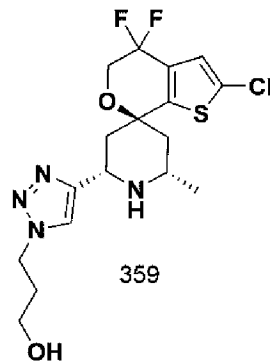
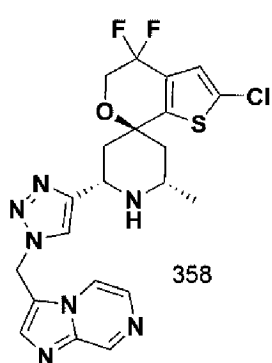
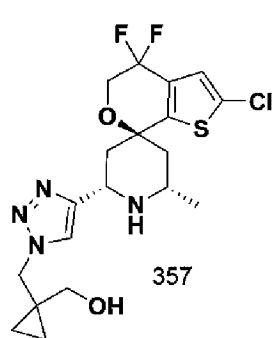
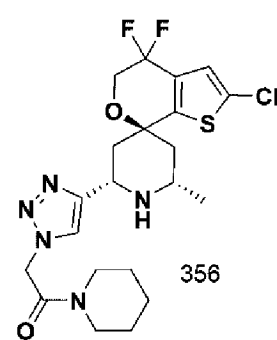
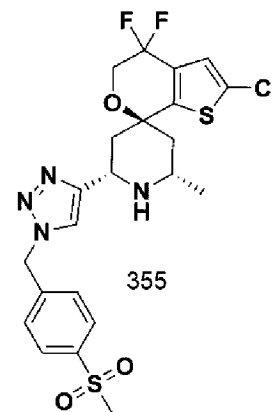
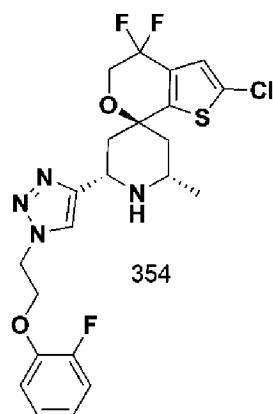
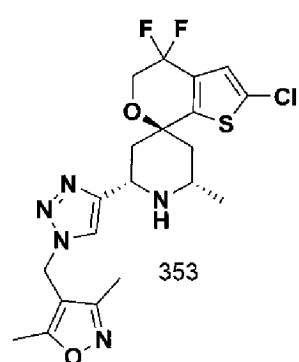
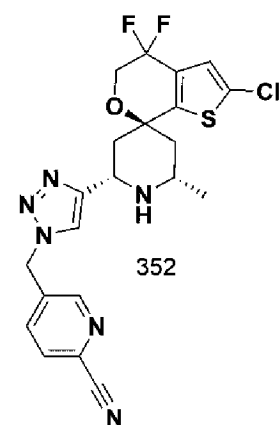
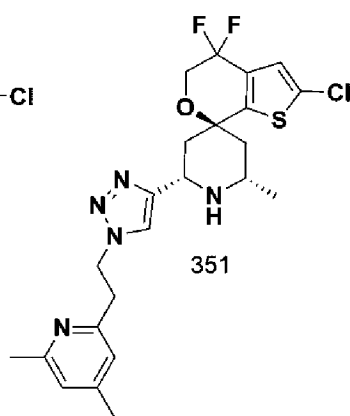
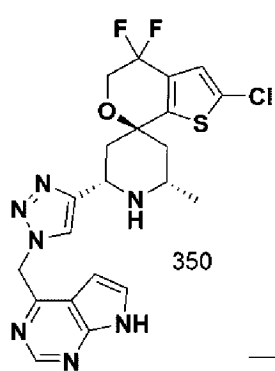
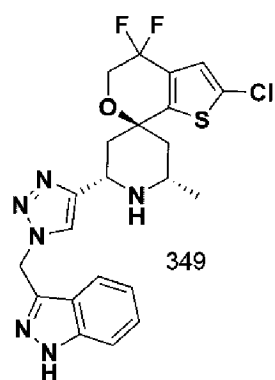


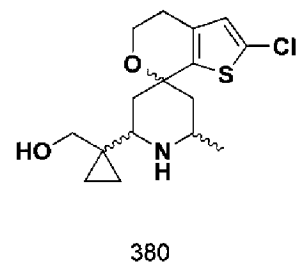
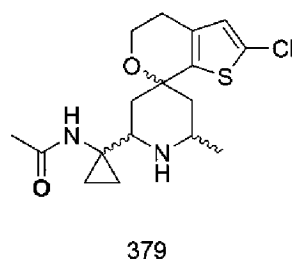
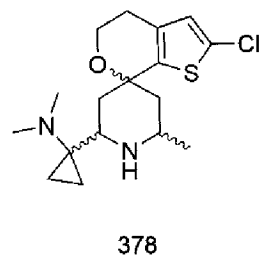
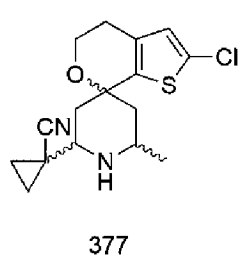
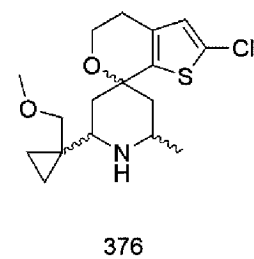
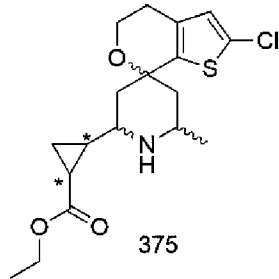
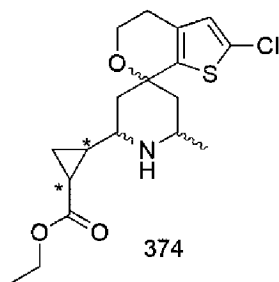
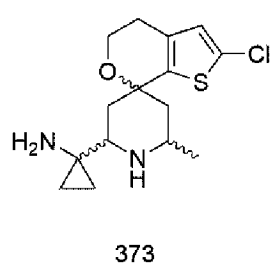
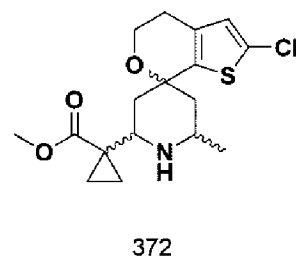
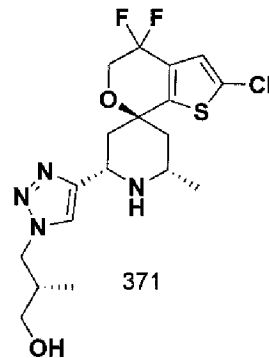
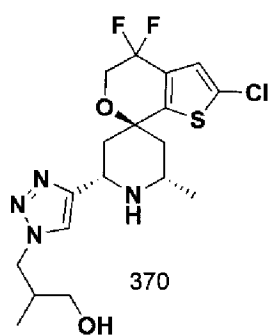
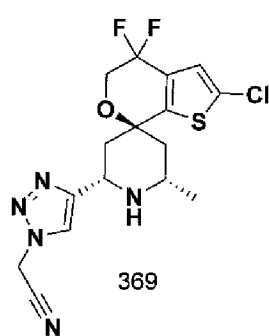
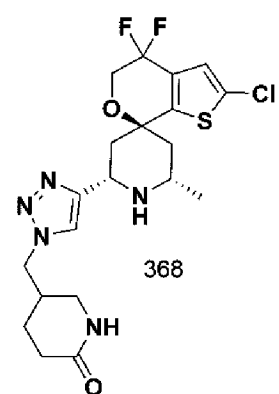
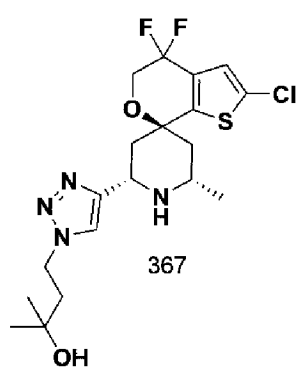
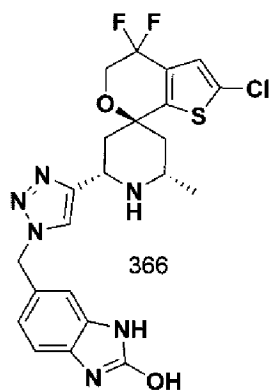
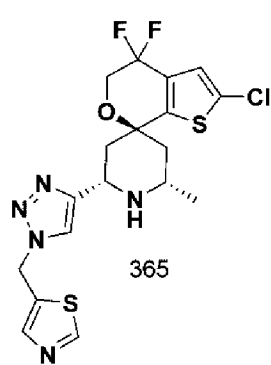


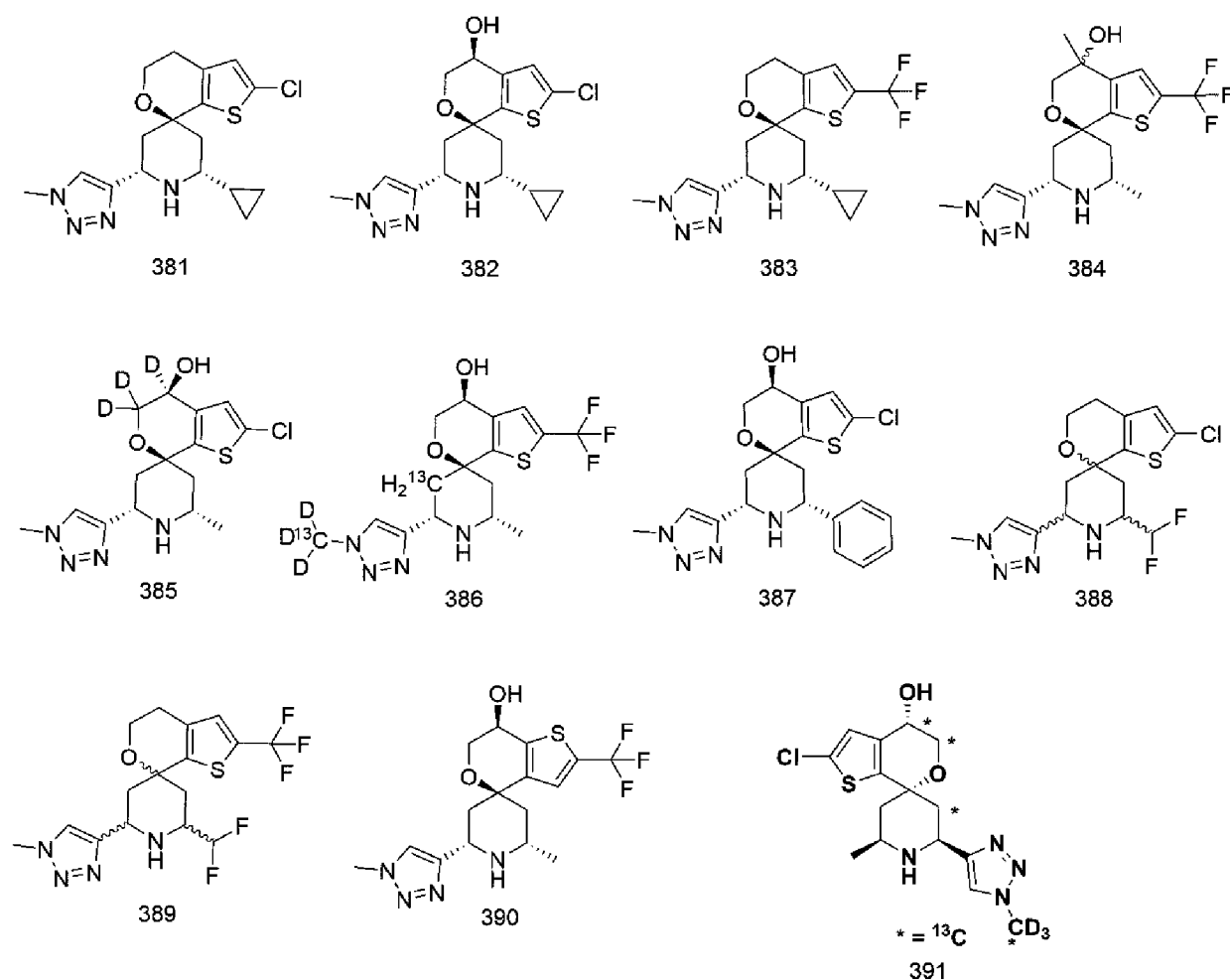












таутомеров указанных соединений, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из приведенных выше соединений.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одну химическую частицу по любому из пп. 1-31 и фармацевтически приемлемый носитель.

33. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной химической частицы по любому из пп. 1-31 или фармацевтической композиции согласно пункту 32.

34. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт по меньшей мере с одной химической частицей по любому из пп. 1-31 или фармацевтической композицией по п. 32.

35. Кремнийсодержащее производное по меньшей мере одной химической частицы по любому из пп. 1-31.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая кремнийсодержащее производное по п. 35.

37. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного по п. 35 или

фармацевтической композиции по п. 36.

38. Борсодержащее производное по меньшей мере одной химической частицы по любому из пп. 1-31.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая борсодержащее производное по п. 38.

40. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, борсодержащего производного по п. 38 или фармацевтической композиции по п. 39.

41. Фосфорсодержащее производное по меньшей мере одной химической частицы по любому из пп. 1-31.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая фосфорсодержащее производное по п. 41.

43. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фосфорсодержащего производного по п. 41 или фармацевтической композиции по п. 42.

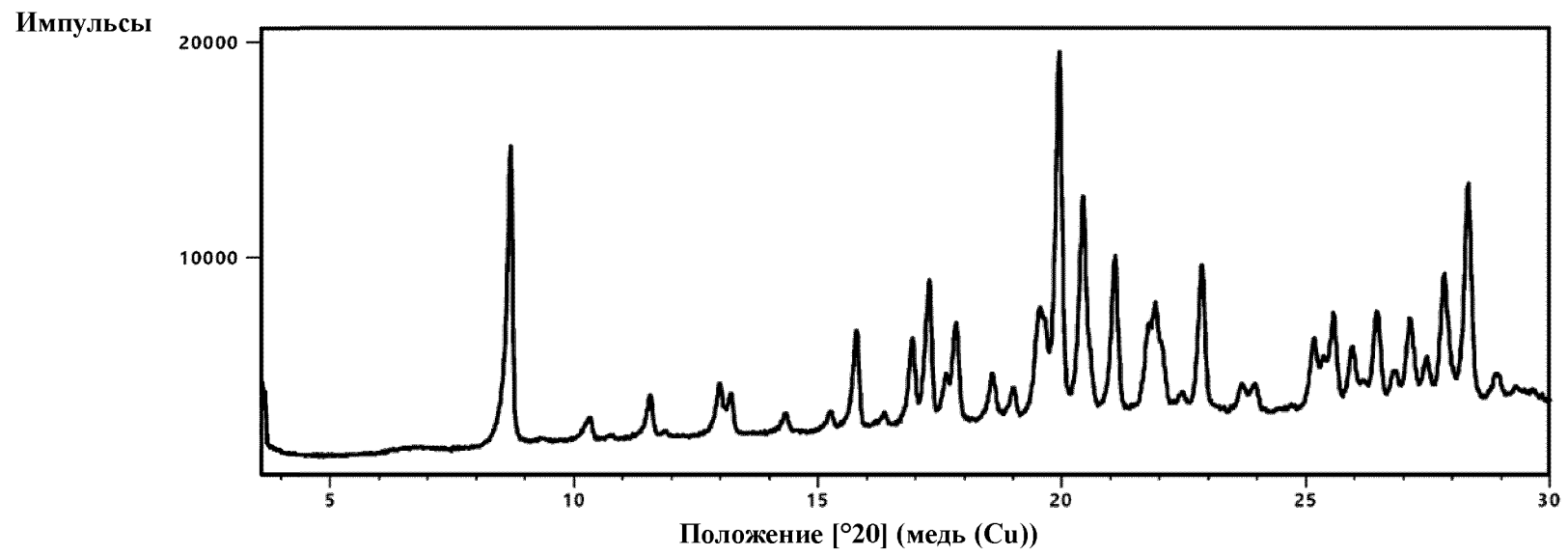
44. Способ лечения заболевания, опосредованного APO1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одной химической частицы по любому из пп. 1-31 или фармацевтической композиции согласно пункту 32.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак.

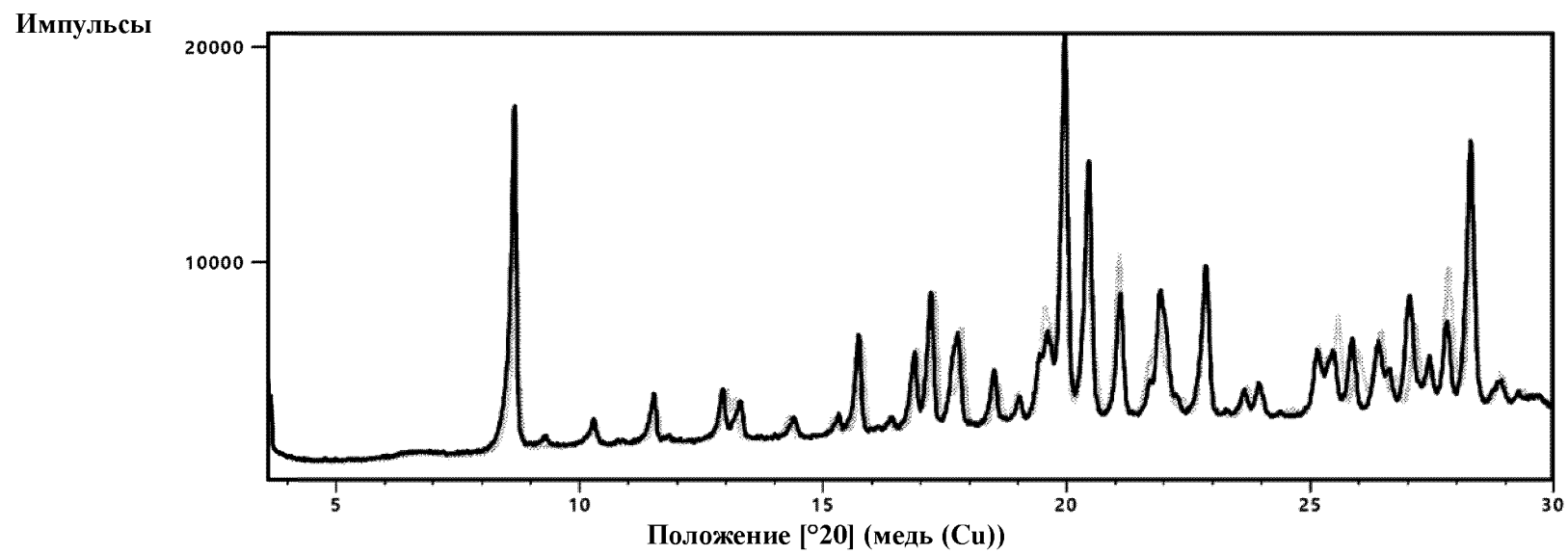
46. Способ по п. 44 или п. 45, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой рак поджелудочной железы.

47. Способ по п. 44, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APO1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APO1.

