

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391954 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.26

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 202110166021.0; 202210069346.1

(32) 2021.02.05; 2022.01.21

(33) CN

(86) PCT/CN2022/074753

(87) WO 2022/166844 2022.08.11

(71) Заявитель:

ХАТЧМЕД ЛИМИТЕД (CN)

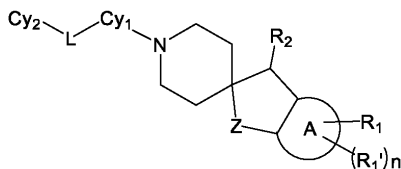
(72) Изобретатель:

Дай Гуансю, Сяо Кунь, Дэн Вэй (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям формулы (I), содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и их применениям, где каждая переменная является такой, как определено в описании.



202391954

A1

A1

202391954

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям, содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и их применениям.

5

Уровень техники

SHP2 (протеин-тирозинфосфатаза-2, содержащая домен 2 гомологии Src) представляет собой нерецепторную протеин-тирозинфосфогидролазу, кодируемую геном PTPN11. SHP2 содержит два домена SH2 (N-концевой домен SH2 и C-концевой домен SH2), каталитический домен и C-концевую последовательность, содержащую два сайта фосфорилирования тирозина. Подсемейство нерецепторных протеин-тирозинфосфогидролаз содержит два члена, SHP1 и SHP2. Белки SHP1 и SHP2 имеют идентичные на 61% аминокислотные последовательности, и каталитические домены (PTP) содержат вплоть до 75% идентичных аминокислот. SHP1 экспрессируется, главным образом, в гемопоэтических клетках и некоторых эпителиальных клетках и в основном участвует в отрицательной регуляции внутриклеточной передачи сигналов. SHP2 широко экспрессируется в разных органах человеческого тела и играет важную физиологическую роль в росте, развитии и гомеостазе в организме человека. После стимуляции ростовыми факторами или гормонами SHP2 участвует в регуляции сигнала и трансдукции многих сигнальных путей, включая RAS-ERK, JAK-STAT, PI3K-AKT и PD1-PD-L1, тем самым стимулируя многие биологические функции, такие как пролиферация, дифференцировка и миграция клеток.

Мутация или повышенная экспрессия SHP2 может приводить к наследственным заболеваниям развития и опухолям. Сообщается, что при наследственных заболеваниях развития в 90% случаев синдрома LEOPARD и 50% случаев синдрома Нунан были обнаружены мутации, связанные с приобретением функции (GOF) в гене PTPN11. Также описаны мутации в гене PTPN11 при гематологических злокачественных новообразованиях, таких как миелодиспластический синдром (10%), В-клеточный острый лимфоцитарный лейкоз (7%) и ювенильный острый миелогенный лейкоз (5%). Мутации в SHP2 редко встречаются при солидных опухолях, но повышенная экспрессия/активация SHP2 тесно связана с возникновением разных опухолей. Экспрессия SHP2 при инвазивном протоковом раке молочной железы повышена на 70%; повышенная экспрессия белка, связывающего

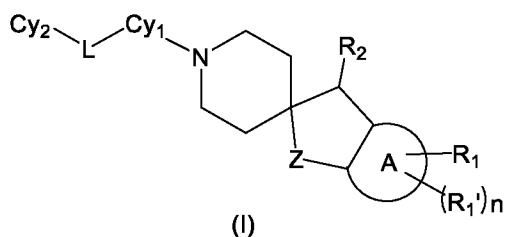
SHP2, GAB2 также была обнаружена в 10%-15% случаев рака молочной железы; и повышенная экспрессия SHP2 при меланоме часто тесно связана с плохим прогнозом.

SHP2 тесно связан с опухолями, что делает его привлекательной мишенью для противоопухолевого лекарственного средства. На момент подачи заявки начались
5 клинические исследования нескольких селективных ингибиторов SHP2, таких как TNO155 (Novartis), RMC-4630 (Revolution Medicines/Sanofi), JAB-3068 (Jacobio) и RLY-1971 (Relay Therapeutics); тем не менее, ни один ингибитор SHP2 не был одобрен для реализации на рынке.

Таким образом, на основе ингибиторов SHP2 можно разрабатывать привлекательные
10 способы для терапии связанных с ним заболеваний, в частности рака, синдрома Нунан и синдрома LEOPARD.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



15 или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

кольцо A представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо;

Z представляет собой CH₂, O, S или NH;

R₁ выбран из C₂₋₆ алкинила, -NR₃R₄, -SR₅ и -SR₆, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно
20 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈ циклоалкила), -S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH-CN, -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и
25 R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-CN, C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила;

R_3 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкила) и $-(C_{1-6}$ алкил)-СN; каждый R_4 и R_5 независимо выбран из C_{3-8} циклоалкила, фенила, 4-8-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила; R_6 выбран из $-\text{CO}(C_{1-6}$ алкила), $-\text{CO}(C_{3-8}$ циклоалкила), $-\text{CO}(4-8\text{-членного гетероциклила})$, $-\text{CONH}_2$,
5 $-\text{CONH}(C_{1-6}$ алкила), $-\text{CONH}(C_{3-8}$ циклоалкила), $-\text{CONH}(4-8\text{-членного гетероциклила})$,
 $-\text{CON}(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкила), $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH $(C_{1-6}$ алкила),
 $-(C_{1-6}$ алкил)-N $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ и $-(C_{1-6}$ алкил)-NHCO $(C_{1-6}$ алкила), причем C_{1-6} алкил в R_6 необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,
-CN, -ОН и -O $(C_{1-6}$ алкила); и каждый вышеупомянутый C_{3-8} циклоалкил, фенил, 4-8-
10 членный гетероциклил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -CONH $_2$, -ОН, оксо, -NH $_2$, C_{1-6} алкила,
 C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкила),
 $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, -O $(C_{1-6}$ алкила), -O $(C_{1-6}$ галогеналкила), -S $(C_{1-6}$ алкила), -NH $(C_{1-6}$ алкила) и -N $(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

15 R_1' независимо выбран из галогена, -CN, -CONH $_2$, -ОН, -NH $_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкила),
 $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, -O $(C_{1-6}$ алкила), -O $(C_{1-6}$ галогеналкила), -O $(C_{3-8}$ циклоалкила), -O $(4-8\text{-членного гетероциклила})$, -S $(C_{1-6}$ алкила), -NH $(C_{1-6}$ алкила) и -N $(C_{1-6}$ алкил) $_2$, при этом каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероциклил необязательно
20 замещен одним или более атомами галогенов;

n равен 0, 1, 2 или 3;

R_2 выбран из -NH $_2$, -NH $(C_{1-6}$ алкила), -N $(C_{1-6}$ алкил) $_2$, оксо и -ОН;

Су $_1$ представляет собой 5-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо
25 выбранными из: галогена, -CN, -CONH $_2$, -ОН, оксо, -NH $_2$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН,
 $-(C_{1-6}$ алкил)-О- $(C_{1-6}$ алкила), $-(C_{1-6}$ алкил)-CN, -O $(C_{1-6}$ алкила), -O $(C_{1-6}$ галогеналкила), -O $(C_{3-8}$ циклоалкила), -O $(4-8\text{-членного гетероциклила})$, -S $(C_{1-6}$ алкила), -NH $(C_{1-6}$ алкила),
-N $(C_{1-6}$ алкил) $_2$, -NHCO $(C_{1-6}$ алкила), -CONH $(C_{1-6}$ алкила) и -CON $(C_{1-6}$ алкил) $_2$, при этом
30 каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более атомами галогенов;

Су₂ представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -CONH₂, -OH, оксо, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-CN, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -NR₇R₈, -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONH(C₁₋₆ алкила) и -CON(C₁₋₆ алкил)₂, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-CN, C₃₋₈ циклоалкила, фенила, 3-8-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; и

10 L отсутствует, или L представляет собой S, O, NH, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₆ алкинил.

Вышеупомянутые соединения и активные соединения (включая соединения общей формулы и конкретные соединения), описанные в контексте настоящего изобретения, и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, 15 диастереомеры или таутомеры в совокупности называют в настоящем документе «соединениями согласно настоящему изобретению».

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно настоящему изобретению и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20 В настоящем изобретении также предложен способ ингибирования активности SHP2 *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение SHP2 в контакт с эффективным количеством соединений согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2, 25 включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединений согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения или предотвращения рака, синдрома Нунав или синдрома LEOPARD, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединений согласно настоящему 30 изобретению.

В настоящем изобретении также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2.

5 В настоящем изобретении также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для лечения или предотвращения рака, синдрома Нунан или синдрома LEOPARD.

10 В настоящем изобретении также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2.

В настоящем изобретении также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака, синдрома Нунан или синдрома LEOPARD.

15 В настоящем изобретении также предложены соединения согласно настоящему изобретению для ингибирования активности SHP2 *in vivo* или *in vitro*.

В настоящем изобретении также предложены соединения согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

20 В настоящем изобретении также предложены соединения согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2, в частности, для лечения или предотвращения рака, синдрома Нунан или синдрома LEOPARD.

25 В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединения согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, при этом дополнительный терапевтический агент предпочтительно выбран из: антинеопластического активного агента, противовоспалительного агента или иммуномодулятора, причем антинеопластический активный агент включает химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунных контрольных точек и терапевтический агент нацеленного действия.

В настоящем изобретении также предложен набор для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2. Набор может содержать фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению и инструкции по применению, и фармацевтическая композиция содержит соединения согласно настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Определения

Предполагается, что в настоящей заявке следующие слова, фразы и символы, в общем случае, имеют значения, представленные ниже, за исключением случаев, когда в контексте, в котором они используются, указано иное.

Дефис («-»), который расположен не между двумя буквами или символами, используют для обозначения места присоединения заместителя. Например, $-OR_6$ относится к присоединению R_6 к остатку молекулы через атом кислорода.

Термин «алкил» в настоящем документе относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода (C_{1-18}), предпочтительно 1-10 атомов углерода (C_{1-10}), более предпочтительно 1-6 атомов углерода (C_{1-6}) и еще более предпочтительно 1-4 атомов углерода (C_{1-4}) или 1-3 атомов углерода (C_{1-3}). Если термину «алкил» предшествует « C_{a-b} », то он обозначает количество атомов углерода в алкиле, где a представляет собой минимальное количество атомов углерода в алкиле, и b представляет собой максимальное количество атомов углерода в алкиле. Например, « C_{1-6} алкил» относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода. « C_{1-3} алкил» относится к алкилу, содержащему 1-3 атомов углерода. Примеры C_{1-6} алкилов включают, но не ограничиваются указанными, метил, этил, пропил (например, n -пропил, изопропил), бутил (например, n -бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, n -пентил, изопентил, неопентил), гексил и т.д. При использовании в качестве линкера (например, в определении L) или между двумя дефисами («-») (например, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$), алкил относится к алкилену.

Термин «алкенил» в настоящем документе относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3, углерод-углеродных двойных связей ($C=C$) и 2-18 атомов углерода (C_{2-18}), предпочтительно 2-10 атомов углерода (C_{2-10}), более предпочтительно 2-6 атомов углерода (C_{2-6}) и еще более предпочтительно 2-4 атомов углерода (C_{2-4}). Если термину «алкенил»

предшествует «C_{a-b}», то он обозначает количество атомов углерода в алкениле, где a представляет собой минимальное количество атомов углерода в алкениле, и b представляет собой максимальное количество атомов углерода в алкениле. Например, «C₂₋₆ алкенил» относится к алкенилу, содержащему 2-6 атомов углерода. «C₂₋₄ алкенил» относится к алкенилу, содержащему 2-4 атомов углерода. Примеры C₂₋₆ алкенилов включают, но не ограничиваются указанными, винил, пропенил (например, 2-пропенил) и бутенил (например, 2-бутенил) и т.д. Место присоединения алкенила может располагаться как при двойной связи, так и не при двойной связи. При использовании в качестве линкера (например, в определении L) алкенил относится к алкенилену.

10 Термин «алкинил» в настоящем документе относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3, углерод-углеродных тройных связей (C≡C) и 2-18 атомов углерода (C₂₋₁₈), предпочтительно 2-10 атомов углерода (C₂₋₁₀), более предпочтительно 2-6 атомов углерода (C₂₋₆) и еще более предпочтительно 2-4 атомов углерода (C₂₋₄). Если термину «алкинил»
15 предшествует «C_{a-b}», то он обозначает количество атомов углерода в алкиниле, где a представляет собой минимальное количество атомов углерода в алкиниле, и b представляет собой максимальное количество атомов углерода в алкиниле. Например, «C₂₋₆ алкинил» относится к алкинилу, содержащему 2-6 атомов углерода. «C₂₋₄ алкинил» относится к алкинилу, содержащему 2-4 атомов углерода. Примеры C₂₋₆ алкинилов включают, но не
20 ограничиваются указанными, этинил, пропинил (например, 2-пропинил) и бутинил (например, 2-бутинил) и т.д. Место присоединения алкинила может располагаться как при тройной связи, так и не при тройной связи. При использовании в качестве линкера (например, в определении L) алкинил относится к алкинилену.

Термин «галоген» или «галоген-» в настоящем документе обозначает фтор, хлор, бром
25 и йод, предпочтительно фтор, хлор и бром, более предпочтительно фтор и хлор.

Термин «галогеналкил» в настоящем документе относится к алкильному радикалу, такому как определено в настоящем документе, в котором один или более, например, 1, 2, 3, 4 или 5, или все атомы водорода заменены на атомы галогенов, и если более чем один атом водорода заменен на атомы галогенов, то атомы галогенов могут быть одинаковыми
30 или отличаться друг от друга. В одном из вариантов реализации термин «галогеналкил» в настоящем документе относится к алкильному радикалу, такому как определено в настоящем документе, в котором два или более, например, 2, 3, 4 или 5, или все атомы водорода заменены на атомы галогенов, при этом атомы галогенов идентичны друг другу.

В другом варианте реализации термин «галогеналкил» в настоящем документе относится к алкильному радикалу, такому как определено в настоящем документе, в котором два или более атомов водорода, например, 2, 3, 4 или 5, или все атомы водорода заменены на атомы галогенов, при этом атомы галогенов отличаются друг от друга. Если термину «галогеналкил» предшествует «C_{a-b}», то он обозначает количество атомов углерода в галогеналкиле, где a представляет собой минимальное количество атомов углерода в галогеналкиле, и b представляет собой максимальное количество атомов углерода в галогеналкиле. Например, «C₁₋₆ галогеналкил» относится к галогеналкилу, такому как определено в настоящем документе, содержащему 1-6 атомов углерода. «C₁₋₄ галогеналкил» относится к галогеналкилу, такому как определено в настоящем документе, содержащему 1-4 атомов углерода. Примеры C₁₋₆ галогеналкилов включают, но не ограничиваются указанными, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂ и т.д.

Термин «циклоалкил» в настоящем документе относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, содержащему 3-12 атомов углерода в кольце (C₃₋₁₂), например, 3-8 атомов углерода в кольце (C₃₋₈), 5-7 атомов углерода в кольце (C₅₋₇), 4-7 атомов углерода в кольце (C₄₋₇) или 3-6 атомов углерода в кольце (C₃₋₆), который может содержать одно или более колец, например, 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Если термину «циклоалкил» предшествует «C_{a-b}», то он обозначает количество атомов углерода в циклоалкиле, где a представляет собой минимальное количество атомов углерода в циклоалкиле, и b представляет собой максимальное количество атомов углерода в циклоалкиле. Например, «C₃₋₈ циклоалкил» или «3-8-членный циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему 3-8 атомов углерода в кольце; «C₃₋₆ циклоалкил» или «3-6-членный циклоалкил» относится к циклоалкилу, содержащему 3-6 атомов углерода в кольце. Циклоалкил может включать конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца в циклоалкиле могут быть насыщенными или содержать одну или более, например, одну или две, двойных связей (т.е. являются частично ненасыщенными), но не могут быть полностью сопряженными и не являются арилом, таким как определено в настоящем документе. Примеры C₃₋₈ циклоалкилов включают, но не ограничиваются указанными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, спиро[2.2]пентил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил и т.д.

Термины «гетероциклил» или «гетероцикл» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо, и каждый из них относится к насыщенным или частично ненасыщенным циклическим радикалам, содержащим 3-12 атомов в кольце, например,

5-12 атомов в кольце (5-12-членный гетероцикл), 3-8 атомов в кольце (3-8-членный гетероцикл), 4-8 атомов в кольце (4-8-членный гетероцикл), 4-6 атомов в кольце (4-6-членный гетероцикл) или 4-5 атомов в кольце (4-5-членный гетероцикл), и содержащим один или более, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, гетероатомов в кольцах, независимо выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод; они могут содержать одно или более колец, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 кольца. Гетероцикл также включает группы, в которых гетероатом N или S необязательно окислен до разных степеней окисления. Место присоединения гетероцикла может располагаться при гетероатоме N или атоме углерода.

10 Например, «4-8-членный гетероцикл» представляет собой гетероцикл, содержащий 4-8 (4, 5, 6, 7 или 8) атомов в кольце, содержащий по меньшей мере один, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; «4-6-членный гетероцикл» представляет собой гетероцикл, содержащий 4-6 (4, 5 или 6) атомов в кольце, содержащий по меньшей мере один, предпочтительно 1 или 2, гетероатом, независимо выбранный из N, O и S (предпочтительно N и O), который предпочтительно представляет собой моноциклическое кольцо; и «4-5-членный гетероцикл» представляет собой гетероцикл, содержащий 4-5 атомов в кольце, содержащий по меньшей мере один, предпочтительно 1 или 2, гетероатом, независимо выбранный из N, O и S (предпочтительно N и O), который представляет собой моноциклическое кольцо. Гетероцикл также

15 включает конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца в гетероцикле могут быть насыщенными или содержать одну или более, например, одну или две, двойных связей (т.е. являются частично ненасыщенными), но не могут быть полностью сопряженными и не являются гетероарилем, таким как определено в настоящем документе. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются указанными: 3-8-

20 членный гетероцикл, 4-8-членный гетероцикл, 4-6-членный гетероцикл и 4-5-членный гетероцикл, такие как оксетанил, азетидинил, пирролидил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидил, пиперазинил, тетрагидропиридил, дигидропиримидил, дигидропиперазинил, пиперазинил и оксаспиро[3.3]гептил, предпочтительно оксетанил (такой как оксетан-3-ил), азетидинил, тетрагидропиранил, морфолинил (такой как морфолино), пиперазинил (такой как пиперазин-1-ил), тетрагидропиридил (такой как 1,2,3,6-тетрагидропиридил), дигидропиримидинил (такой как 1,6-дигидропиримидил).

30

Термины «арил» или «ароматическое кольцо» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо, и каждый из них относится к карбоциклическому

углеводородному радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода, состоящему из одного кольца или большего количества конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Примеры арилов включают, но не ограничиваются указанными, фенил, нафталинил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, фенантрил, инденил, инданил, азуленил, предпочтительно фенил и нафталинил.

Термины «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо, и каждый из них относится к: моно-, би- или трициклической системе колец, содержащей 5-15 атомов в кольце, предпочтительно 5-14 атомов в кольце, более предпочтительно 5-12 атомов в кольце, еще более предпочтительно 5-10 атомов в кольце и наиболее предпочтительно 5-6 или 8-10 атомов в кольце, при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или более, например, от 1 до 4, гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, причем S и N могут быть необязательно окислены до разных степеней окисления. Если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом. Предпочтительно, гетероарил представляет собой 5-12-членный гетероарил. Например, гетероарил включает:

5-6-членный моноциклический гетероарил, т.е. ароматический гидрокарбил с моноциклическим кольцом, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, при этом атомы в кольце включают один или более, например, 1, 2 или 3, гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно N), и остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода; и гетероарил предпочтительно представляет собой триаколил, пиридил, пиразинил, пиримидил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, триазинил, оксазолил, тиadiaзолил и пиридазинил, более предпочтительно пиридил (такой как пиридин-4-ил, пиридин-3-ил), пиразинил, пиримидил и триазинил (такой как 1,2,4-триазинил), и

8-10-членный бициклический гетероарил, т.е. бициклический ароматический гидрокарбил, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, при этом атомы в кольце включают один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3, гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно N), и остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода, причем по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо; который предпочтительно представляет собой имидазо[1,2-с]пиримидил, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридил, индазолил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо[1,5-*a*]пиразинил, пирроло[1,2-*a*]пиразинил, пиразоло[1,5-*a*]пиразинил,

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозинил, [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидил, [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидил и 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридинил.

Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются указанными: 5-6-членный моноциклический гетероарил, такой как пиридил, N-оксид пиридила, пирозинил, 5 пиримидил, триазинил (такой как 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил), пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (такой как 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, тетразолил, триазолил, тиенил, фуранил, пиранил, пирролил и пиридазинил; и 8-10-членный бициклический гетероарил, такой как бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиенил, 10 бензотиазолил, бензоизотиазолил, имидазопиримидил (такой как имидазо[1,2-с]пиримидил), имидазопиразинил (такой как имидазо[1,2-а]пирозинил и имидазо[1,5-а]пирозинил), имидазопиридил (такой как имидазо[1,2-а]пиридил), имидазопиридазинил (такой как имидазо[1,2-б]пиридазинил), пирролопирозинил (такой как пирроло[1,2-а]пирозинил), пирролопиридил (такой как 1*H*-пирроло[2,3-б]пиридил), пирролопиримидил 15 (такой как пирроло[3,4-д]пиримидил), пиразолопирозинил (такой как пиразоло[1,5-а]пирозинил), пиразолопиридил (такой как 1*H*-пиразоло[3,4-б]пиридил), пиразолопиримидил (такой как пиразоло[1,5-а]пиримидил), триазолопиримидил (такой как [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидил и [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидил), триазолопирозинил (такой как [1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозинил), триазолопиридил (такой как [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридил и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридил), тетразолопиридил (такой как тетразоло[1,5-а]пиридил), бензофуранил, индолил, индазолил, пуридил, хинолинил, изохинолинил, 6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазинил и 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридинил. 20

Термин «-ОН» в настоящем документе относится к гидроксильному радикалу.

25 Термин «-CN» в настоящем документе относится к цианорадикалу.

Термин «оксо» в настоящем документе относится к =O.

Термин «необязательный» или «необязательно» в настоящем документе означает, что описываемое далее событие или условие может происходить (выполняться) или не происходить (не выполняться), и в описание включены случаи, когда событие или условие 30 происходит (выполняется), и случаи, когда оно не происходит (не выполняется). Например, «необязательно замещенный одним или более» включает незамещенный и замещенный 1, 2, 3 или более заместителями, в соответствии с описанием. Специалисту в данной области

техники будет понятно, что представление какой-либо группы, содержащей один или более заместителей, не предполагает наличия какого-либо заместителя или профиля замещения, которые являются стерически неприемлемыми, химически некорректными, не могут быть синтезированы и/или являются нестабильными по природе.

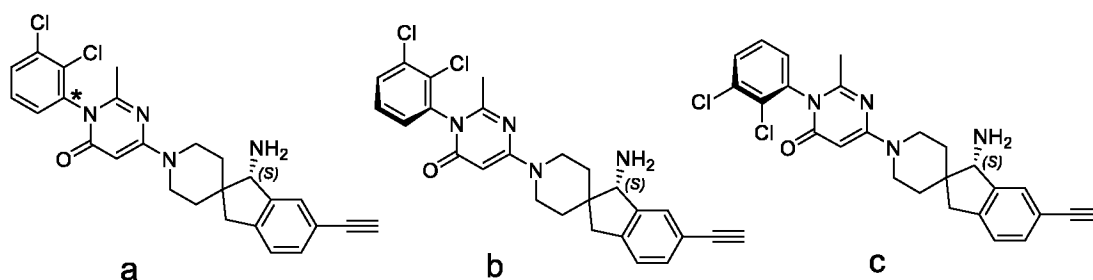
- 5 Термин «замещенный» или «замещенный...» в настоящем документе означает, что один или более (например, 1, 2, 3 или 4) атомов водорода при данном атоме или в группе
- 10 заменены на один или более (например, 1, 2, 3 или 4) заместителей, предпочтительно заместителей, выбранных из указанной группы заместителей или радикалов, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Указанные заместители могут
- 15 быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Термин «замещенный одной или более группами, выбранными из» или «замещенный одним или более» в настоящем документе означает, что один или более атомов водорода при данном атоме или в группе независимо
- 20 заменены на один или более радикалов из указанной группы заместителей или радикалов, причем указанные радикалы могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Предпочтительно, «замещенный одной или более группами, выбранными из» или «замещенный одним или более» означает, что данный атом или группа замещены 1, 2, 3
- 25 или 4 радикалами, независимо выбранными из указанной группы заместителей или радикалов, причем указанные радикалы могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах реализации если заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), то 2 атома водорода при одном атоме заменены на оксо. Необязательный заместитель может представлять собой любые радикалы при условии, что комбинации заместителей и/или переменных приводят к получению химически корректного и стабильного соединения. Под химически корректным и стабильным соединением понимают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдерживать надлежащее выделение из
- 30 реакционной смеси с возможностью идентификации химической структуры соединения. Предпочтительно, заместители представляют собой заместители, приведенные в примерах соединений согласно настоящей заявке.

Если конкретно не указано иное, то названия заместителей указывают по направлению к точке присоединения к основной структуре. Например, следует понимать, что если

30 (циклоалкил)алкил перечислен в качестве возможного заместителя, то место присоединения указанного заместителя к основной структуре находится в алкильной части.

Если структурная формула в настоящем документе содержит звездочку «*», то это означает, что хиральный центр (или ось хиральности) в соединении имеет одну

конфигурацию, выбранную из (R)-конфигурации или (S)-конфигурации; при этом содержание соединения с одной конфигурацией, обозначенного «*», составляет по меньшей мере 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, 100% или имеет любое значение между перечисленными величинами). Например, 5 некоторые соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения с осевой хиральностью, такие как следующее соединение формулы (a), и его структурная формула содержит звездочку «*», это означает, что соединение представляет собой соединение формулы (b) или соединение формулы (c) в одной конфигурации.



10 Специалистам обычной квалификации в данной области техники («POSITA») будет очевидно, что некоторые соединения формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров (или осей хиральности) и, таким образом, существуют в двух или более стереоизомерных формах. Рацематы указанных изомеров, отдельные изомеры и смеси, обогащенные одним энантиомером, а также диастереомеры, если имеются два хиральных 15 центра (или оси хиральности) и смеси, частично обогащенные конкретными диастереомерами, включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, POSITA будет очевидно, что в настоящее изобретение включены все отдельные стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры), рацемические смеси или частично разделенные смеси соединений формулы (I) и, в соответствующих случаях, их отдельные таутомерные формы.

20 Термин «осевая хиральность» в настоящем документе представляет собой специальный случай хиральности. Молекула имеет ось хиральности, если вдоль оси расположено несколько групп в такой конфигурации, что наложение молекулы с зеркальным отражением невозможно. Осевая хиральность чаще всего встречается в асимметричных биароматических кольцевых (например, бифенильных) соединениях с 25 ограниченным вращением, таких как 1,1'-би-(2-нафтол).

Термин «стереоизомеры» в настоящем документе относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но различаются расположением атомов или групп в пространстве. Стереоизомеры включают энантиомеры, диастереомеры и т.д.

Термины «энантиомеры» и «энантиомерные формы» могут использоваться в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к двум стереоизомерам соединения, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отражениями друг друга.

5 Термины «диастереомеры» и «диастереомерные формы» могут использоваться в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к стереоизомерам, которые содержат два или более хиральных центров (или осей хиральности) и молекулы которых не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры обладают отличающимися физическими свойствами, такими как температура плавления, температура кипения, спектральные свойства или биологическая активность. Смесь диастереомеров может быть
10 разделена аналитическими методами с высокой разрешающей способностью, такими как электрофорез и хроматография, такая как ВЭЖХ.

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены соединения с разной стереоизомерной чистотой, то есть с энантиомерной или диастереомерной чистотой, выраженной в разных значениях «э.и.» или «д.и.». В некоторых вариантах
15 реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере 60% э.и. (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, 100% э.и. или любое значение между перечисленными величинами). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет энантиомерную чистоту
20 более 99,9% э.и. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет диастереомерную чистоту по меньшей мере 60% д.и. (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, 100% д.и. или любое значение между перечисленными величинами). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем
25 документе, имеет диастереомерную чистоту более 99,9% д.и.

Термин «энантиомерный избыток» или «э.и.» относится к количеству одного энантиомера по отношению к другому. Для смеси R- и S-энантиомеров энантиомерный избыток в процентах определен как $|R - S| * 100$, где R и S соответствуют мольной или массовой доле соответствующих энантиомеров в смеси, $R + S = 1$. Если известно оптическое
30 вращение хирального вещества, то энантиомерный избыток в процентах определяют как $([a]_{obs}/[a]_{max}) * 100$, где $[a]_{obs}$ представляет собой оптическое вращение энантиомерной смеси, и $[a]_{max}$ представляет собой оптическое вращение чистого энантиомера.