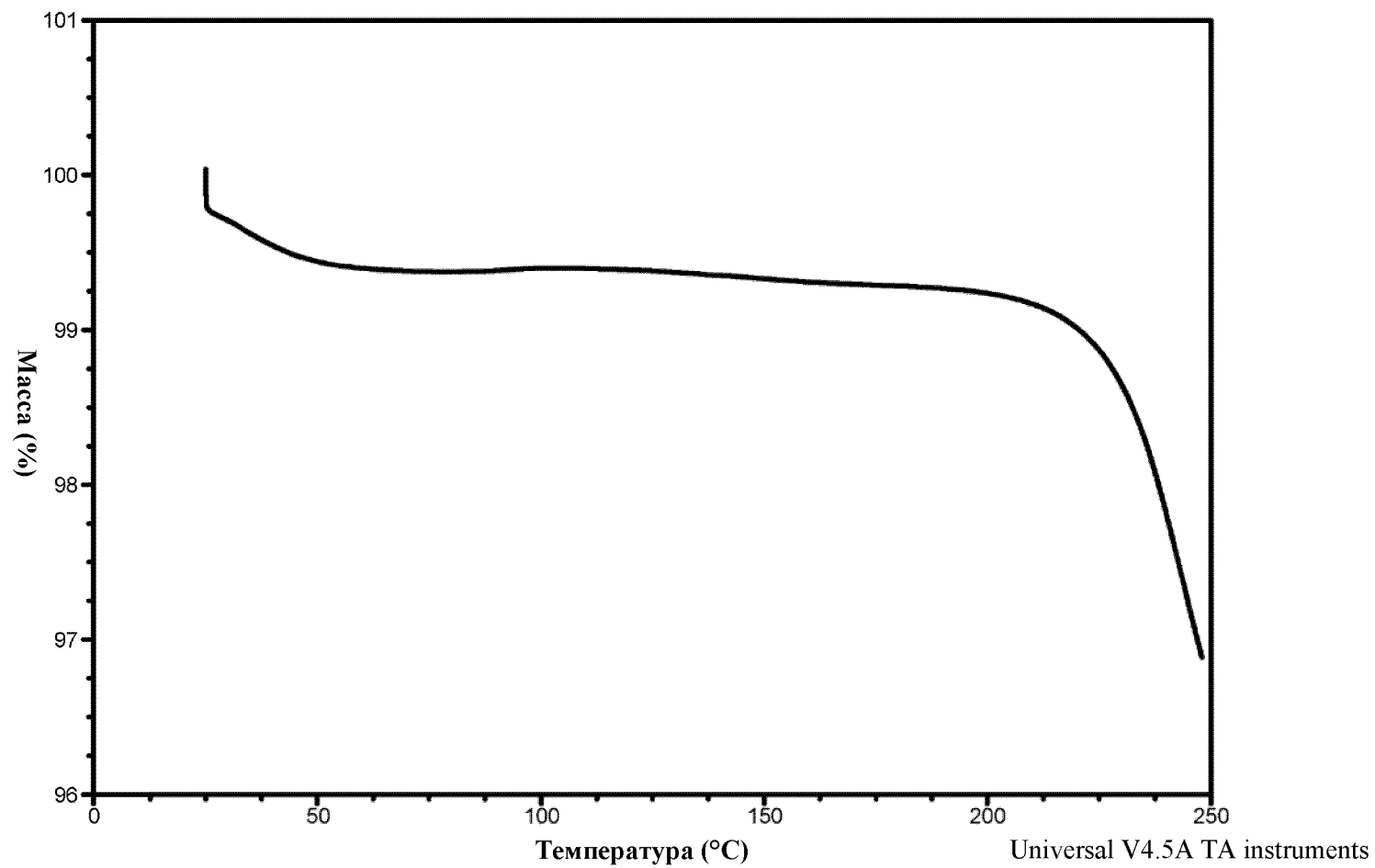
По доверенности



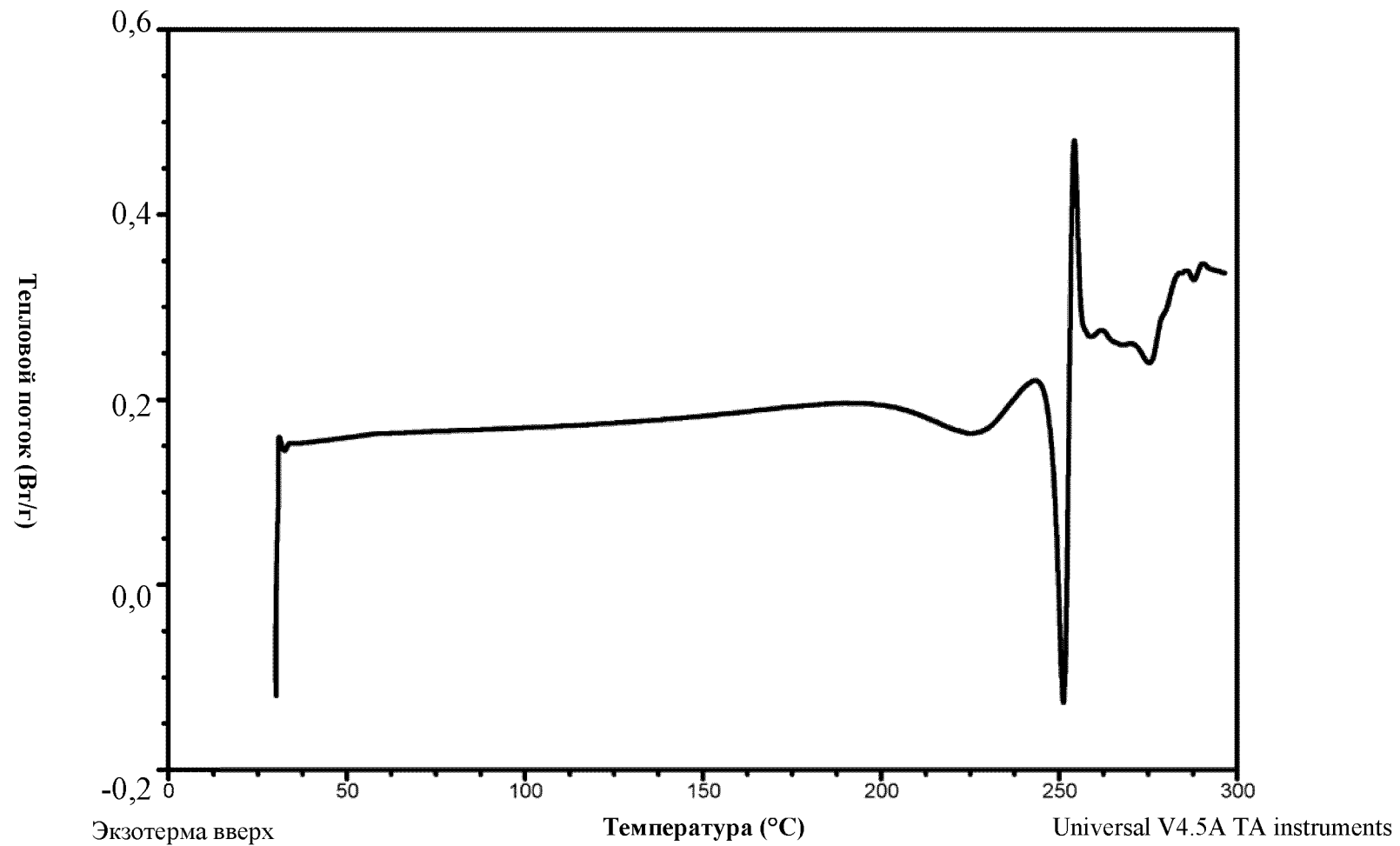
Фиг. 1



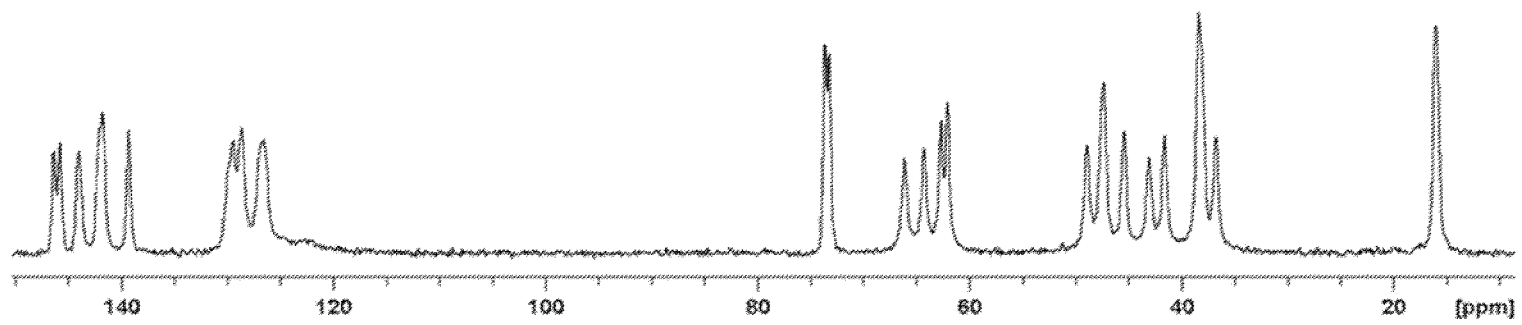
Фиг. 2



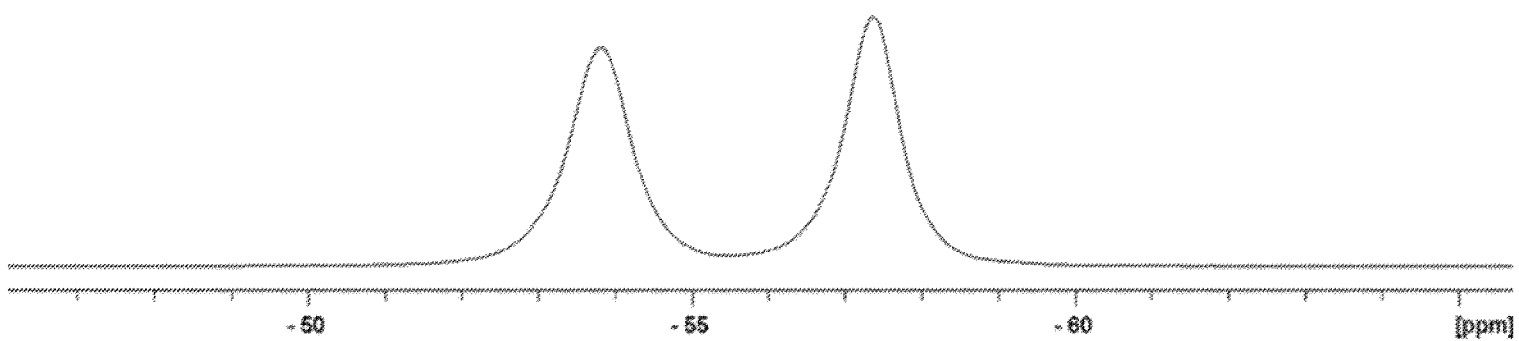
Фиг. 3



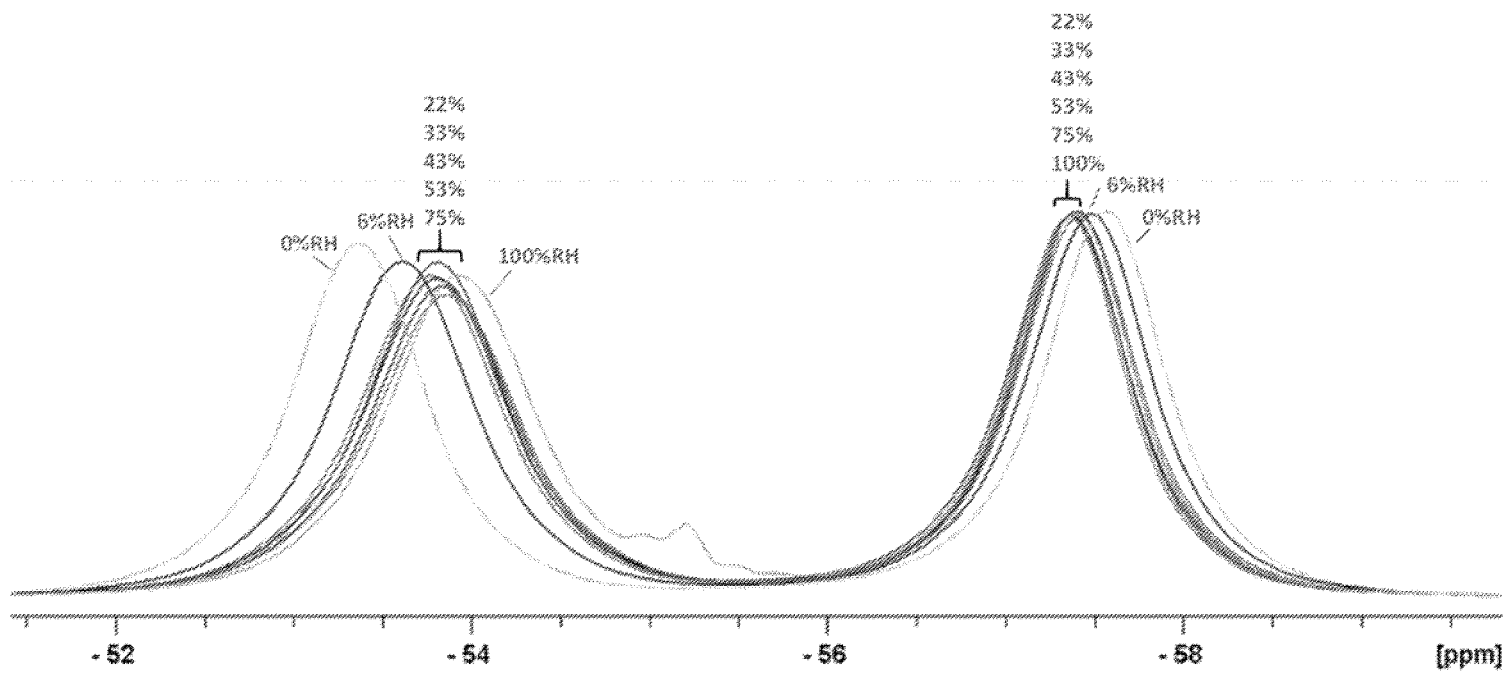
Фиг. 4



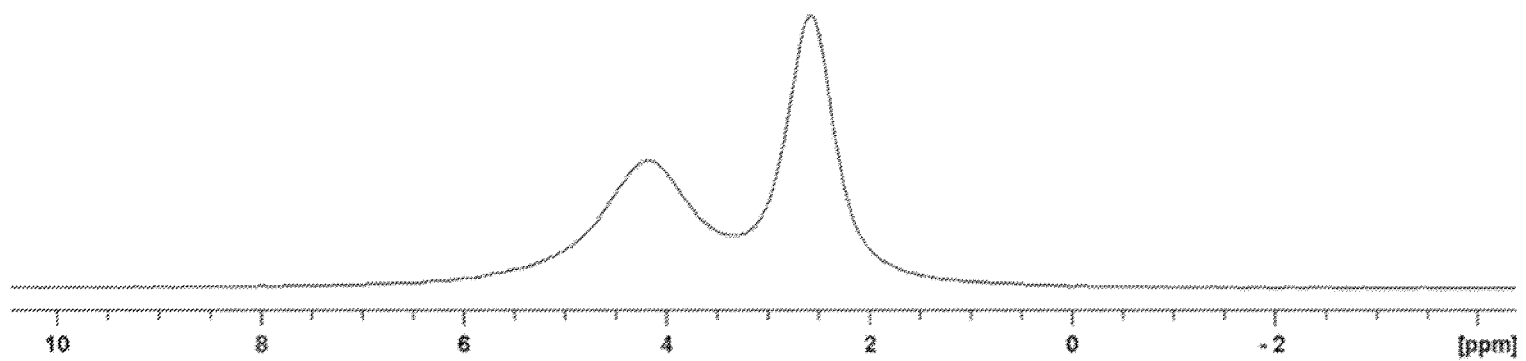