Термин «диастереомерный избыток» или «д.и.» относится к количеству одного диастереомера по отношению к другому и определен по аналогии с энантиомерным избытком. Таким образом, для смеси диастереомеров D1 и D2 диастереомерный избыток в процентах определен как $|D1 - D2| * 100$, где D1 и D2 представляют собой мольные или
5 массовые доли соответствующих диастереомеров в смеси, $D1 + D2 = 1$.

Диастереомерный избыток и энантиомерный избыток могут быть измерены рядом аналитических способов (включая спектроскопию ядерного магнитного резонанса, хиральную колоночную хроматографию и/или оптическую поляризацию) в соответствии с традиционными протоколами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

10 Рацематы могут применяться как таковые или могут быть разделены на отдельные изомеры. Разделение может приводить к получению стереохимически чистых соединений или смесей, обогащенных одним или более изомерами. Способы разделения изомеров хорошо известны (см. Allinger N.L. and Eliel E. L. в "*Topics in Stereochemistry*", том 6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические способы, такие как хроматография с
15 использованием хирального адсорбента. Отдельные изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных предшественников. В качестве альтернативы, отдельные изомеры могут быть отделены химическими методами от смеси путем: получения диастереомерных солей с хиральной кислотой (такой как отдельные энантиомеры 10-камфорсульфо-
20 кислоты, камфорной кислоты, альфа-бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоновой кислоты и т.д.), фракционной кристаллизации солей и последующего выделения одного или обоих разделенных оснований, необязательного повторения указанного способа для получения тем самым любого одного или обоих энантиомеров, по существу не содержащих другой энантиомер; т.е. в форме, имеющей оптическую чистоту $> 95\%$. В качестве альтернативы,
25 можно проводить ковалентное связывание рацематов с хиральным соединением (вспомогательный агент) с получением диастереомеров, которые могут быть разделены путем хроматографии или фракционной кристаллизации, после чего хиральный вспомогательный агент химически удаляют с получением чистых энантиомеров.

Термин «таутомер» в настоящем документе относится к структурным изомерам
30 соединений, образующимся в результате быстрого перемещения атома между двумя положениями в молекуле. Таутомеры с легкостью превращаются друг в друга, например, енольная форма и кетоновая форма являются типичными таутомерами.

Предполагается, что «фармацевтически приемлемая соль» обозначает соединение формулы (I) в виде свободной(-ого) кислоты или основания, которое является нетоксичным, биологически переносимым или подходит по иным биологическим причинам для введения субъекту, которому требуется лечение или предотвращение заболевания. Например, соль присоединения кислоты включает указанную соль, полученную с использованием неорганической кислоты и органической кислоты. Общее описание примеров см. в S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, ред., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

10 Кроме того, если соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, то соль присоединения кислоты, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты, может быть получена путем
15 растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными способами получения солей присоединения кислоты из соединений в форме основания. POSITA смогут предложить разные методики синтеза, которые можно применять, не проводя избыточную экспериментальную работу, для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты
20 или солей присоединения основания.

Термин «сольваты» обозначает формы с присоединенным растворителем, которые содержат либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество растворителя. Некоторые соединения склонны удерживать молекулы растворителя в фиксированном мольном отношении в твердом состоянии с образованием, таким образом, сольвата. Если
25 растворитель представляет собой воду, то образующийся сольват называют гидратом, если растворитель представляет собой спирт, то образующийся сольват называют алкоголятом. Гидраты образуются комбинацией одной или более молекул воды или менее чем одной молекулы воды с одной молекулой вещества, в которой молекула воды сохраняется в состоянии H₂O, и указанная комбинация допускает образование одного или более гидратов,
30 например, гемигидрата, моногидрата и дигидрата.

Предполагается, что в настоящем документе термины «группа(-ы)» и «радикал(-ы)» являются синонимами и обозначают функциональные группы или фрагменты молекул, которые могут быть присоединены к другим фрагментам молекул.

Термин «активный ингредиент» используют для обозначения химического вещества, которое обладает биологической активностью. В некоторых вариантах реализации «активный ингредиент» представляет собой химическое вещество, имеющее фармацевтическое применение.

5 Термин «фармацевтическая комбинация» в настоящем документе обозначает продукт, полученный в результате смешения или объединения двух или более активных ингредиентов, включая фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов, такие как набор и фармацевтическая композиция. Термин «фиксированная комбинация» означает, что два или более активных ингредиентов (таких как соединения
10 согласно настоящему изобретению и дополнительные терапевтические агенты) вводят одновременно пациенту в виде единой формы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что два или более активных ингредиентов (таких как соединения согласно настоящему изобретению и дополнительные терапевтические агенты) вводят одновременно, параллельно или последовательно пациенту в отдельных формах, где
15 введение обеспечивает у пациента терапевтически эффективный уровень соединения.

Термины «лечение» или «способ лечения», или «предотвращение» заболевания или нарушения в контексте достижения терапевтического благоприятного действия относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности, соединений согласно настоящему изобретению, субъекту, который страдает от заболевания или нарушения или
20 от симптома заболевания или нарушения, или предрасположен к заболеванию или нарушению, для излечения, исцеления, ослабления, облегчения, изменения, устранения, смягчения, улучшения состояния при или воздействия на заболевание или нарушение, симптомы заболевания или нарушения или предрасположенность к заболеванию или нарушению. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет
25 собой рак, такой как солидные опухоли или гематологические злокачественные новообразования, включая лейкоз, лимфому и миелому. В другом варианте реализации заболевание или нарушение представляет собой синдром Нунан или синдром LEOPARD.

Термины «обработка», «приведение в контакт» и «приведение во взаимодействие» в контексте химической реакции обозначают добавление или смешение двух или более
30 реагентов в надлежащих условиях с получением указанного и/или целевого продукта. Следует понимать, что реакция, которая приводит к получению указанного и/или требуемого продукта, не обязательно происходит непосредственно после объединения двух реагентов, которые были добавлены изначально, то есть, в смеси могут образовываться

одно или более промежуточных соединений, из которых, в конечном счете, образуются указанный и/или целевой продукт.

Термин «эффективное количество» в настоящем документе относится к количеству или дозе ингибитора SHP2, достаточному для обеспечения, в общем случае, терапевтического благоприятного действия у пациентов, нуждающихся в лечении или предотвращении заболевания или нарушения, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2. Эффективные количества или дозы активного ингредиента согласно настоящему изобретению могут быть определены способами, такими как моделирование, исследования с повышающейся дозой или клинические испытания, с учетом факторов, например, режима или способа введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики агента, тяжести и течения заболевания или нарушения, предыдущей или продолжающейся терапии субъекта, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарственные средства и выбора лечащего врача.

Примерная доза составляет от примерно 0,0001 до примерно 200 мг активного агента на кг массы тела субъекта в день, например, от примерно 0,001 до 100 мг/кг/день или примерно от 0,01 до 35 мг/кг/день, или примерно от 0,1 до 10 мг/кг в день, в виде одной или разделенных стандартных лекарственных форм (например, BID, TID, QID). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон подходящей дозировки составляет от примерно 0,05 до приблизительно 7 г/день или примерно от 0,2 до 5 г/день. После облегчения заболевания или нарушения у пациента доза может быть изменена для поддерживающей терапии. Например, дозировка или частота введения, или оба указанных параметра могут быть уменьшены с учетом симптомов до уровня, при котором поддерживается целевое терапевтическое действие. Безусловно, если симптомы были облегчены до надлежащего уровня, то лечение может быть прекращено. Тем не менее, пациентам может потребоваться прерывистая терапия в долгосрочной перспективе при любом рецидиве симптомов.

Термин «способ ингибирования» или «ингибирование» обозначает уменьшение биологической активности или активности процесса относительно исходного уровня. Термин «ингибирование активности SHP2» представляет собой фармацевтическую активность, применяемую на практике для задач настоящего изобретения, и относится к снижению активности SHP2 в качестве прямого или косвенного ответа на присутствие соединения согласно настоящему изобретению по сравнению с активностью SHP2 в отсутствие соединения согласно настоящему изобретению. Снижение активности может

быть связано как с непосредственным взаимодействием соединения согласно настоящему изобретению с SHP2, так и с взаимодействием соединения согласно настоящему изобретению с одним или более другими факторами, которые в свою очередь влияют на активность SHP2. Например, в присутствии соединения согласно настоящему изобретению 5 активность SHP2 может снижаться в результате непосредственного связывания с SHP2, в результате воздействия (прямого или косвенного) на другой фактор для снижения активности SHP2 или в результате (прямого или опосредованного) уменьшения количества SHP2, присутствующего в клетке или организме.

Термин «субъект» или «пациент» в настоящем документе обозначает млекопитающих 10 и животных, отличных от млекопитающих. Млекопитающее обозначает любого члена класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь указанными, человека; приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, 15 включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и т.д. Примеры животных, отличных от млекопитающих, включают, но не ограничиваются указанными, птиц и т.д. Термин «субъект» или «пациент» не указывает на конкретный возраст или пол. В некоторых вариантах реализации субъект или пациент представляет собой человека.

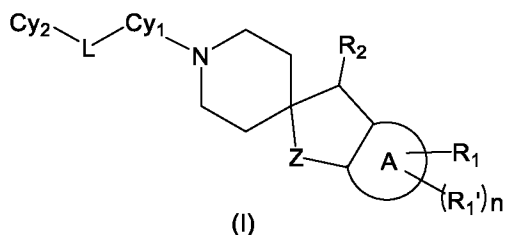
В общем случае, термин «примерно» используют в настоящем документе для 20 модификации числового значения выше и ниже указанной величины на 20% погрешность.

Технические и научные термины, используемые в настоящем документе и не определенные конкретно, имеют значения, общепринятые POSITA в области, к которой относится настоящее изобретение.

Все числовые диапазоны в настоящем документе следует толковать как описывающие 25 каждое числовое значение и подмножество числовых значений в пределах диапазона независимо от того, описаны ли они конкретно иным образом. Например, при описании какого-либо диапазона значений его следует рассматривать как относящийся к каждому значению в пределах диапазона значений, например, в каждом целому числу в пределах диапазона значений. Например, C₁₋₆ в настоящем документе относится к включению 1, 2, 3, 30 4, 5 или 6 атомов C. Изобретение относится ко всем значениям, находящимся в пределах диапазонов, ко всем более мелким диапазонам и к верхним или нижним границам числового диапазона.

Подробное описание вариантов реализации

Вариант реализации 1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь,
 5 энантиомер, диастереомер или таутомер, где

кольцо A представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо;

Z представляет собой CH₂, O, S или NH;

R₁ выбран из C₂₋₆ алкинила, -NR₃R₄, -SR₅ и -SR₆, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно
 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂,
 10 C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила),
 -O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈
 циклоалкила), -S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH-CN,
 -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и
 R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆
 15 алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-CN, C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила;
 R₃ независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆
 алкил)-O-(C₁₋₆ алкила) и -(C₁₋₆ алкил)-CN; каждый R₄ и R₅ независимо выбран из C₃₋₈
 циклоалкила, фенила, 4-8-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила; R₆ выбран
 из -CO(C₁₋₆ алкила), -CO(C₃₋₈ циклоалкила), -CO(4-8-членного гетероциклила), -CONH₂,
 20 -CONH(C₁₋₆ алкила), -CONH(C₃₋₈ циклоалкила), -CONH(4-8-членного гетероциклила),
 -CON(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆
 алкила), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂ и -(C₁₋₆ алкил)-NHCO(C₁₋₆ алкила), причем C₁₋₆ алкил в
 R₆ необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,
 -CN, -OH и -O(C₁₋₆ алкила); и каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил, фенил, 4-8-
 25 членный гетероциклил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одной или более
 группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -CONH₂, -OH, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкила,
 C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆

алкила), $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$;

R_1' независимо выбран из галогена, $-CN$, $-CONH_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероцикла, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-O(C_{3-8} \text{ циклоалкила})$, $-O(4-8\text{-членного гетероцикла})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, при этом каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероцикл обязательно замещен одним или более атомами галогенов;

n равен 0, 1, 2 или 3;

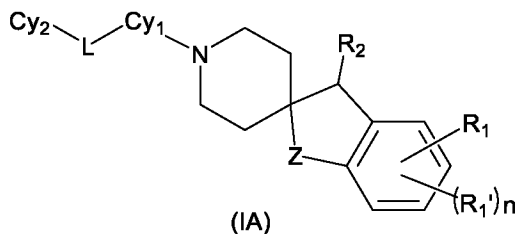
10 R_2 выбран из $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, оксо и $-OH$;

Su_1 представляет собой 5-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых обязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-CONH_2$, $-OH$, оксо, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероцикла, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-O(C_{3-8} \text{ циклоалкила})$, $-O(4-8\text{-членного гетероцикла})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-NHCO(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-CONH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-CON(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, при этом каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероцикл обязательно замещен одним или более атомами галогенов;

20 Su_2 представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, каждый из которых обязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-CONH_2$, $-OH$, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-O(C_{3-8} \text{ циклоалкила})$, $-O(4-8\text{-членного гетероцикла})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NR_7R_8$, $-NHCO(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-CONH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-CON(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, C_{3-8} циклоалкила, фенила, 3-8-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила; и

30 L отсутствует, или L представляет собой S, O, NH, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил.

Вариант реализации 2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (IA):



5

Вариант реализации 3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1 или 2, отличающееся тем, что Z представляет собой CH₂ или O; и, предпочтительно, Z представляет собой CH₂.

10 **Вариант реализации 4.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно
любому из вариантов реализации 1-3, отличающееся тем, что R₁ выбран из C₂₋₆ алкинила,
-NR₃R₄ и -SR₅, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами,
независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного
15 гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-
членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈ циклоалкила), -S(4-8-членного
гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆ алкила),
-CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из водорода,
C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного
20 гетероциклила; R₃ независимо выбран из водорода и C₁₋₆ алкила; каждый R₄ и R₅
независимо выбран из C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и 5-12-членного
гетероарила; и каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил и
5-12-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо
выбранными из: галогена, -CN, -CONH₂, -OH, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила).