Фиг. 5



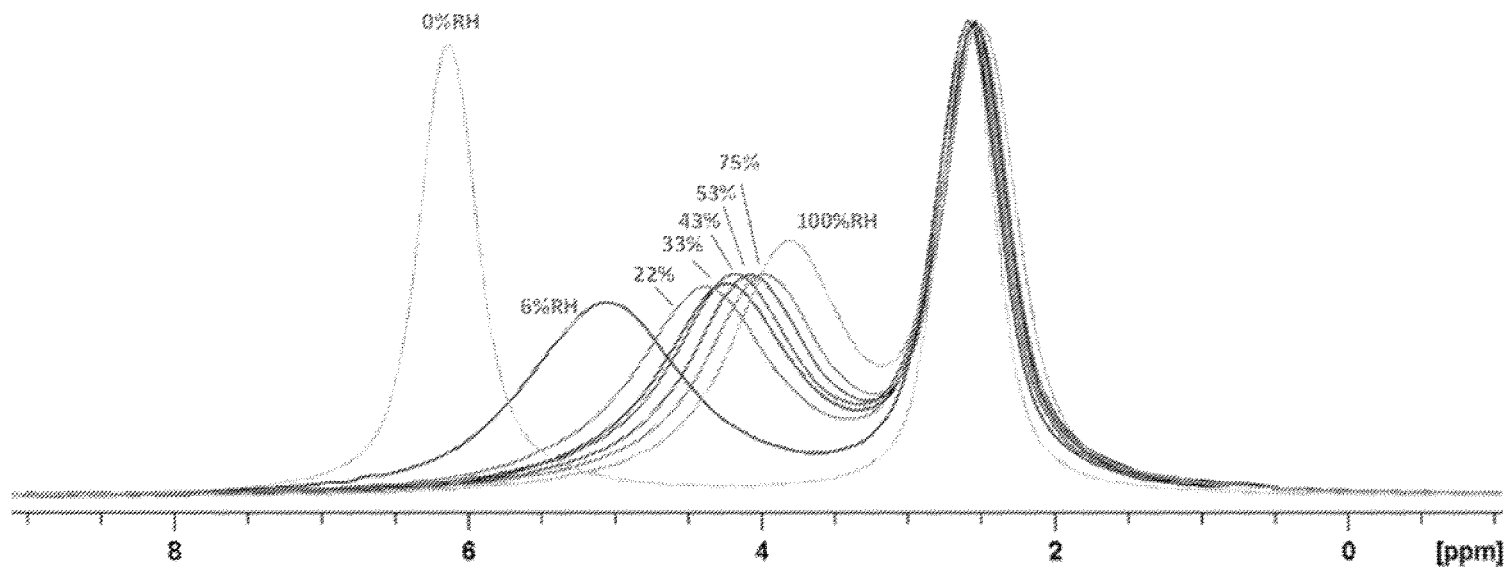
Фиг. 6



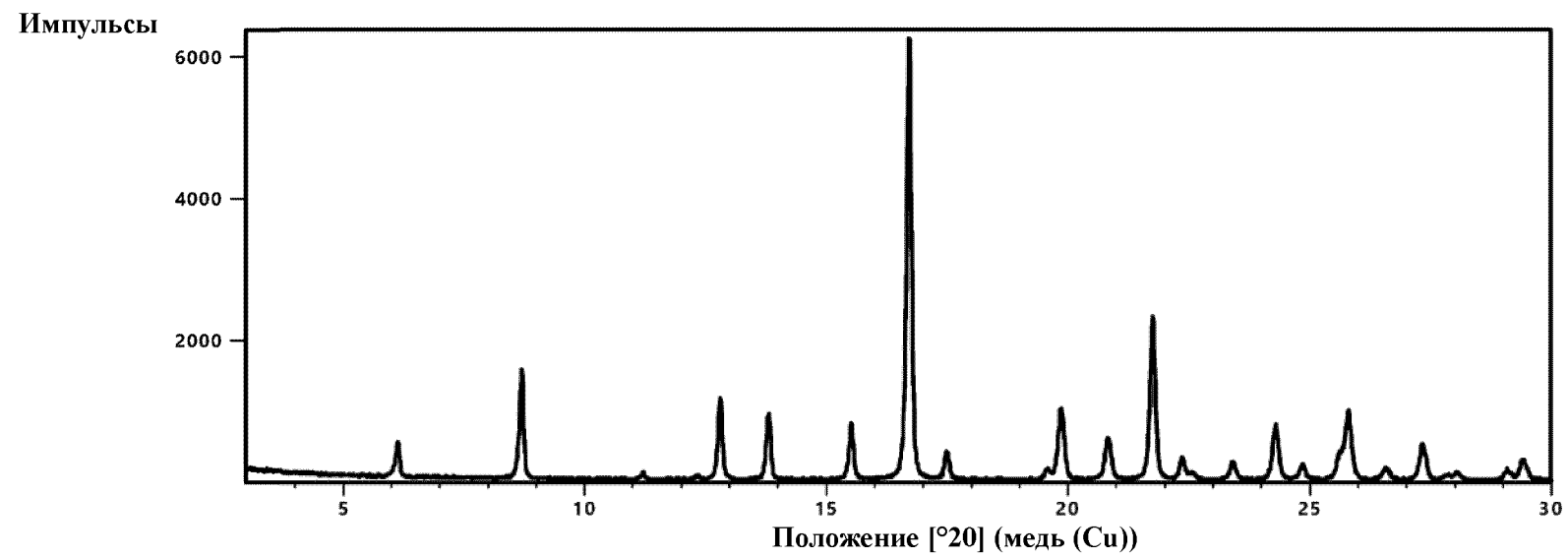
Фиг. 7



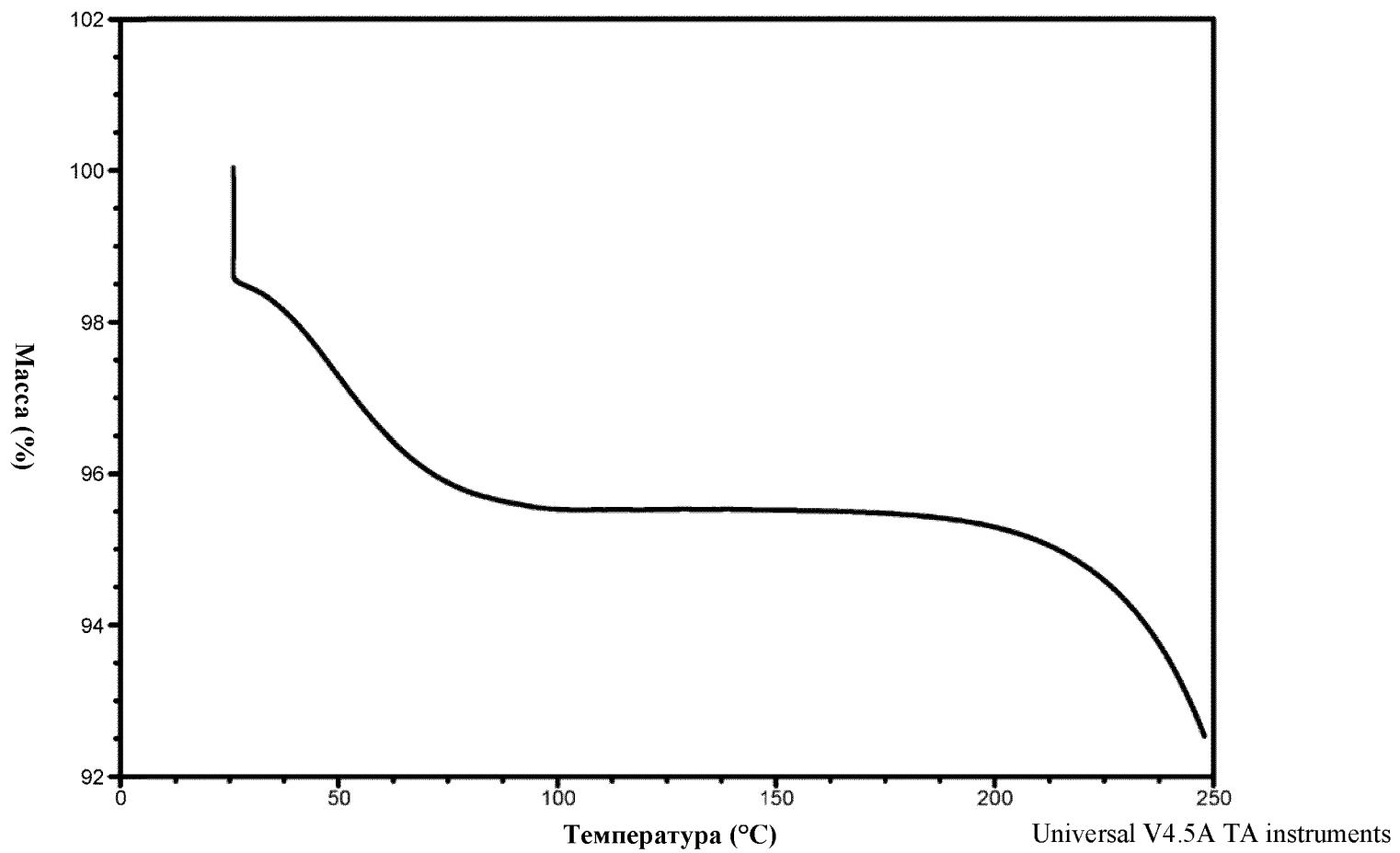
Фиг. 8



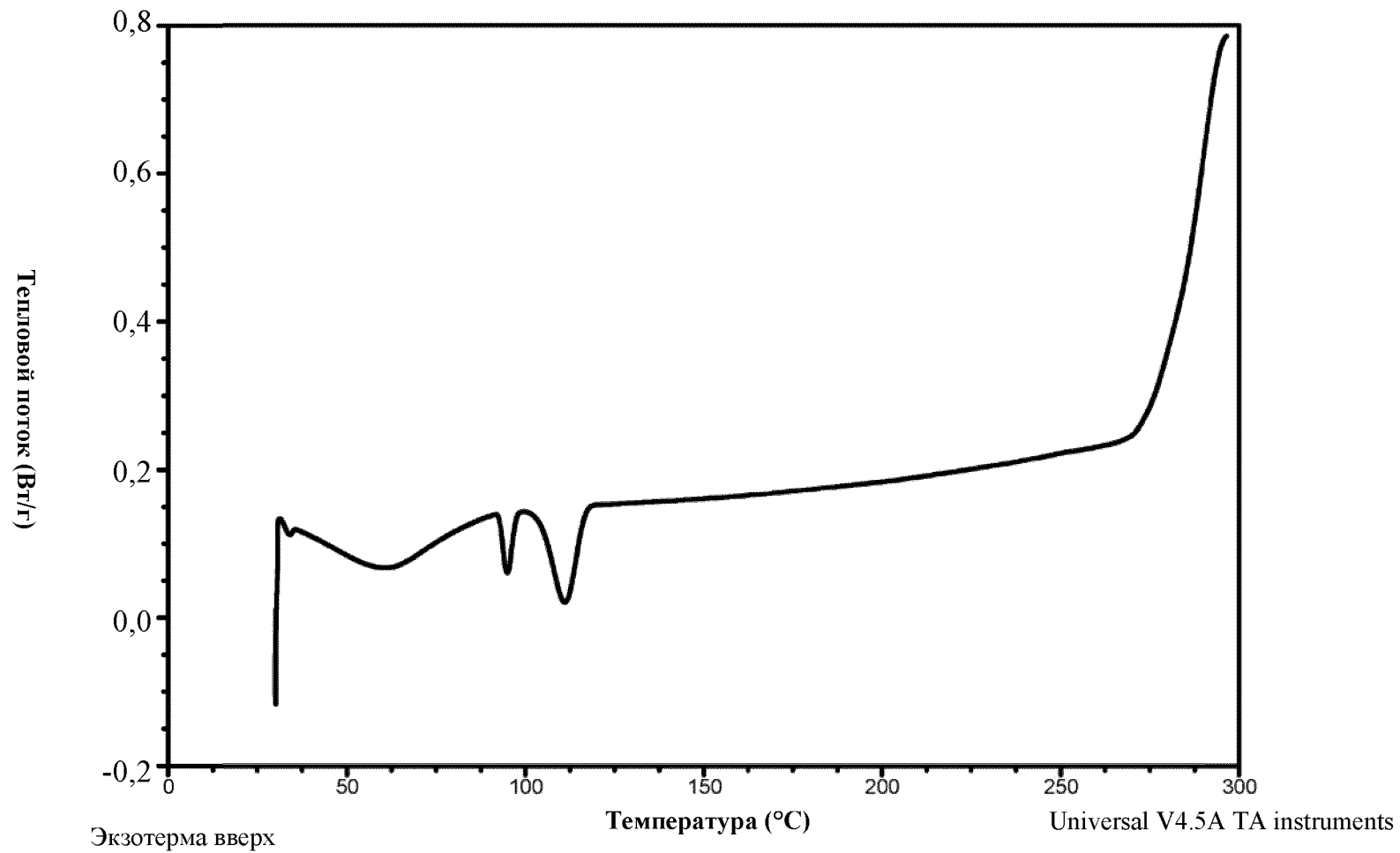
Фиг. 9



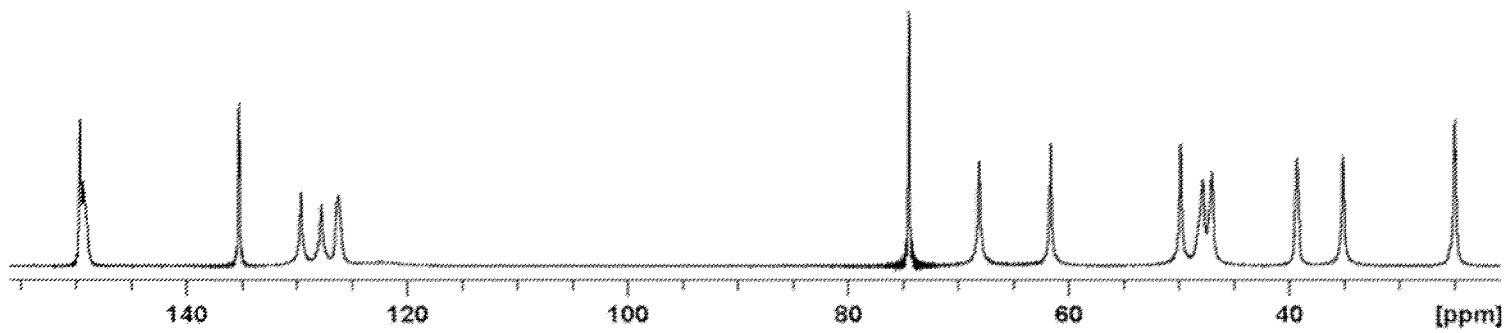
Фиг. 10



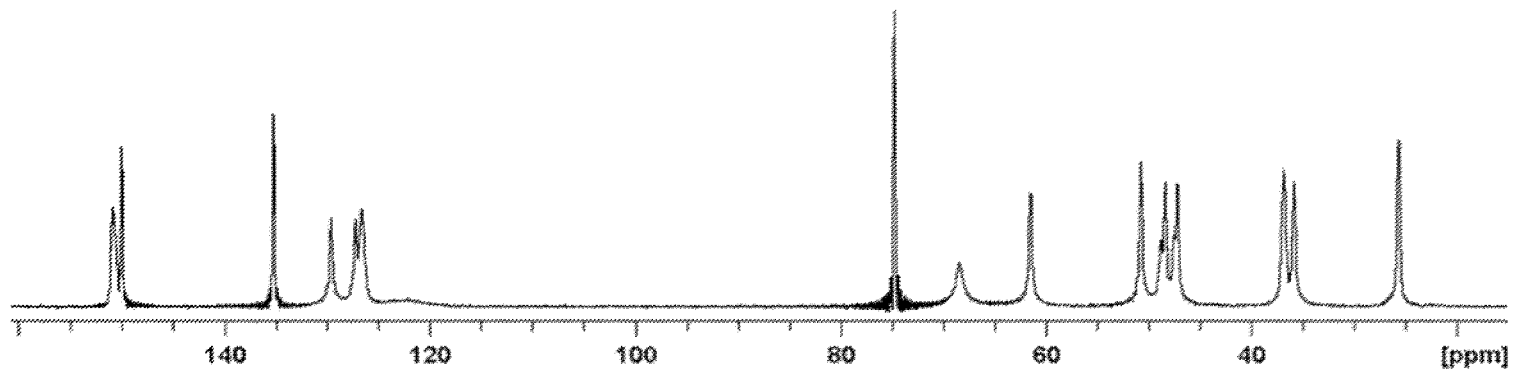
Фиг. 11



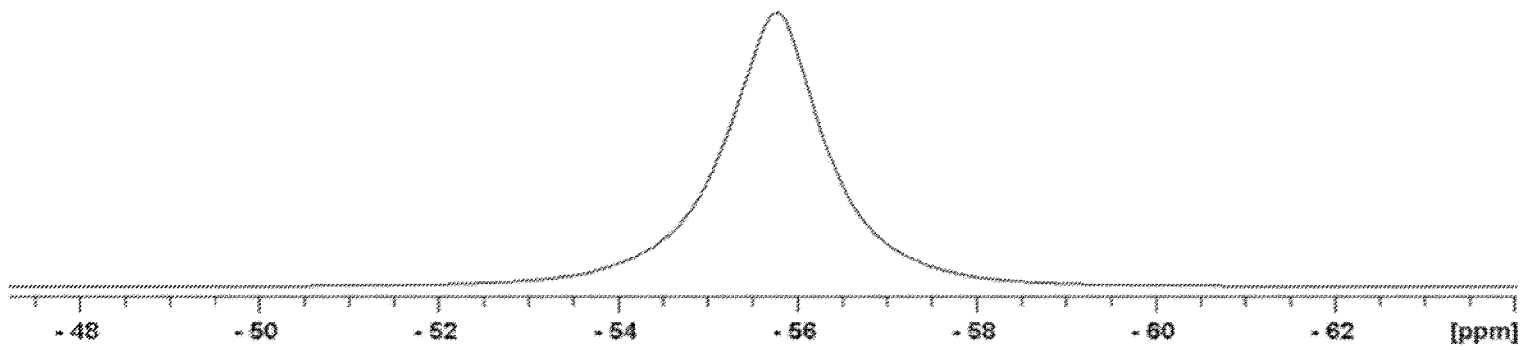
Фиг. 12



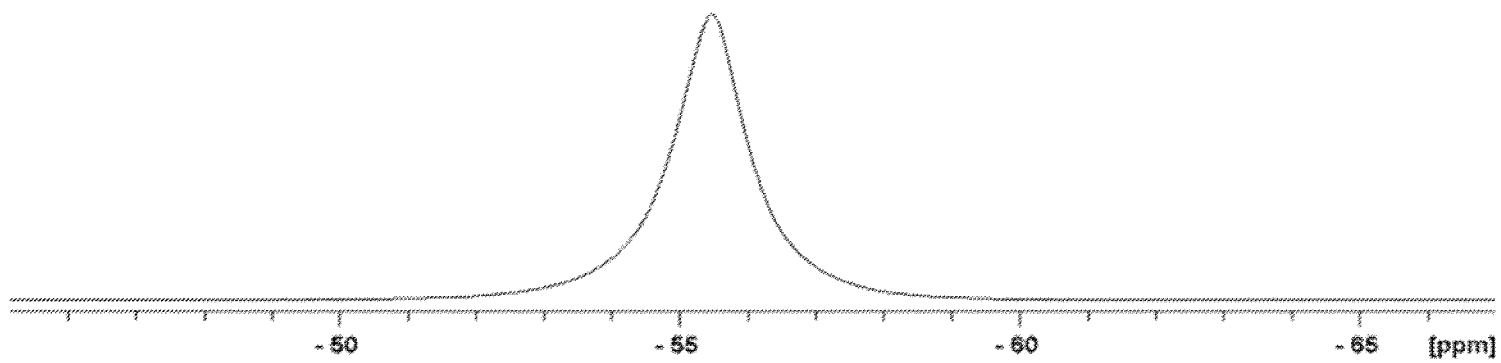
Фиг. 13



Фиг. 14

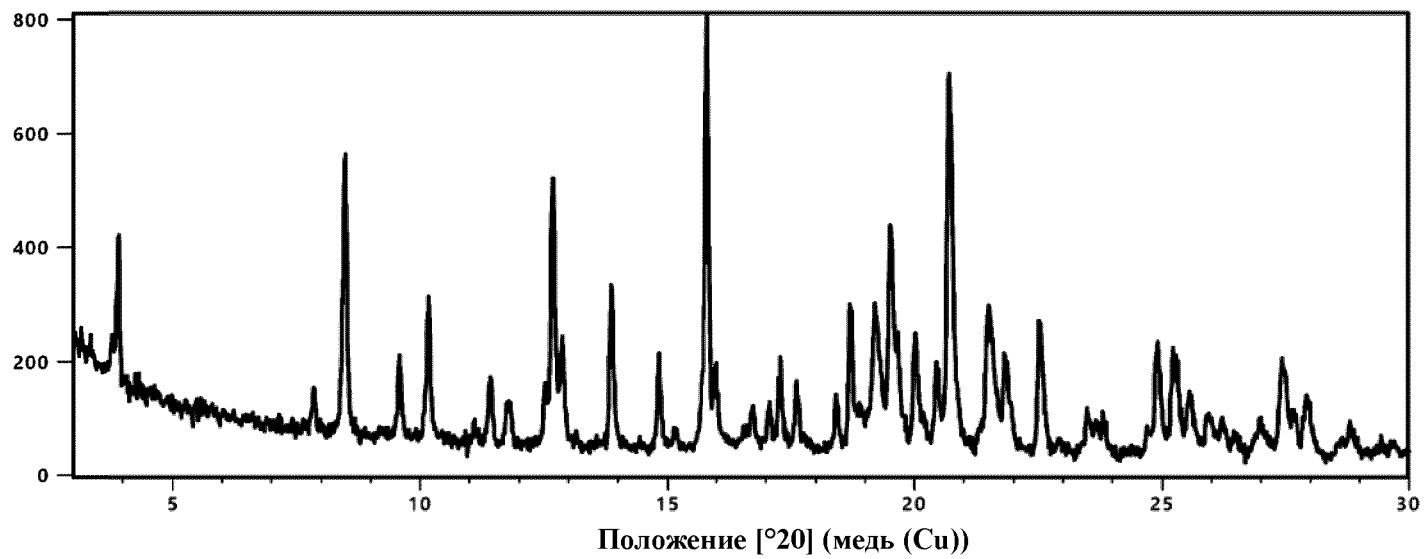


Фиг. 15

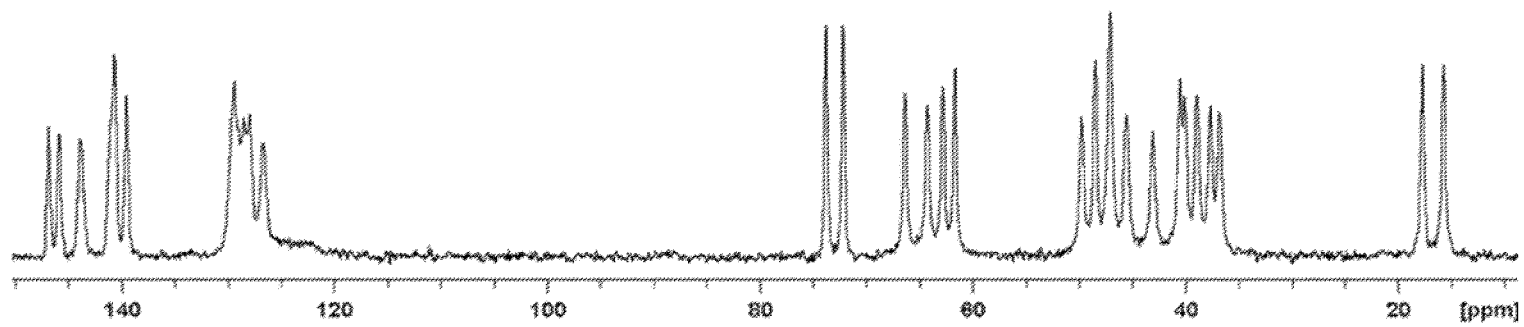


Фиг. 16

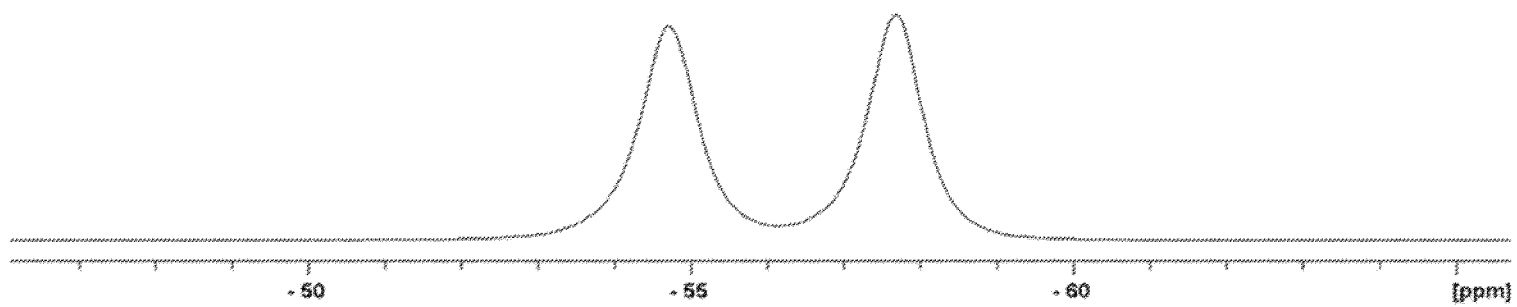
Импульсы