25 **Вариант реализации 5.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 4, отличающееся тем, что R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -OH, -O(C₁₋₆ алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHCONH₂,

$-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{COOR}_c$ и $-\text{COR}_d$, причем каждый R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, C_{3-8} циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила, где каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила и $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$;
5 предпочтительно, R_1 представляет собой C_{2-6} алкинил, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}-\text{O}-\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, $-\text{CONH}(\text{C}_{3-8} \text{ циклоалкила})$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, $-\text{CO}(\text{4-8-членного гетероциклила})$ и $-\text{CO}(\text{4-8-членный гетероциклил})-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$; более предпочтительно, R_1 представляет собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или замещен $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкилом})$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_3)$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)$, $-\text{CONH}(\text{циклопропил})$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}(\text{азетидинил})$ или $-\text{CO}(\text{азетидинил})-\text{O}-(\text{CH}_3)$; и наиболее предпочтительно, R_1 представляет собой этинил или этинил, замещенный $-\text{CONH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкилом})$.
10
15

Вариант реализации 6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 4, отличающееся тем, что R_1 выбран из $-\text{NR}_3\text{R}_4$ и $-\text{SR}_5$, при этом R_3 независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и каждый R_4 и R_5 независимо выбран из C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила, причем каждый C_{3-8} циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила.
20

Вариант реализации 7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающееся тем, что R_1' выбран из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$ и $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{ алкила})$, и n равен 0 или 1; предпочтительно, R_1' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более предпочтительно, n равен 0.
25

Вариант реализации 8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно любому из вариантов реализации 1-7, отличающееся тем, что R_2 выбран из $-\text{NH}_2$ и оксо; и предпочтительно, R_2 представляет собой $-\text{NH}_2$.
30

Вариант реализации 9.

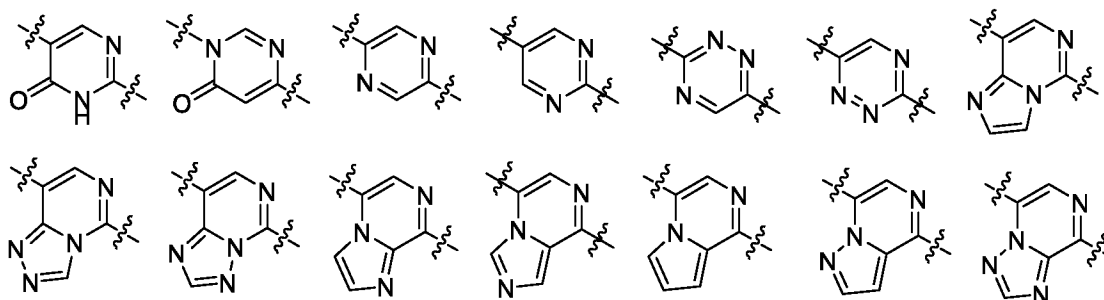
Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно любому из вариантов реализации 1-8, отличающееся тем, что Su_1 представляет собой 5-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, предпочтительно 5-10-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, и более предпочтительно 5-6-членный гетероциклил или 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: оксо, $-NH_2$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$.

Вариант реализации 10.

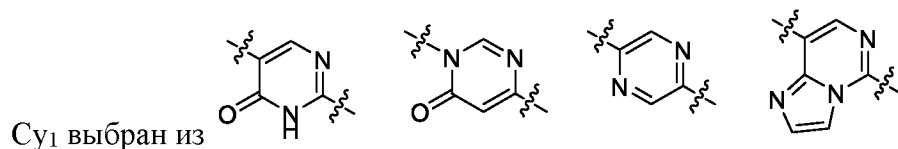
Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 9, отличающееся тем, что Su_1 выбран из 1,6-дигидропиримидила, пиазинила, пиримидила, 1,2,4-триазинила, имидазопиримидила, триазолопиримидила, имидазопиазинила, пирролопиазинила, пиазолопиазинила и триазолопиазинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: оксо, $-NH_2$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$.

Вариант реализации 11.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 10, отличающееся тем, что Su_1 выбран из



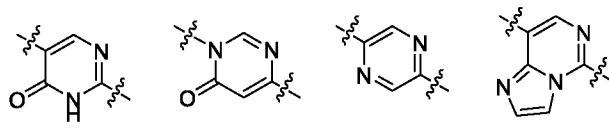
, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-NH_2$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$; предпочтительно,



каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-NH_2$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$;

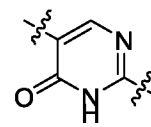
25

более предпочтительно, Су₁ выбран из



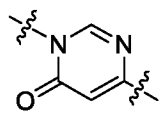
каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH₂, C₁₋₆ алкила и -(C₁₋₆ алкил)-ОН;

еще более предпочтительно, Су₁ представляет собой

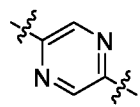


5 необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH₂ и C₁₋

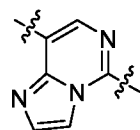
6 алкила; или Су₁ представляет собой



, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила; или Су₁ представляет собой



, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH₂, C₁₋₆ алкила и -(C₁₋₆ алкил)-ОН; или Су₁ представляет собой



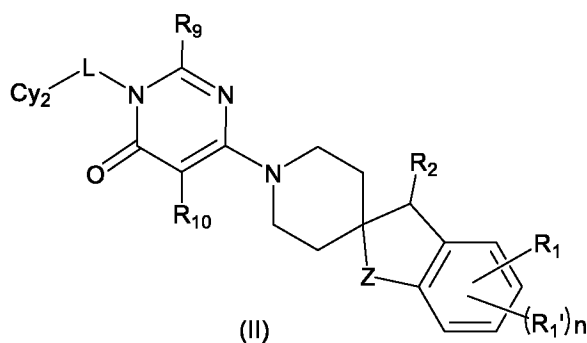
10 , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH₂ и C₁₋₆ алкила.

Вариант реализации 12.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно любому из вариантов реализации 1-11, отличающееся тем, что Су₂ представляет собой 15 фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно фенил, 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -ОН, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -S(C₁₋₆ алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, 20 C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-ОН, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-CN и C₃₋₈ циклоалкила.

Вариант реализации 13.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой 25 соединение формулы (II):



где

Z представляет собой CH₂ или O; и, предпочтительно, Z представляет собой CH₂;

R₁ выбран из C₂₋₆ алкинила, -NR₃R₄ и -SR₅, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно
 5 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂,
 C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила),
 -O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈
 циклоалкила), -S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH-CN,
 -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и
 10 R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-
 OH, C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; R₃ независимо выбран из водорода и
 C₁₋₆ алкила; каждый R₄ и R₅ независимо выбран из C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного
 гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; и каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил,
 4-8-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или
 15 более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила);
 предпочтительно, R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно
 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -OH, -CONH₂, -O(C₁₋₆
 алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -CONH(C₁₋₆ алкила) и -CON(C₁₋₆ алкил)₂; еще
 более предпочтительно, R₁ представляет собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из
 20 которых является незамещенным или замещен -OH, -CONH₂, -OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,
 -CONH(CH₃) или -CON(CH₃)₂; и более предпочтительно, R₁ представляет собой этинил;

R₁' выбран из галогена, -CN, -O(C₁₋₆ алкила) и -S(C₁₋₆ алкила), и n равен 0 или 1;
 предпочтительно, R₁' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более
 предпочтительно, n равен 0;

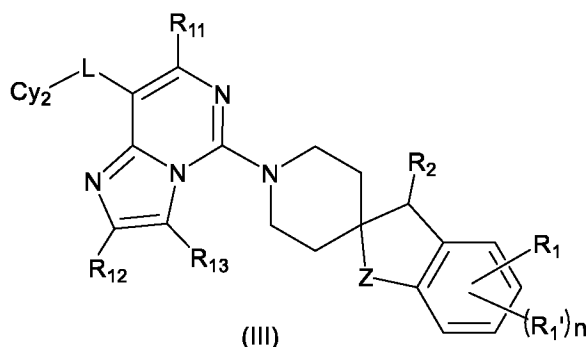
25 R₂ представляет собой -NH₂;

каждый R_9 и R_{10} независимо выбран из водорода, $-NH_2$, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и предпочтительно каждый R_9 и R_{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

Cy_2 представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно фенил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)- OH , $-(C_{1-6}$ алкил)- $O-(C_{1-6}$ алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и

10 L отсутствует.

Вариант реализации 14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (III):



15

где

Z представляет собой CH_2 ;

R_1 выбран из C_{2-6} алкинила, $-NR_3R_4$ и $-SR_5$, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероцикла, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-O(C_{1-6}$ галогеналкила), $-O(C_{3-8}$ циклоалкила), $-O(4-8-членного гетероцикла)$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{3-8}$ циклоалкила), $-S(4-8-членного гетероцикла)$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NH-CN$, $-NHCONH_2$, $-NHCO(C_{1-6}$ алкила), $-CONR_aR_b$, $-COOR_c$ и $-COR_d$, причем каждый R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)- $O-(C_{1-6}$ алкила), $-(C_{1-6}$ алкил)- OH , C_{3-8} циклоалкила и 4-8-членного гетероцикла; R_3 независимо выбран из водорода и

20

25

C_{1-6} алкила; каждый R_4 и R_5 независимо выбран из C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; и каждый вышеупомянутый C_{3-8} циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила и $-O(C_{1-6}$ алкила);
5 предпочтительно, R_1 представляет собой C_{2-6} алкинил, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-OH$, $-CONH_2$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CONH(C_{1-6}$ алкила) и $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$; еще более предпочтительно, R_1 представляет собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или замещен $-OH$, $-CONH_2$, $-OCH_3$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$
10 или $-CONH(CH_3)$; и более предпочтительно, R_1 представляет собой этинил;

R_1' выбран из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-6}$ алкила) и $-S(C_{1-6}$ алкила), и n равен 0 или 1; предпочтительно, R_1' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более предпочтительно, n равен 0;

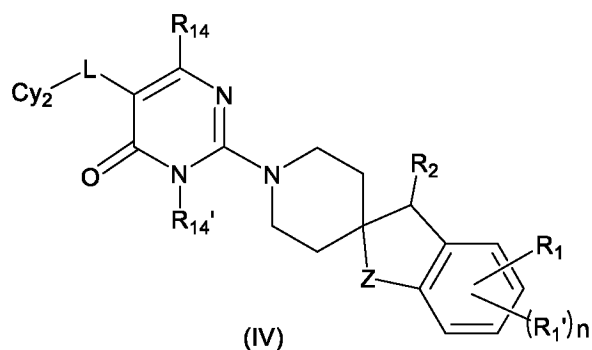
R_2 выбран из $-NH_2$ и оксо; и предпочтительно R_2 представляет собой $-NH_2$;

15 каждый R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо выбран из водорода, $-NH_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, каждый R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и более предпочтительно, все R_{11} , R_{12} и R_{13} представляют собой водород;

S_{y2} представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)- OH , $-(C_{1-6}$ алкил)- O - $(C_{1-6}$ алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и

25 L отсутствует, или L представляет собой S ; и предпочтительно L представляет собой S .

Вариант реализации 15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV):



где

Z представляет собой CH₂ или O; и, предпочтительно, Z представляет собой CH₂;

R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен
5 одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₃₋₈
циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -O(C₃₋₈
циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈ циклоалкила),
-S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH-CN, -NHCONH₂,
-NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и R_d независимо
10 выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, C₃₋₈
циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил и
4-8-членный гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо
выбранными из: C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила); предпочтительно, R₁ представляет собой C₂₋₆
алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами,
15 независимо выбранными из: -OH, -O(C₁₋₆ алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂,
-CONH(C₁₋₆ алкила) и -CON(C₁₋₆ алкил)₂; еще более предпочтительно, R₁ представляет
собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или
замещен -OH, -OCH₃, -NH(CH₃) или -N(CH₃)₂; и более предпочтительно, R₁ представляет
собой этинил;

20 R₁' выбран из галогена, -O(C₁₋₆ алкила) и -S(C₁₋₆ алкила), и n равен 0 или 1;
предпочтительно, R₁' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более
предпочтительно, n равен 0;

R₂ представляет собой -NH₂;

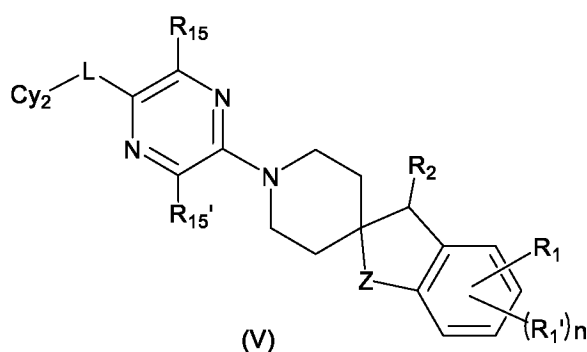
R₁₄ выбран из водорода, -NH₂ и C₁₋₆ алкила; предпочтительно, R₁₄ представляет собой
25 водород или -NH₂; и более предпочтительно, R₁₄ представляет собой водород;

R_{14}' представляет собой C_{1-6} алкил;

Cy_2 представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)- OH и $-(C_{1-6}$ алкил)- $O-(C_{1-6}$ алкила); и

L отсутствует, или L представляет собой S ; и предпочтительно L представляет собой S .