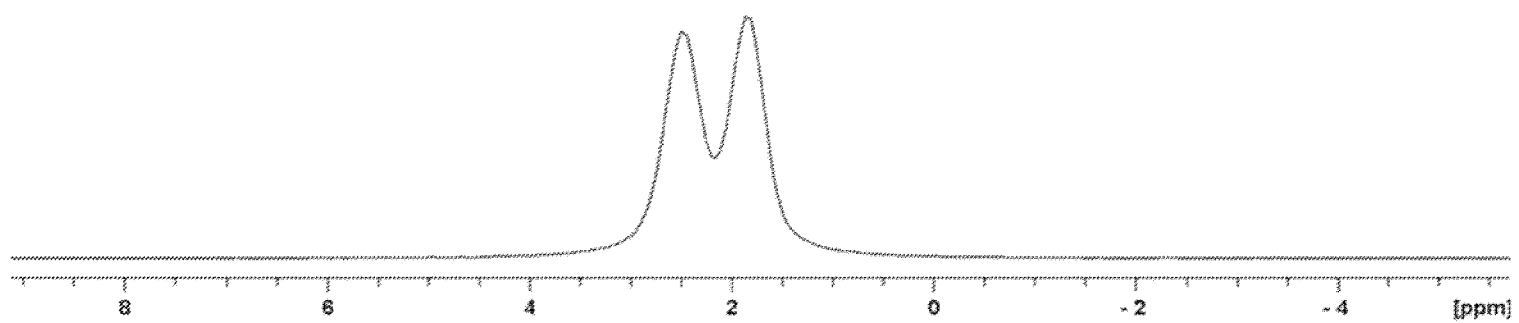
Фиг. 17



Фиг. 18

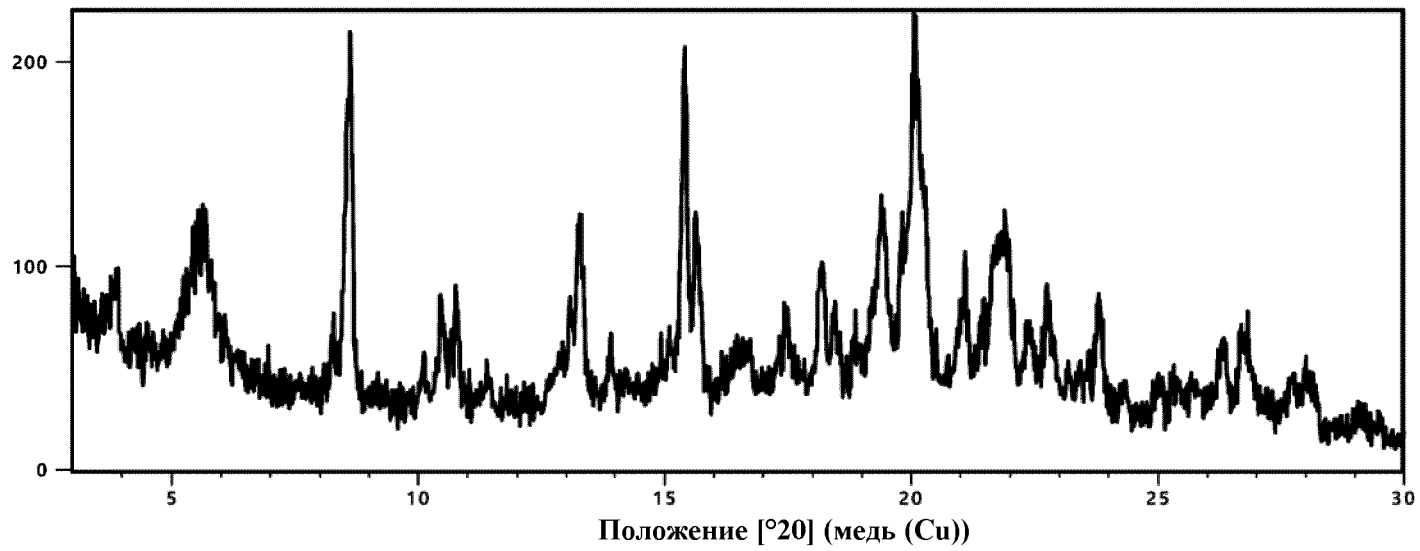


Фиг. 19

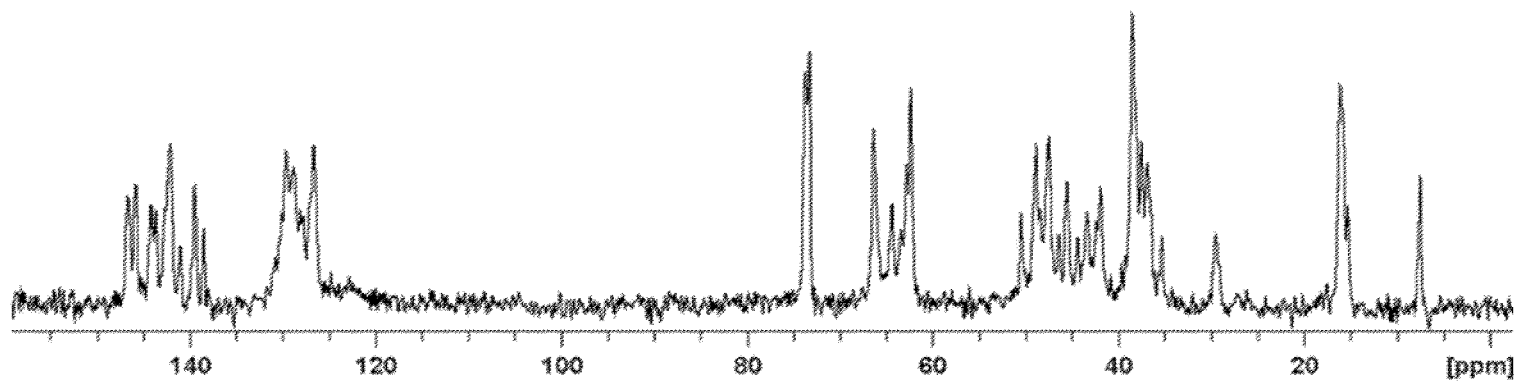


Фиг. 20

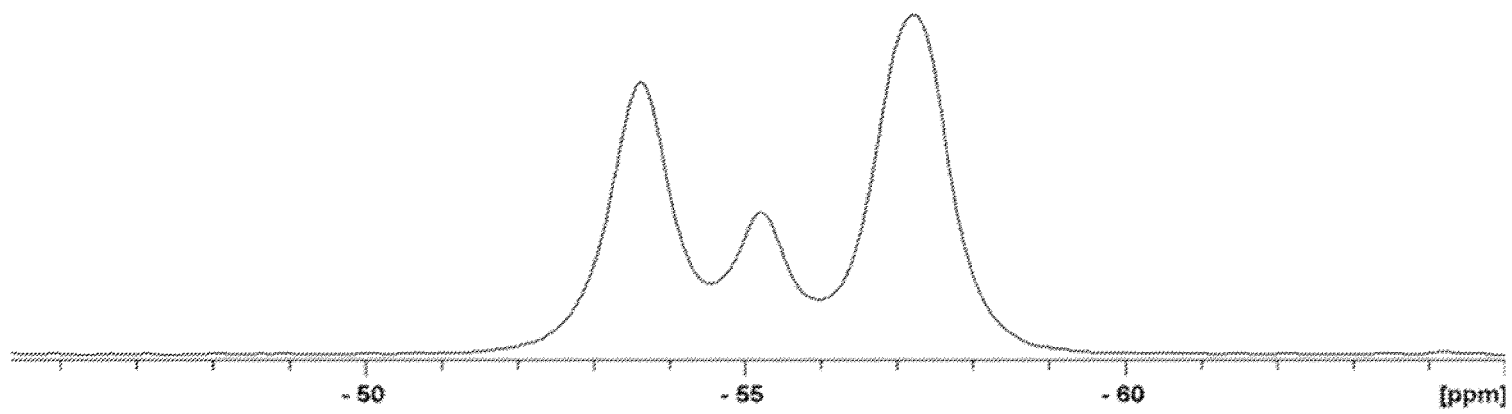
Импульсы



Фиг. 21

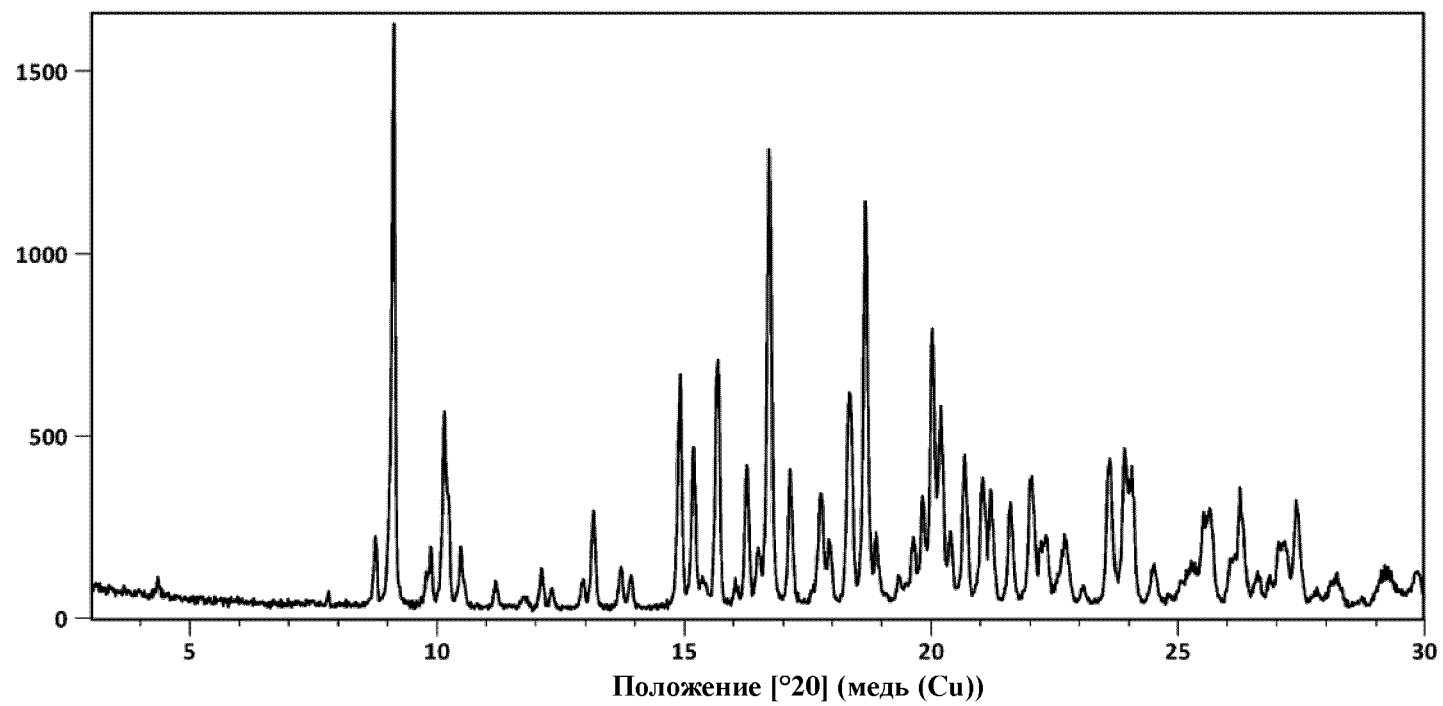


Фиг. 22

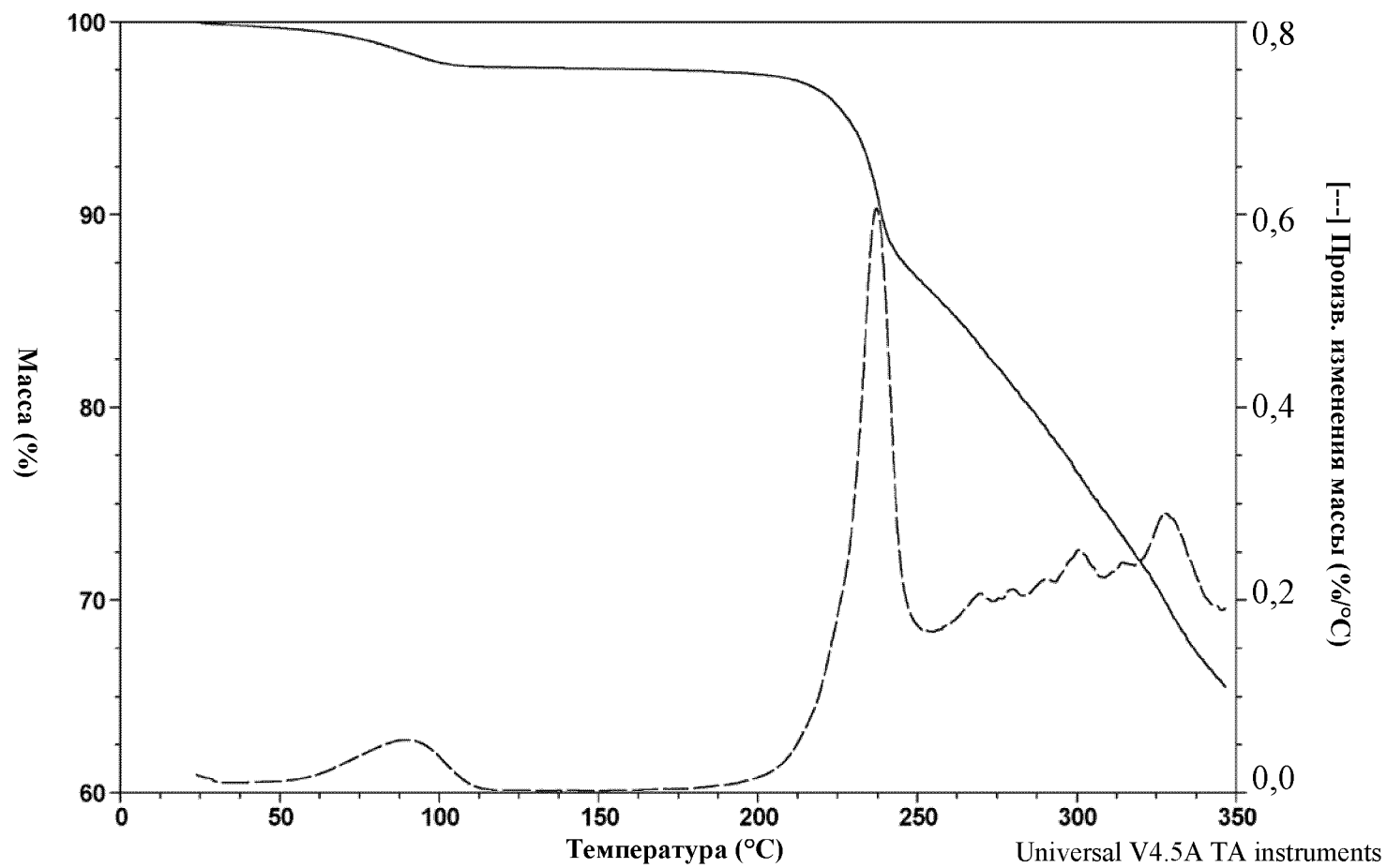


Фиг. 23

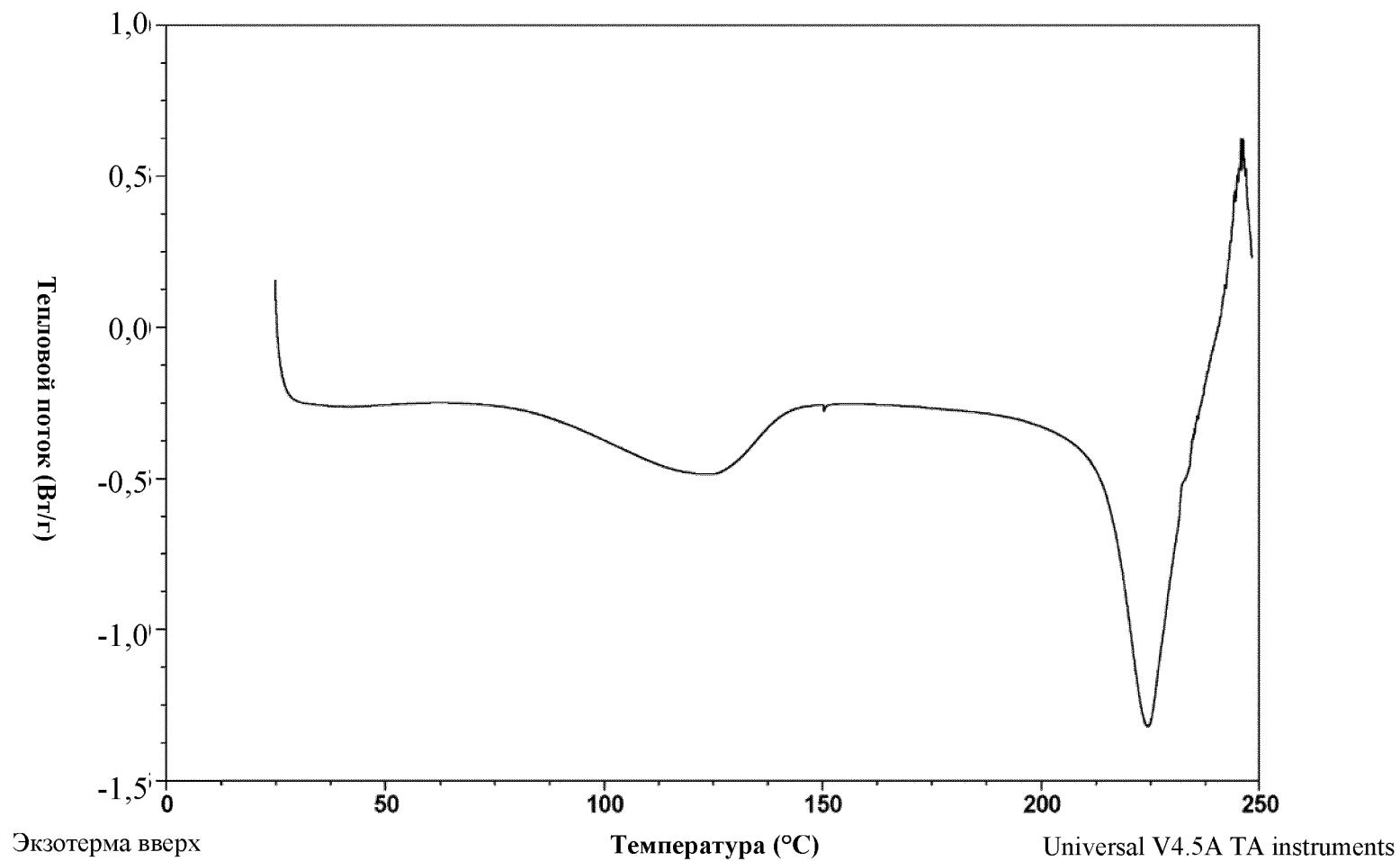
Импульсы



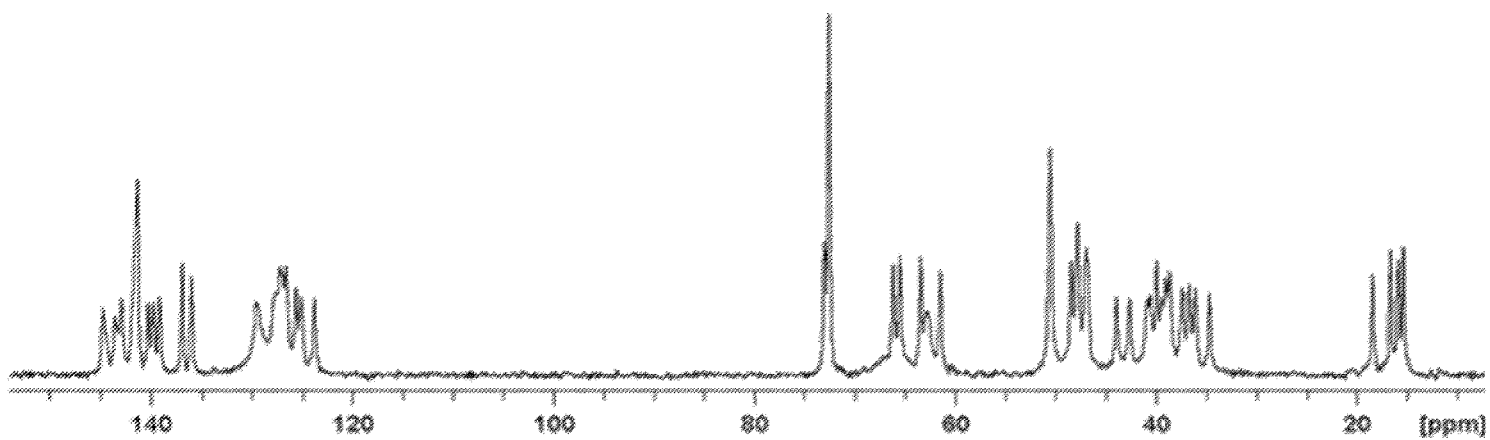
Фиг. 24



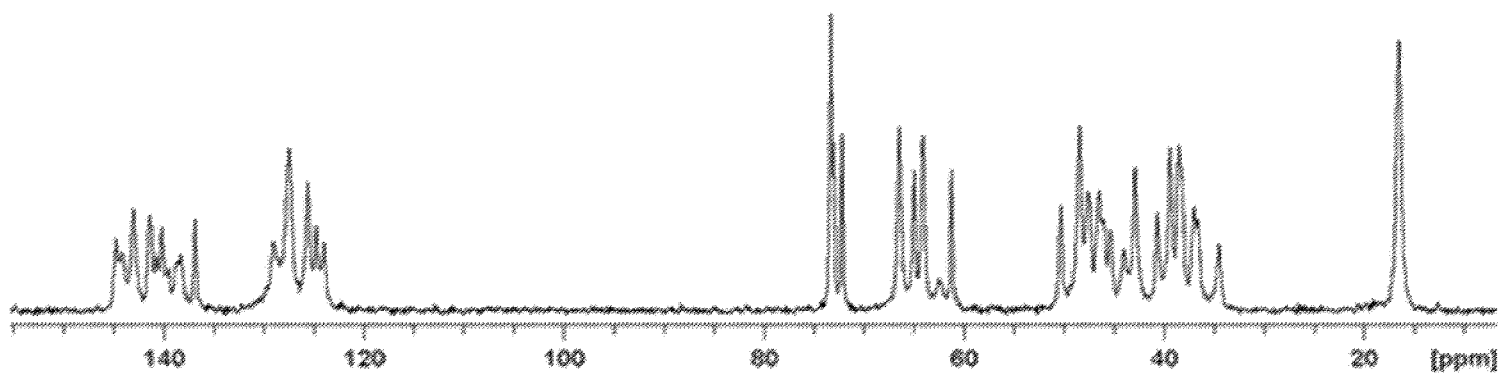
Фиг. 25



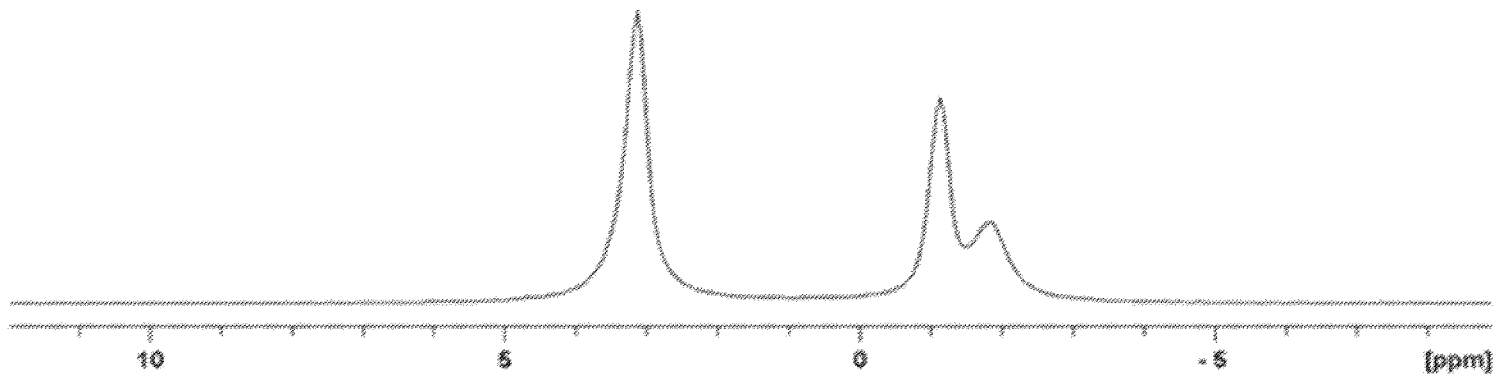
Фиг. 26



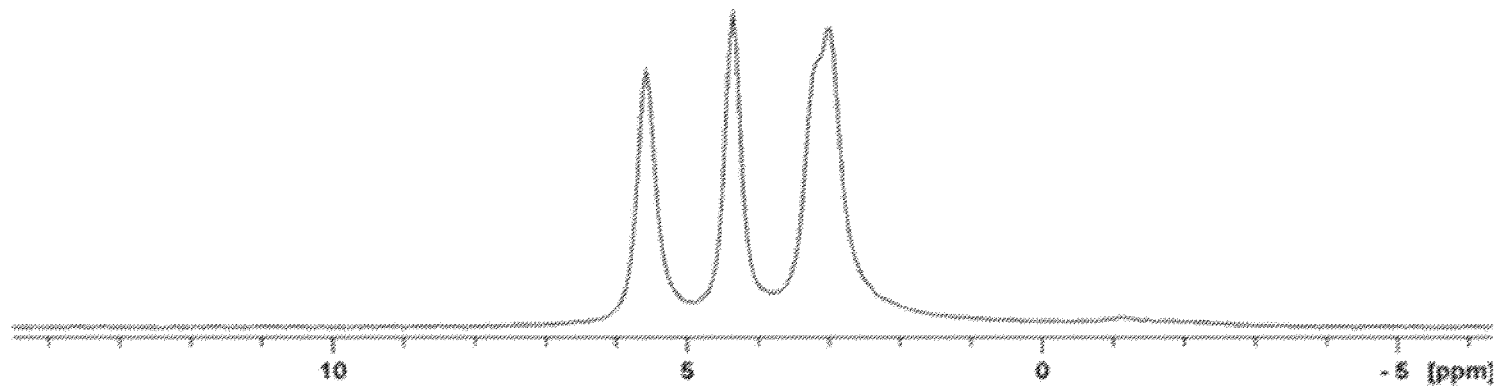
Фиг. 27