10 **Вариант реализации 16.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (V):



15 где

Z представляет собой CH_2 или O ; и, предпочтительно, Z представляет собой CH_2 ;

R_1 представляет собой C_{2-6} алкинил, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-O(C_{1-6}$ галогеналкила), $-O(C_{3-8}$ циклоалкила), $-O(4-8-членного гетероциклила)$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{3-8}$ циклоалкила), $-S(4-8-членного гетероциклила)$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NH-CN$, $-NHCONH_2$, $-NHCO(C_{1-6}$ алкила), $-CONR_aR_b$, $-COOR_c$ и $-COR_d$, причем каждый R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6}$ алкил)- $O-(C_{1-6}$ алкила), $-(C_{1-6}$ алкил)- OH , $-(C_{1-6}$ алкил)- CN , C_{3-8} циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; и каждый вышеупомянутый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероциклил необязательно замещен

20

25

одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила); предпочтительно, R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -OH, -O(C₁₋₆ алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHCONH₂, -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый

5 R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила, где каждый C₃₋₈ циклоалкил и 4-8-членный гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила); более предпочтительно, R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами,

10 независимо выбранными из: -OH, -CONH₂, -O(C₁₋₆ алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHCONH₂, -CONH(C₁₋₆ алкила), -CONH(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -CON(C₁₋₆ алкил)₂, -CON(C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкила), -CONH(C₃₋₈ циклоалкила), -COOH, -COO(C₁₋₆ алкила), -CO(C₁₋₆ алкила), -CO(4-8-членного гетероциклила) и -CO(4-8-членный гетероциклил)-O-(C₁₋₆ алкила); еще более предпочтительно, R₁ представляет собой этинил,

15 пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или замещен -OH, -CONH₂, -OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHCONH₂, -CONH(C₁₋₃ алкилом), -CONH(CH₂CH₂)-O-(CH₃), -CON(CH₃)₂, -CON(CH₃)(CH₂CH₂-O-CH₃), -CONH(циклопропил), -COOH, -COO(CH₃), -CO(CH₃), -CO(азетидинилом) или -CO(азетидинил)-O-(CH₃); и наиболее предпочтительно R₁ представляет собой этинил, замещенный -CONH(CH₃),

20 -CONH(CH₂CH₃) или -CONH(CH₂CH₂)-O-(CH₃);

R₁' выбран из галогена, -O(C₁₋₆ алкила) и -S(C₁₋₆ алкила), и n равен 0 или 1; предпочтительно, R₁' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более предпочтительно, n равен 0;

R₂ представляет собой -NH₂;

25 каждый R₁₅ и R₁₅' независимо выбран из водорода, -NH₂, -CN, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и -(C₁₋₆ алкил)-OH; предпочтительно, каждый R₁₅ и R₁₅' независимо выбран из водорода, -NH₂, C₁₋₆ алкила и -(C₁₋₆ алкил)-OH; и более предпочтительно R₁₅ и R₁₅' оба представляют собой водород;

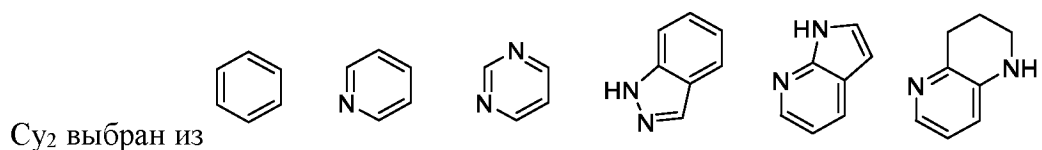
30 Су₂ представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆

алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и

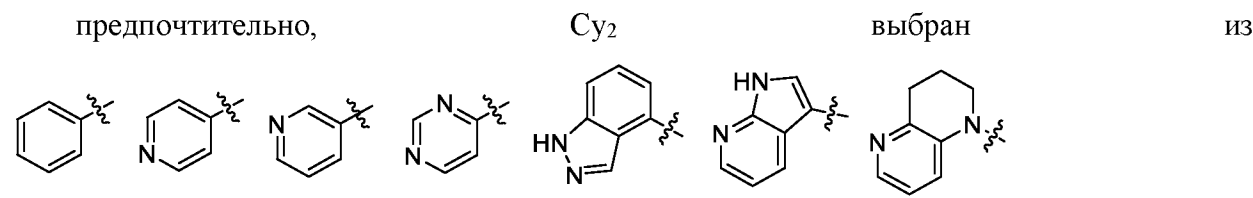
L отсутствует, или L представляет собой S; и предпочтительно L представляет собой S.

5 **Вариант реализации 17.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно любому из вариантов реализации 1-16, отличающееся тем, что Su_2 представляет собой фенил, пиридил, пиримидил, индазолил, пирролопиридил или 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридирил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами,
10 независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)-ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила.

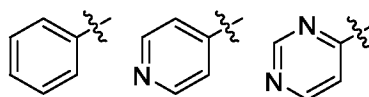
Вариант реализации 18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно
15 варианту реализации 17, отличающееся тем, что



каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо
выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)-
20 ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила;

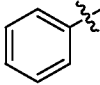


каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо
выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)-
25 ОН, $-(C_{1-6}$ алкил)-О-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и

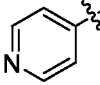


более предпочтительно, S_{y2} выбран из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -O(C_{1-6} алкила), -S(C_{1-6} алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH, -(C_{1-6} алкил)-O- (C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила.

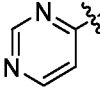
Вариант реализации 19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 18, отличающееся тем, что

S_{y2} представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -O(C_{1-6} алкила) и -S(C_{1-6} алкила);

или

S_{y2} представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила, -O(C_{1-6} алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH, -(C_{1-6} алкил)-O-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и предпочтительно R₇ и R₈ оба представляют собой водород;

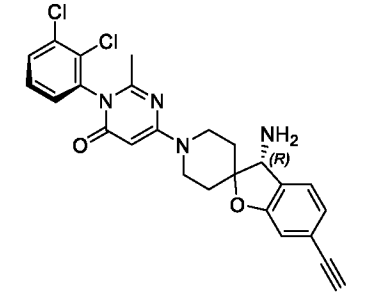
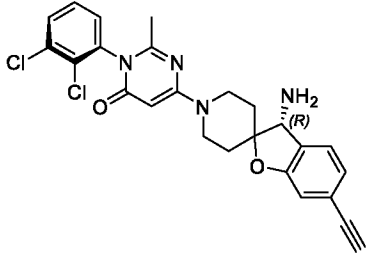
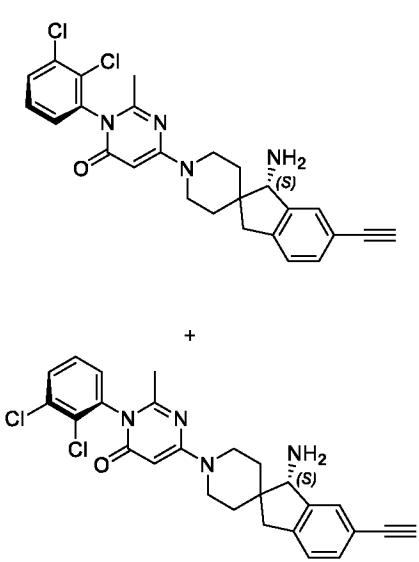
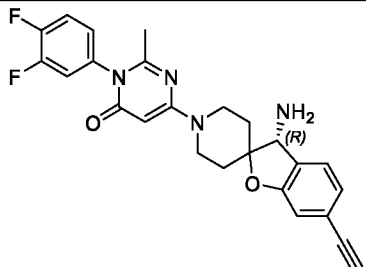
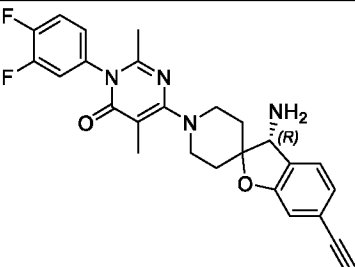
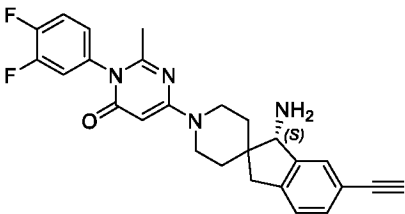
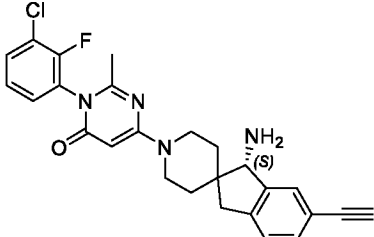
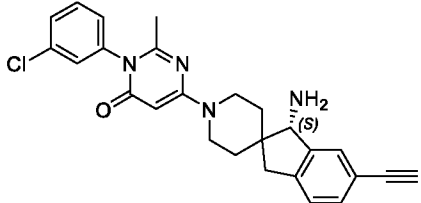
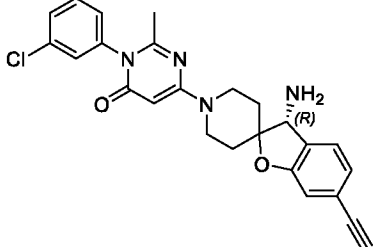
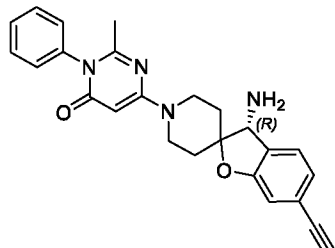
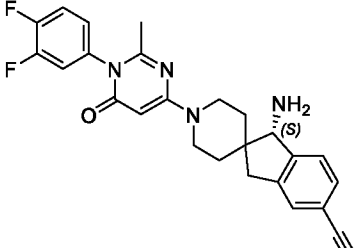
или

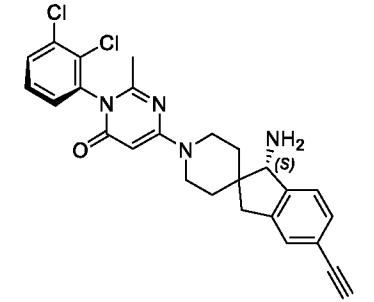
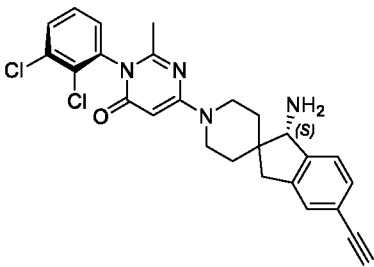
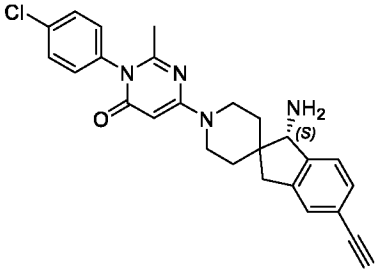
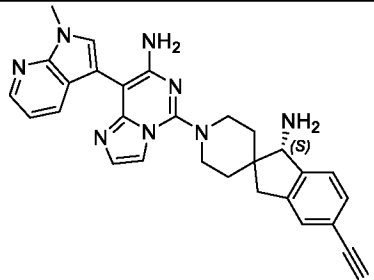
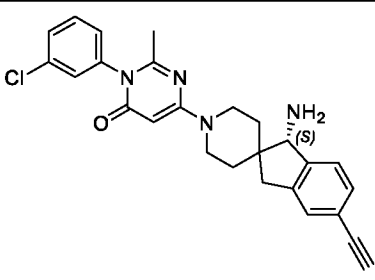
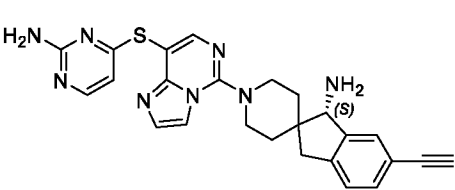
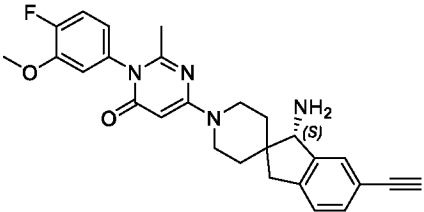
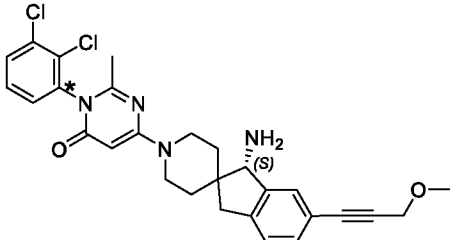
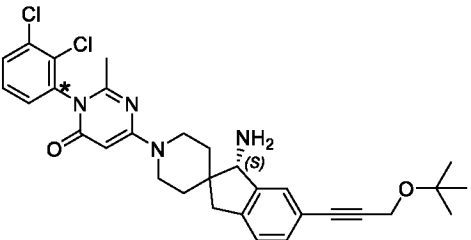
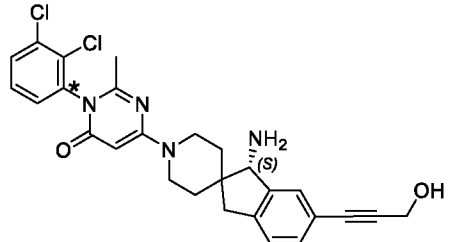
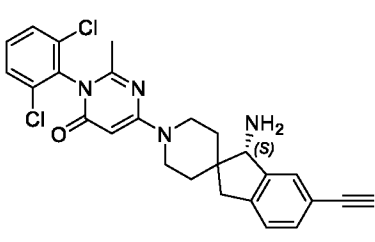
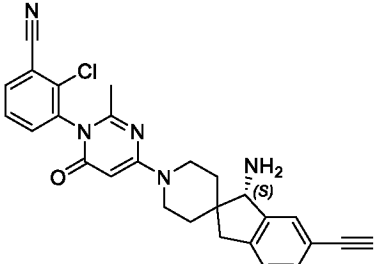
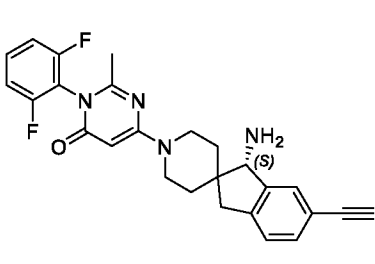
S_{y2} представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH и -(C_{1-6} алкил)-O-(C_{1-6} алкила); и предпочтительно R₇ и R₈ оба представляют собой водород.