Фиг. 28

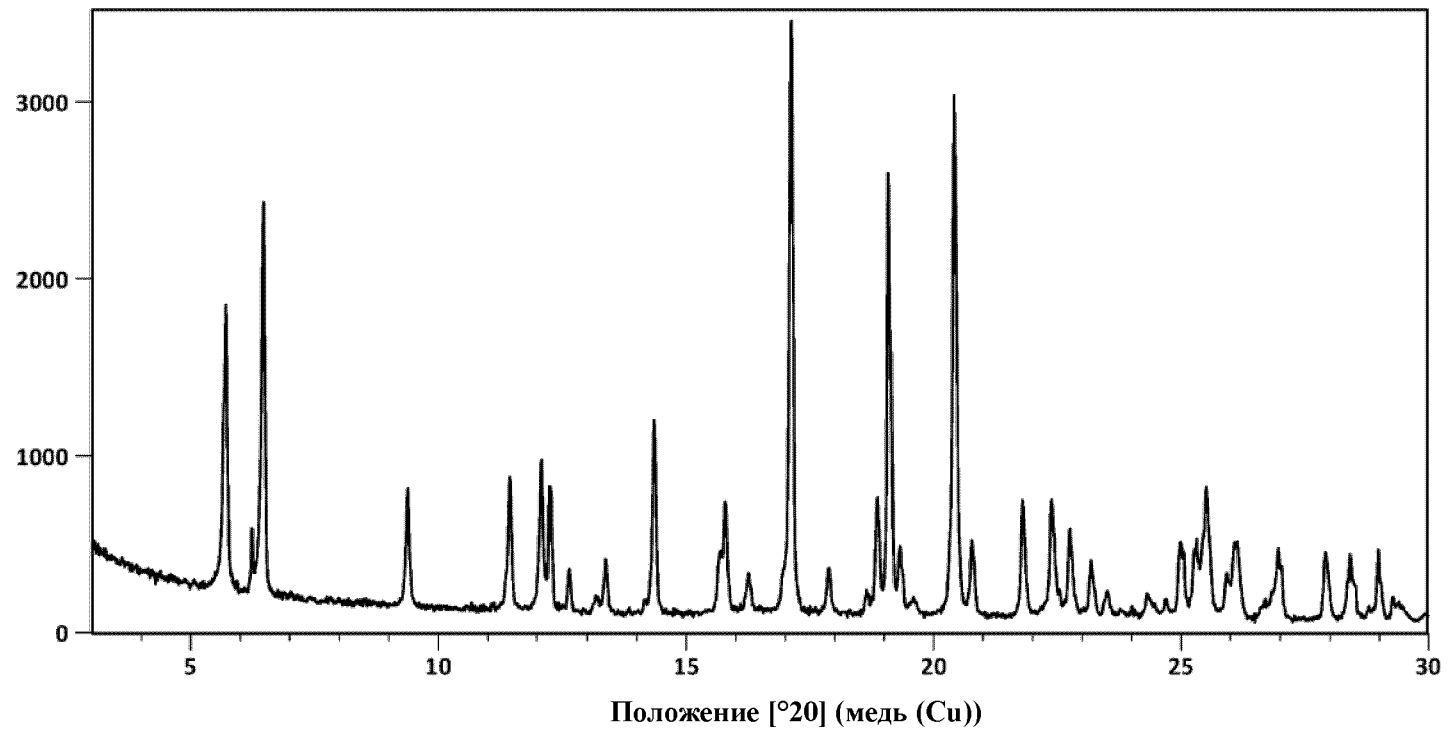


Фиг. 29А

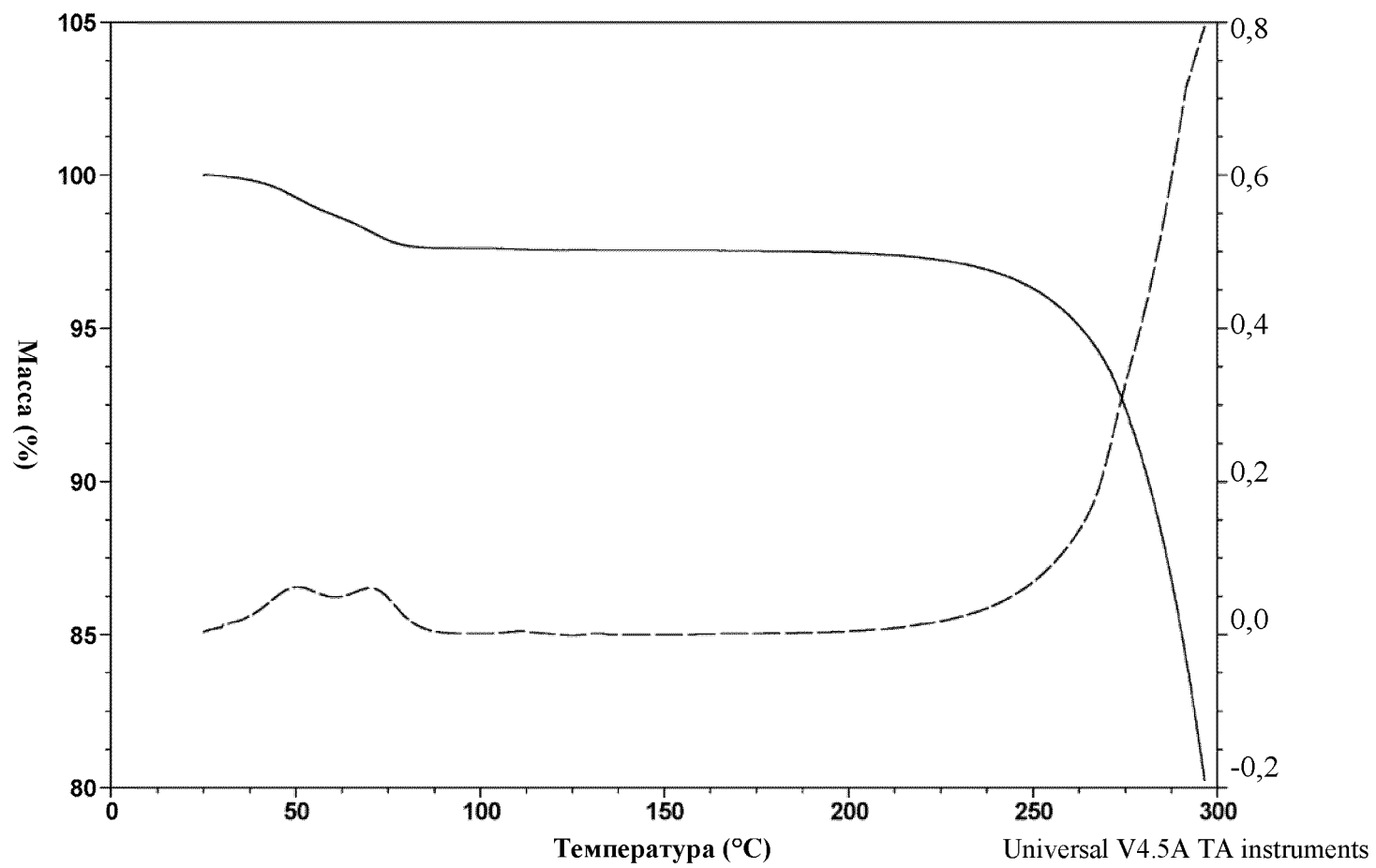


Фиг. 29В

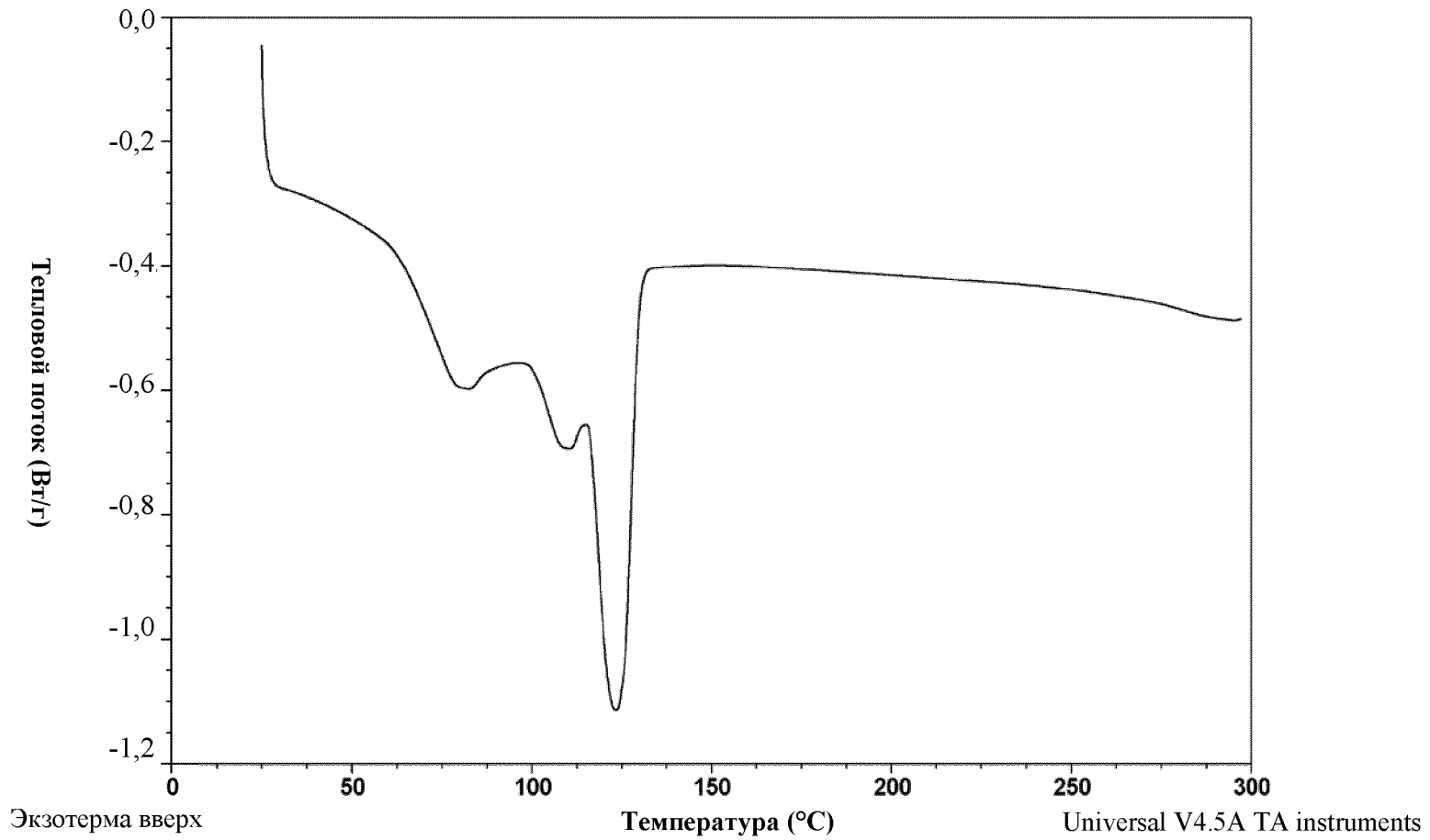
Импульсы



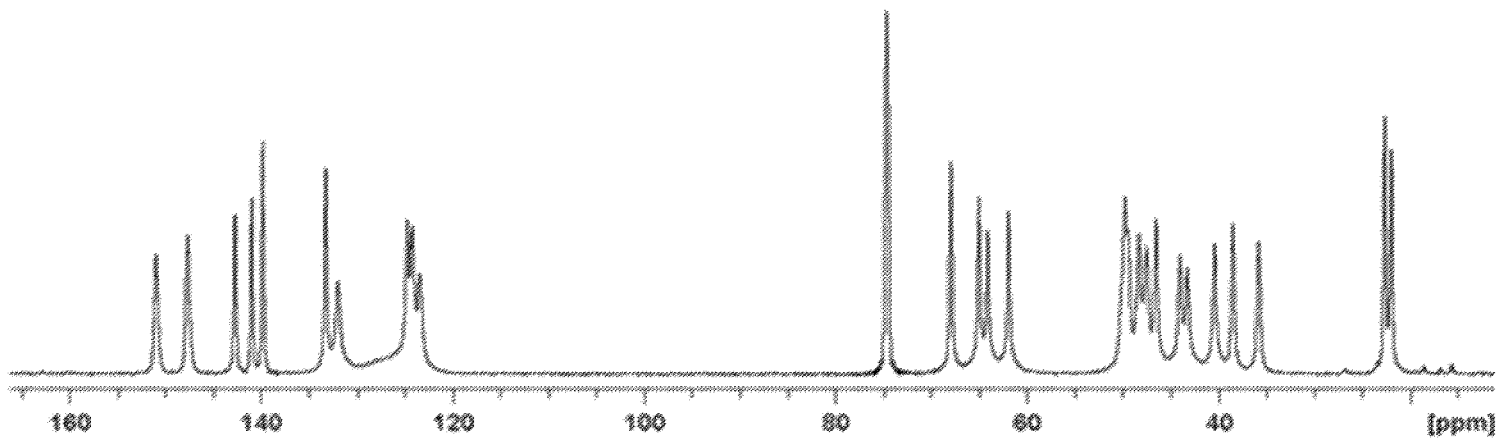
Фиг. 30



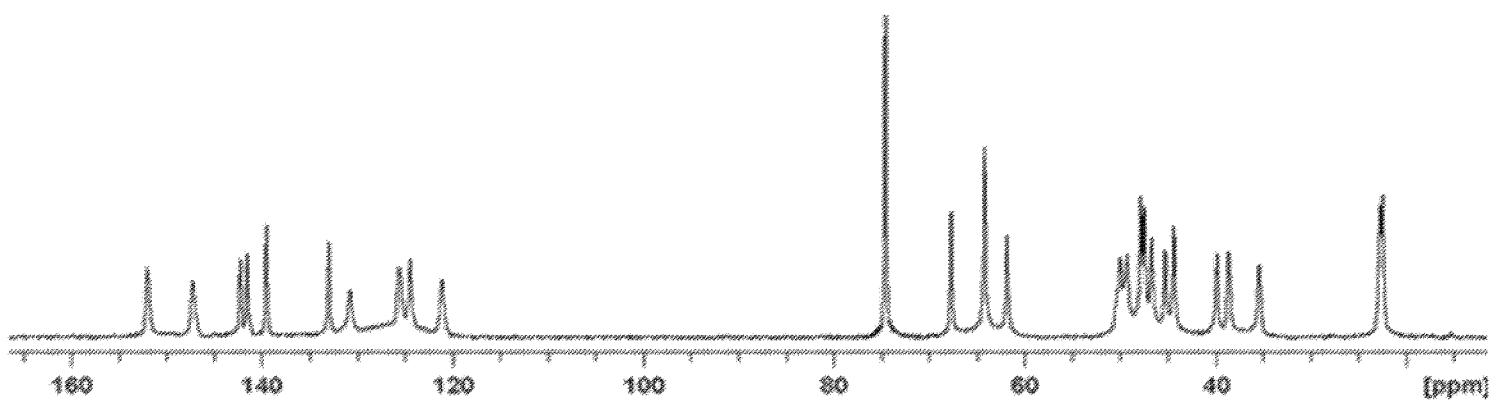
Фиг. 31



Фиг. 32



Фиг. 33



Фиг. 34