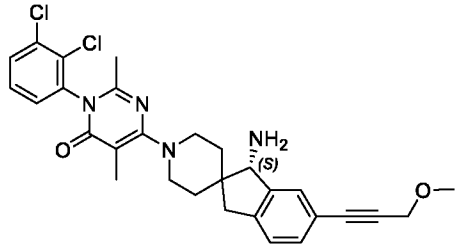
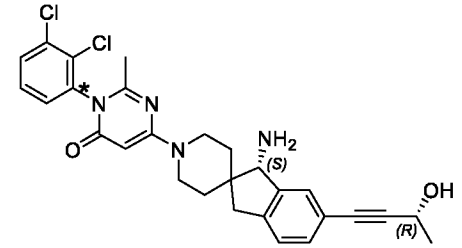
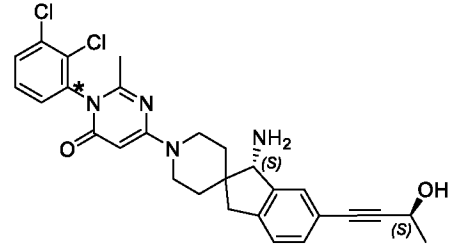
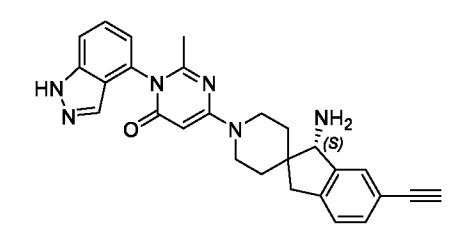
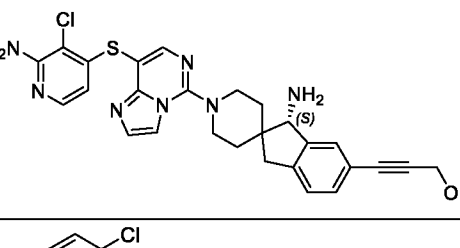
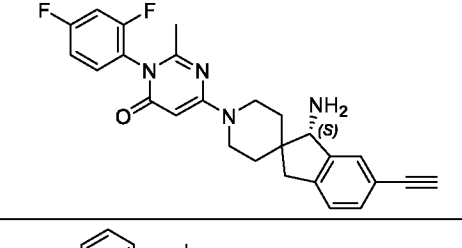
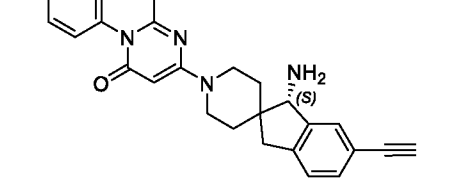
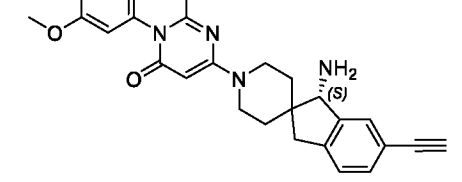
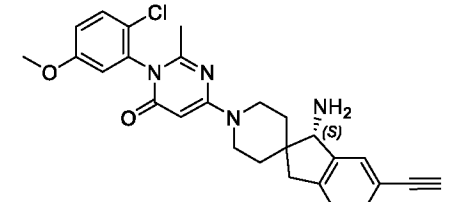
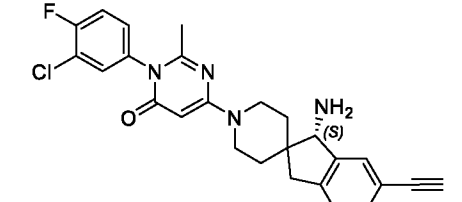
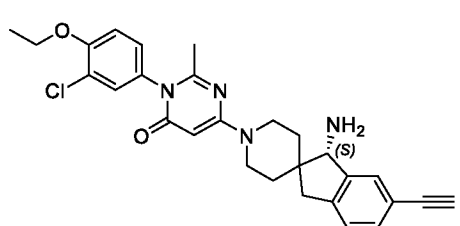
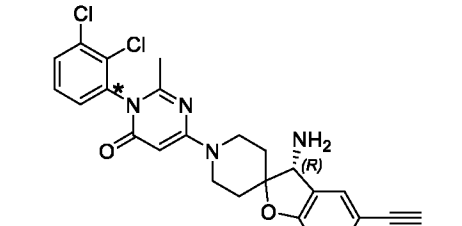
Вариант реализации 20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, которое выбрано из:

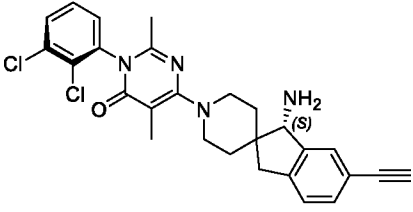
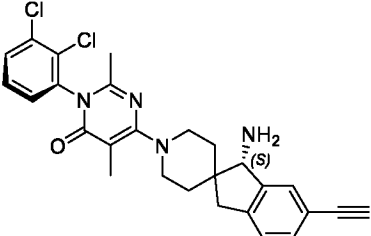
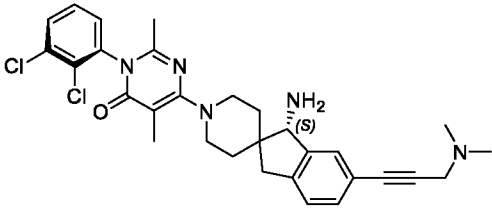
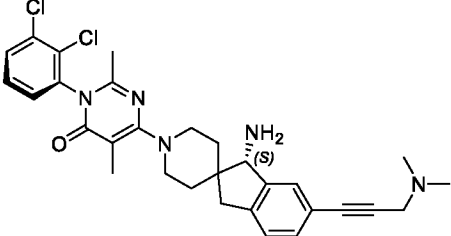
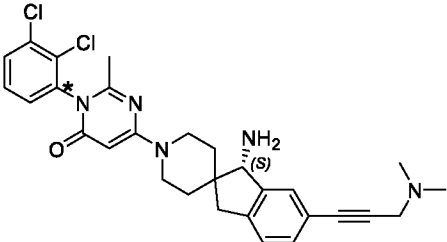
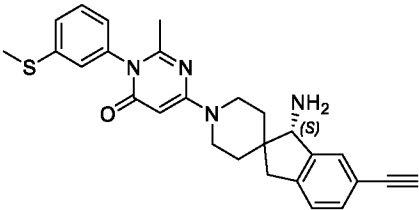
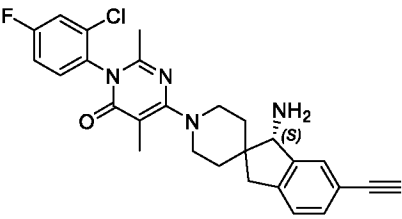
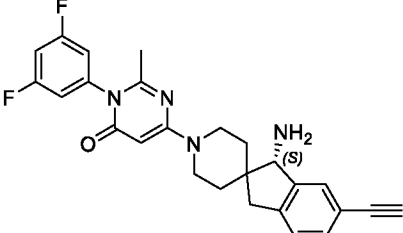
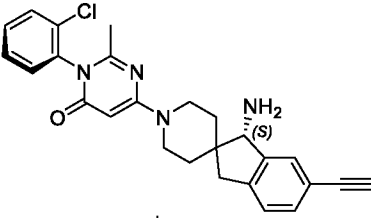
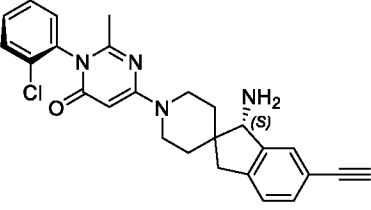
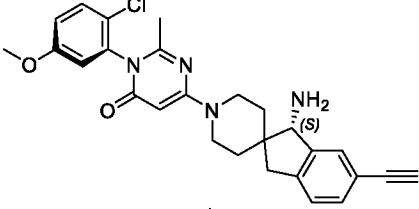
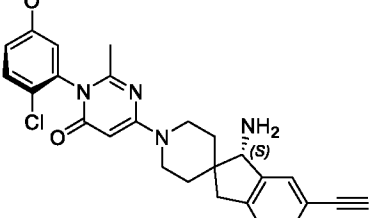
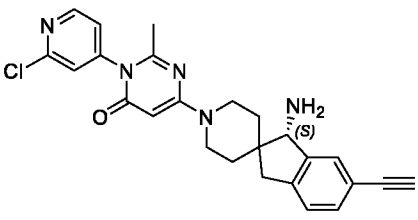
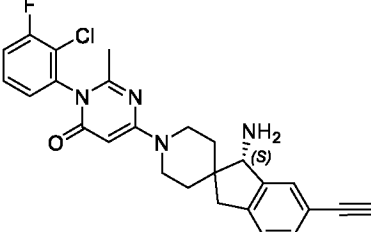
| № | Структурная формула | № | Структурная формула |
|---|---------------------|---|---------------------|
|---|---------------------|---|---------------------|

| | | | |
|---|--|----|--|
| 1 | | 2 | |
| 3 | | 4 | |
| 5 | | 6 | |
| 7 | | 8 | |
| 9 | | 10 | |

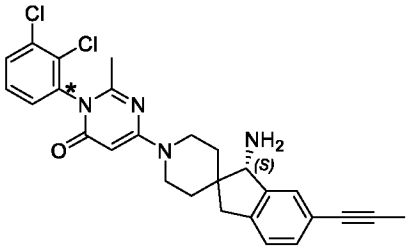
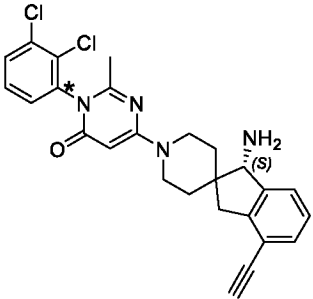
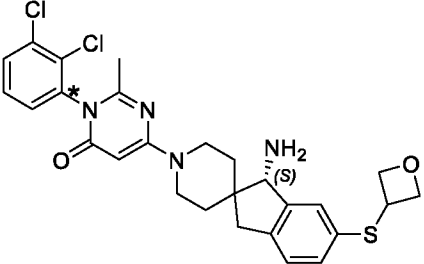
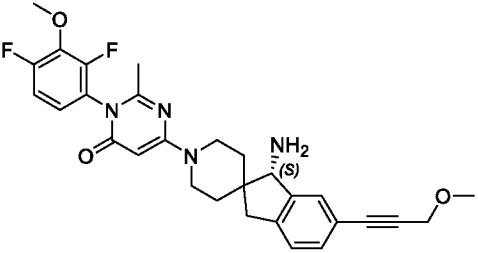
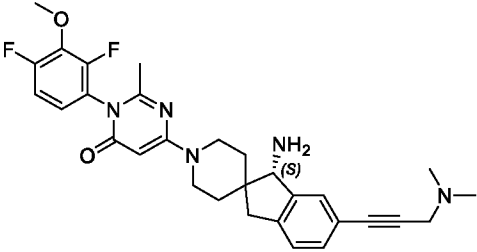
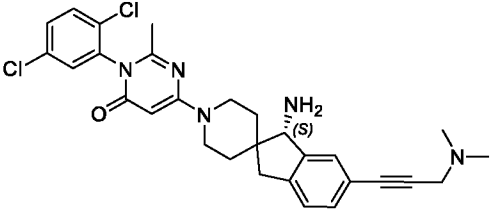
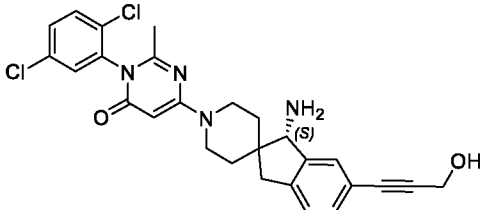
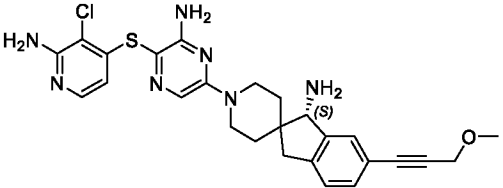
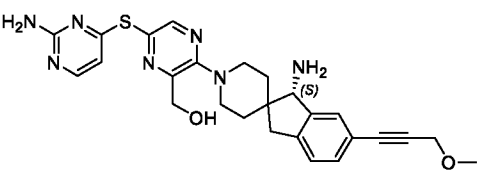
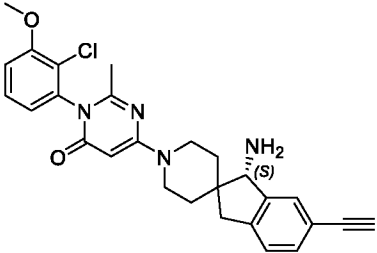
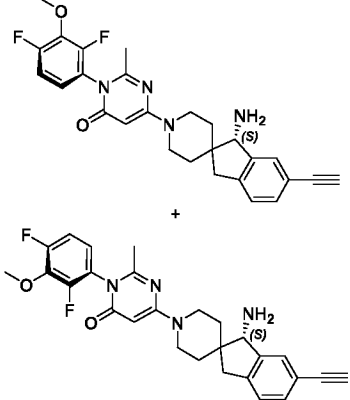
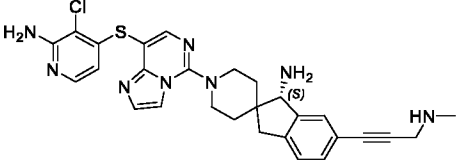
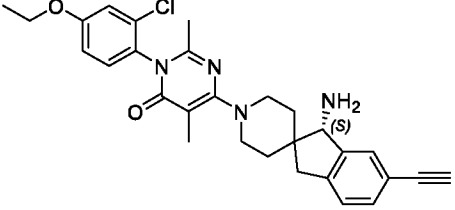
| | | |
|------------------------|--|---|
| <p>11 и 28</p> |  <p>+</p>  | <p>12 и 64</p>  |
| <p>13</p> |  | <p>14</p>  |
| <p>15</p> |  | <p>16</p>  |
| <p>17</p> |  | <p>18</p>  |
| <p>19</p> |  | <p>21</p>  |

| | | | |
|------------------------|--|-----------|--|
| <p>20 и 24</p> |  <p style="text-align: center;">+</p>  | <p>22</p> |  |
| <p>25</p> |  | <p>26</p> |  |
| <p>27</p> |  | <p>29</p> |  |
| <p>30</p> |  | <p>31</p> |  |
| <p>32</p> |  | <p>33</p> |  |
| <p>34</p> |  | <p>35</p> |  |

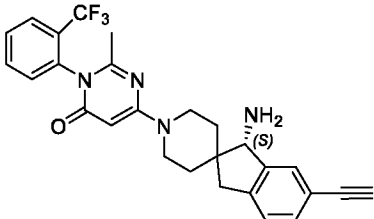
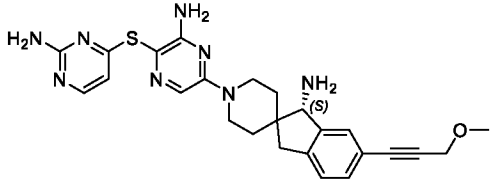
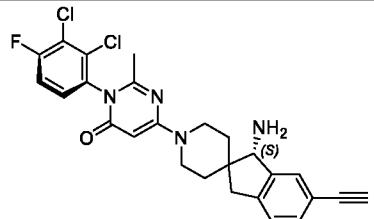
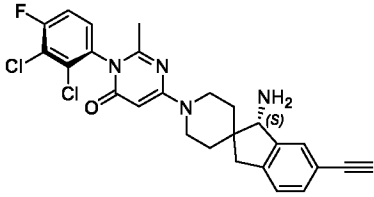
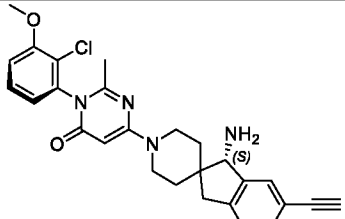
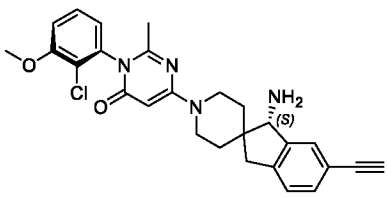
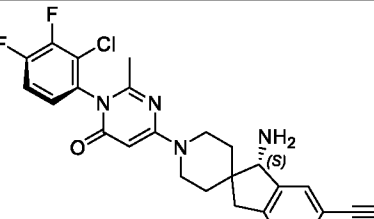
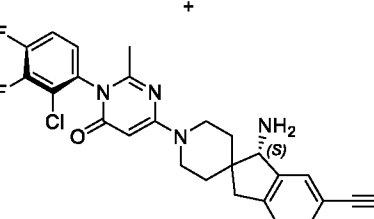
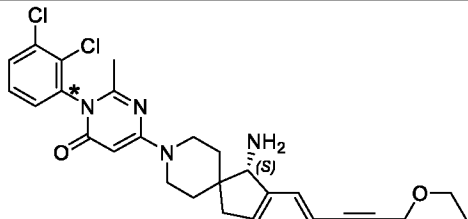
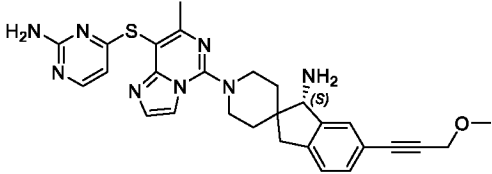
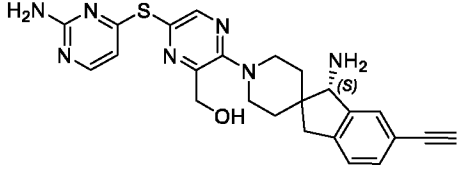
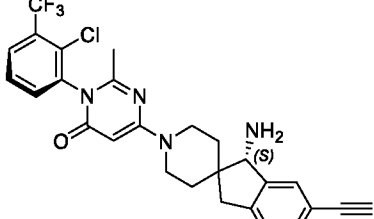
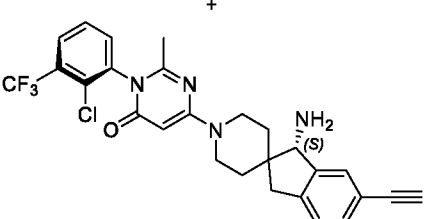
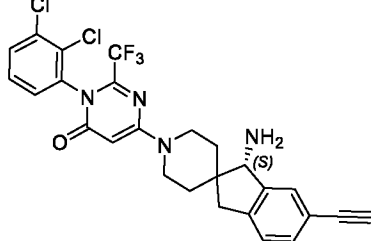
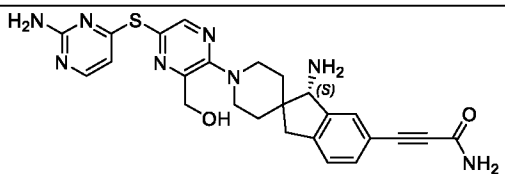
| | | | |
|----|---|----|--|
| 36 |  | 37 |  |
| 38 |  | 39 |  |
| 40 |  | 41 |  |
| 42 |  | 43 |  |
| 44 |  | 45 |  |
| 46 |  | 47 |  |

| | | | |
|------------------------|--|------------------------|--|
| <p>48 И 49</p> |  <p style="text-align: center;">+</p>  | <p>50 И 51</p> |  <p style="text-align: center;">+</p>  |
| <p>52</p> |  | <p>53</p> |  |
| <p>54</p> |  | <p>55</p> |  |
| <p>56 И 57</p> |  <p style="text-align: center;">+</p>  | <p>58 И 59</p> |  <p style="text-align: center;">+</p>  |
| <p>60</p> |  | <p>61</p> |  |

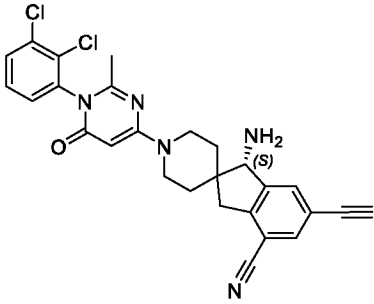
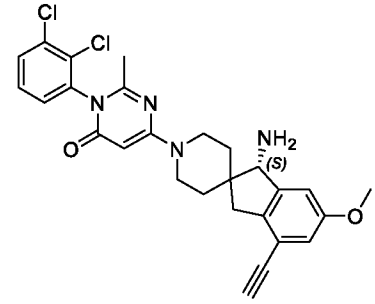
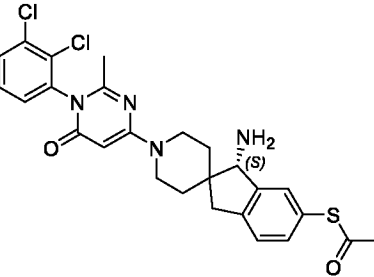
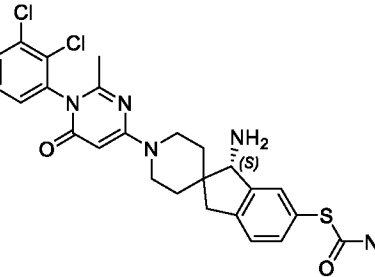
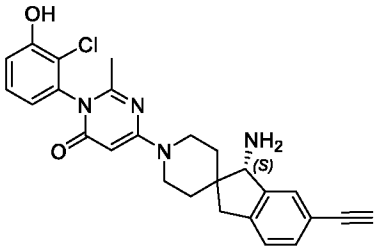
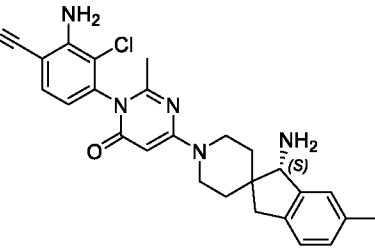
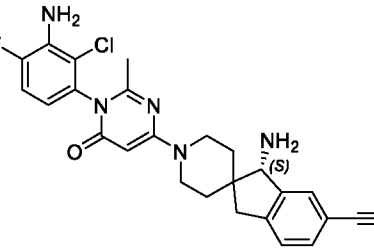
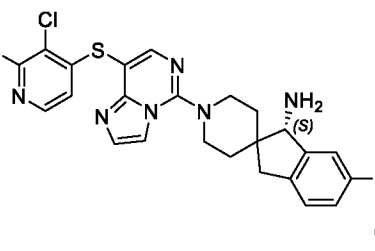
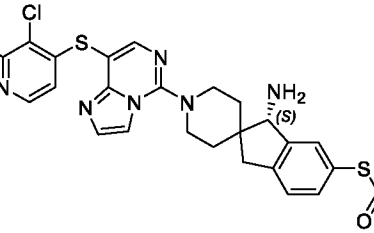
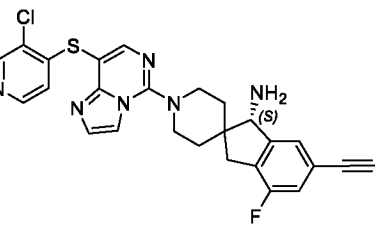
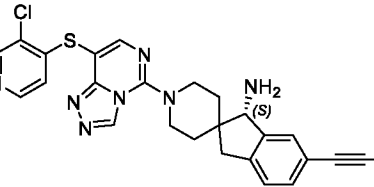
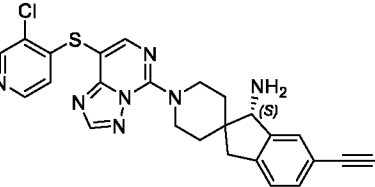
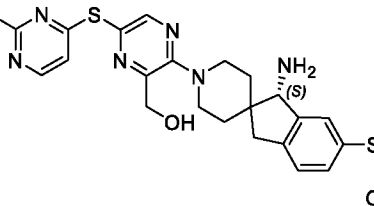
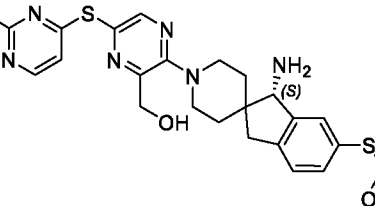
| | | | |
|---------------|------|----|--|
| 62 | | 63 | |
| 65 и 66 | | 67 | |
| | | 68 | |
| 69 | | 70 | |
| 71 | | 72 | |
| 73 | | 74 | |
| 75 | | 76 | |
| 77 | | 78 | |

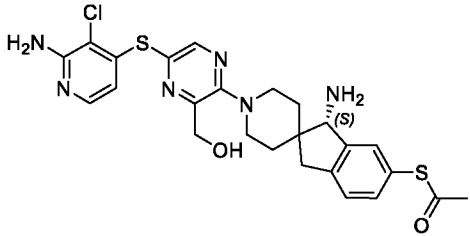
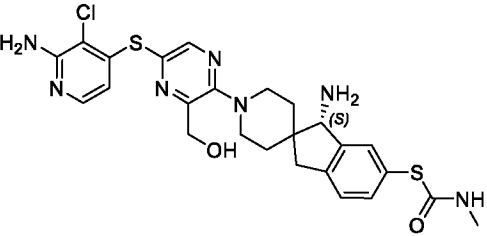
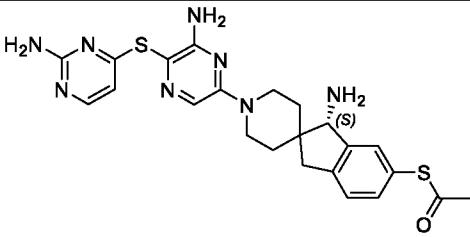
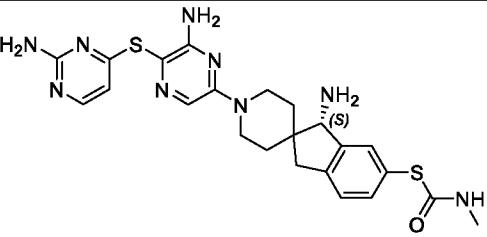
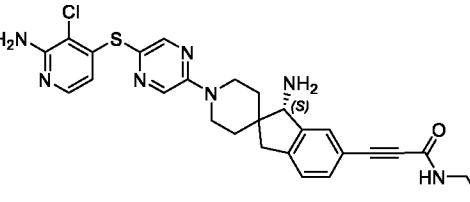
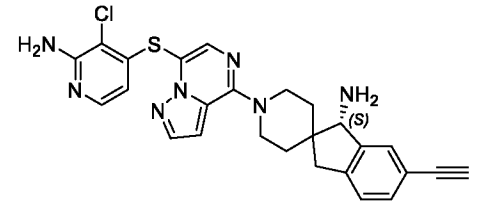
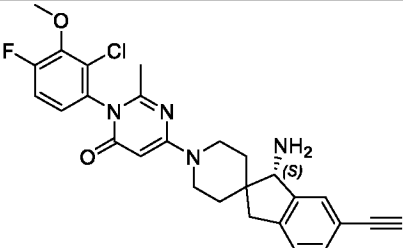
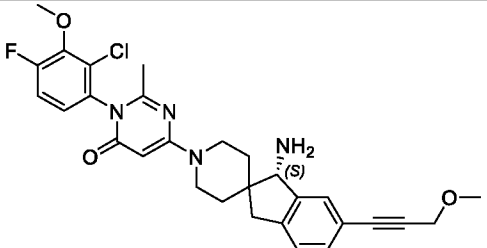
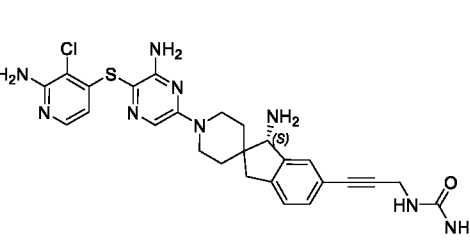
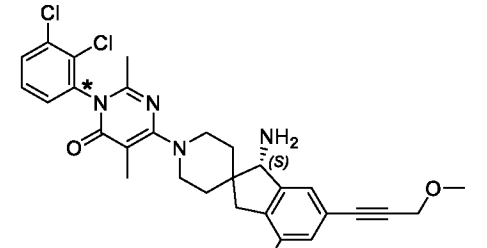
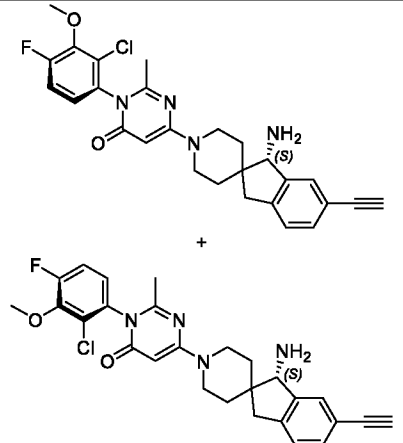
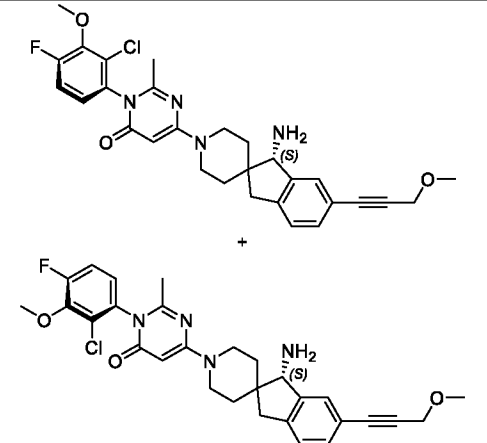
| | | | |
|---------------|---|----|--|
| 79 |  | 80 |  |
| 81 |  | 82 |  |
| 83 |  | 84 |  |
| 85 |  | 86 |  |
| 87 |  | 90 |  |
| 88 и 89 |  | 91 |  |
| | | 92 |  |

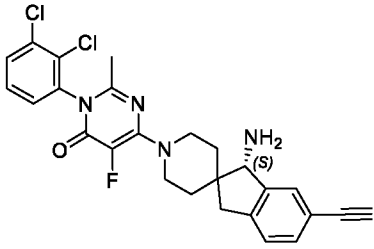
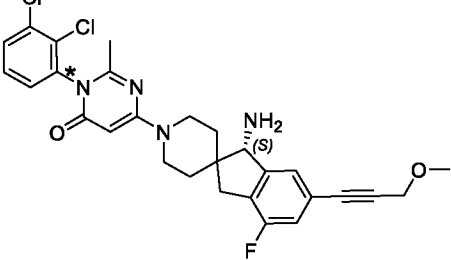
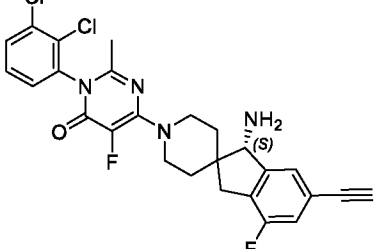
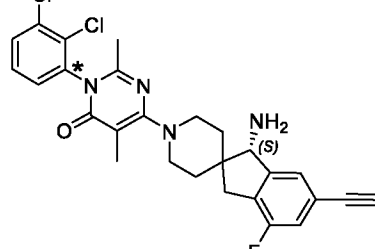
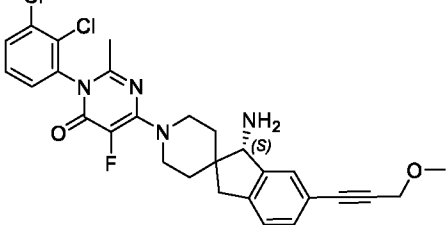
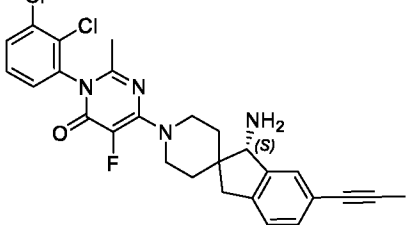
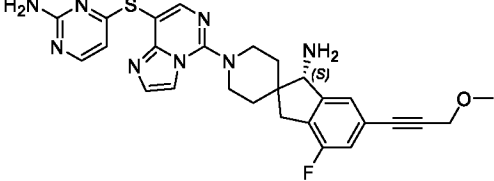
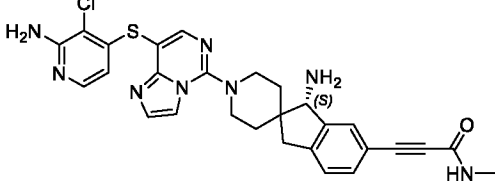
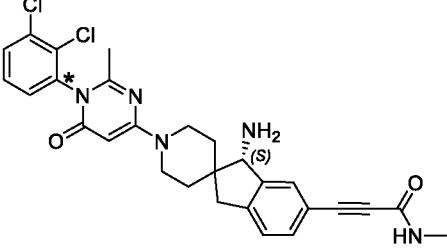
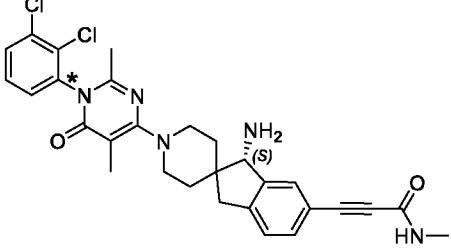
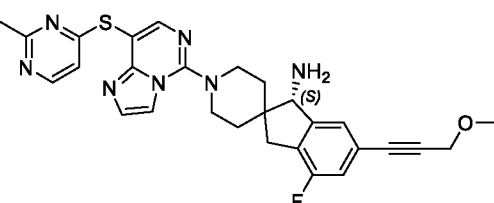
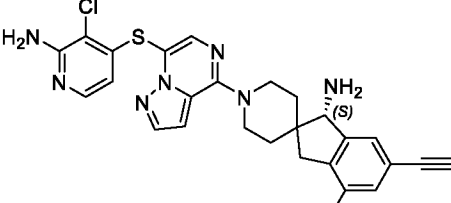
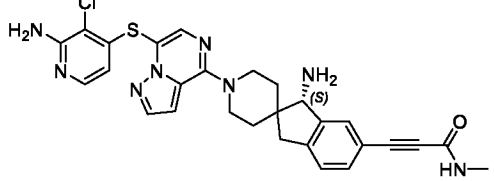
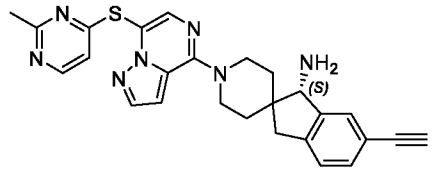
| | | | |
|-----------------|--|-----|--|
| 93 | | 94 | |
| 95 | | 96 | |
| 97 | | 98 | |
| 99 | | 100 | |
| 101 | | 104 | |
| 102 и 103 | | 106 | |

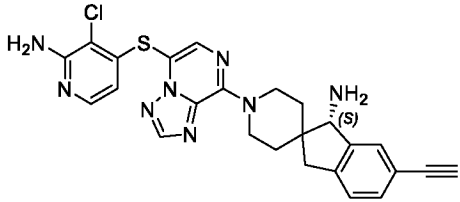
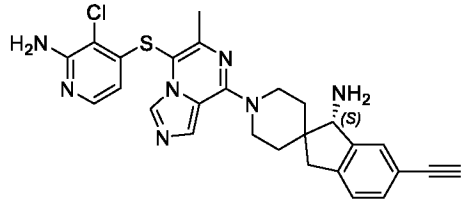
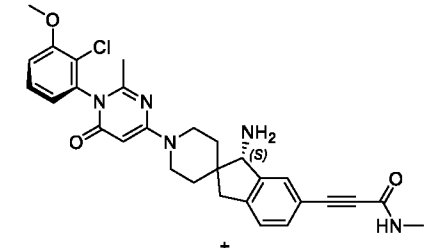
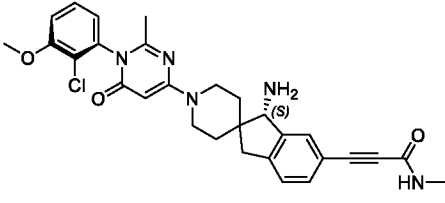
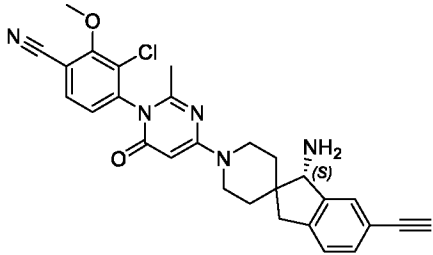
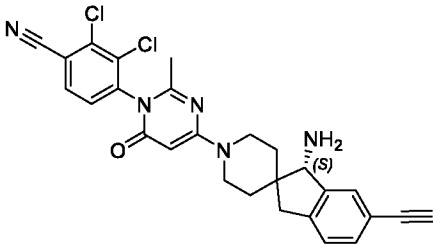
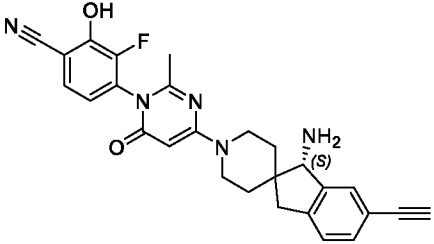
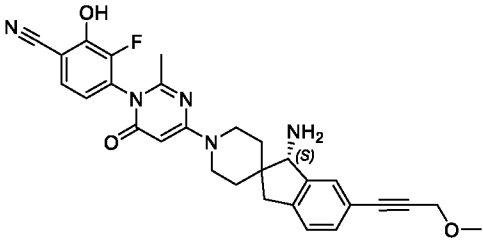
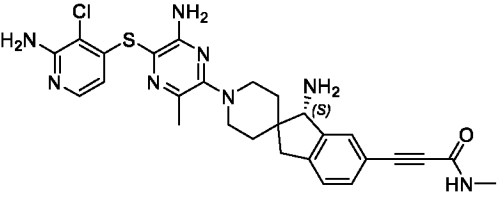
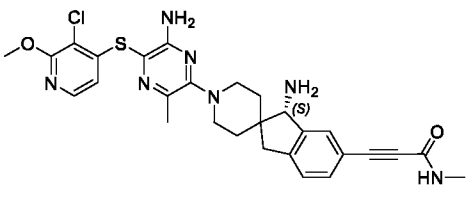
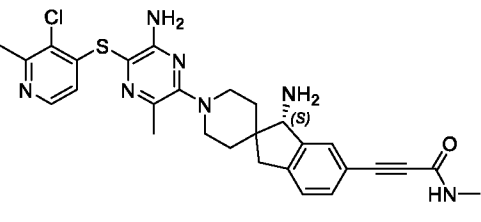
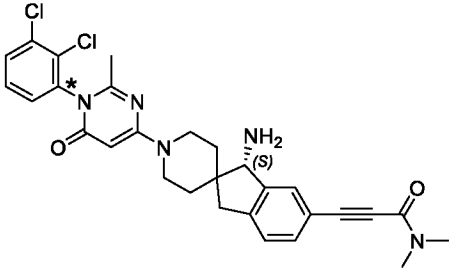
| | | | |
|-----------------|--|-----------------|---|
| 107 |  | 112 |  |
| 108 и 109 |  <p style="text-align: center;">+</p>  | 110 и 111 |  <p style="text-align: center;">+</p>  |
| 113 и 114 |  <p style="text-align: center;">+</p>  | 115 |  |
| 117 |  | 116 |  |
| 118 и 119 |  <p style="text-align: center;">+</p>  | 120 | |
| | | 121 |  |
| | | 122 |  |

| | | |
|--------------------------|--|------------|
| <p>124 и 125</p> | | <p>123</p> |
| <p>127</p> | | <p>126</p> |
| <p>129</p> | | <p>128</p> |
| <p>131</p> | | <p>130</p> |
| <p>133</p> | | <p>132</p> |
| <p>135</p> | | <p>136</p> |

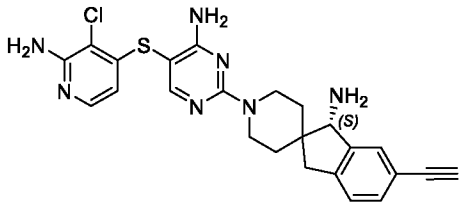
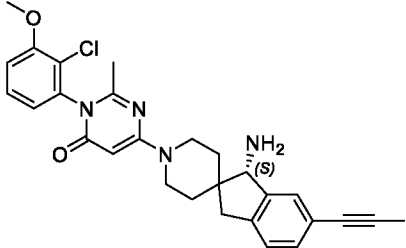
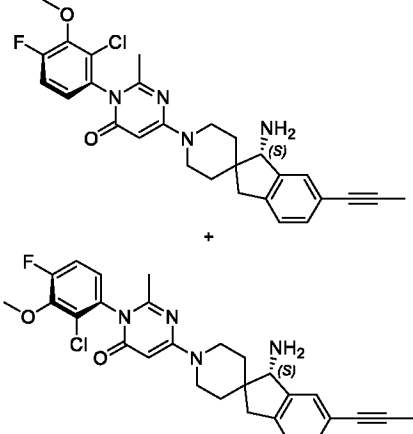
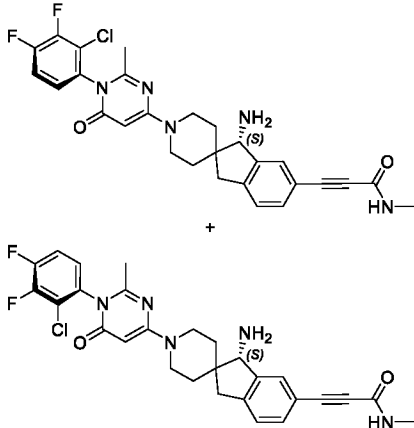
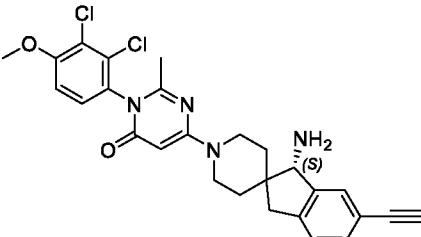
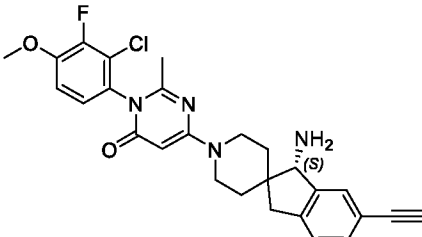
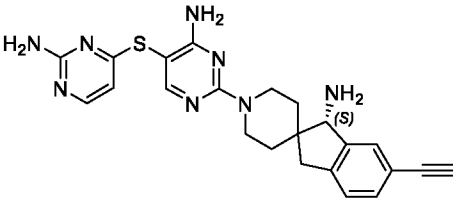
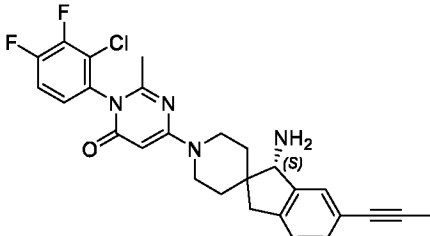
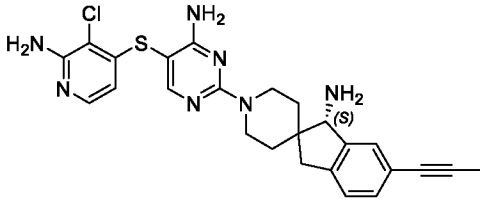
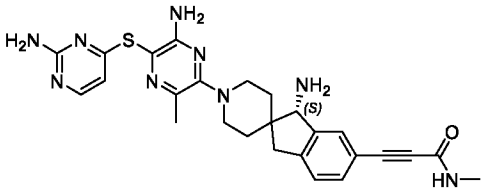
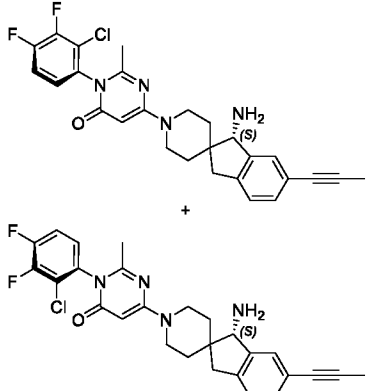
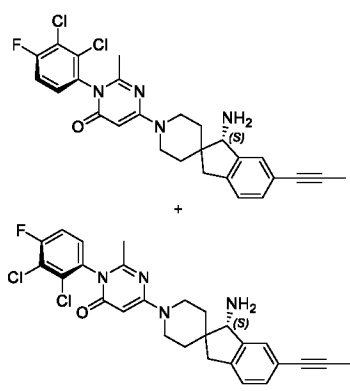
| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 137 |  | 138 |  |
| 139 |  | 140 |  |
| 141 |  | 142 |  |
| 143 |  | 144 |  |
| 145 |  | 146 |  |
| 147 |  | 148 |  |
| 149 |  | 150 |  |

| | | | |
|-----------------|---|-----------------|--|
| 151 |  | 152 |  |
| 153 |  | 154 |  |
| 155 |  | 156 |  |
| 157 |  | 158 |  |
| 159 |  | 160 |  |
| 161 и 162 |  | 163 и 164 |  |

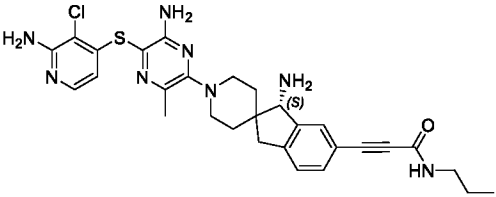
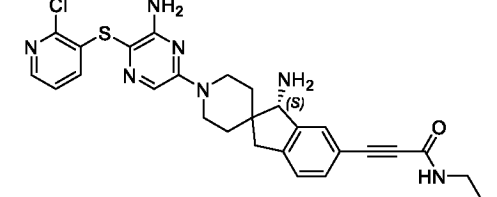
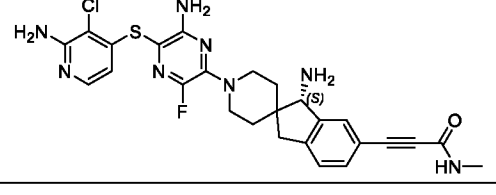
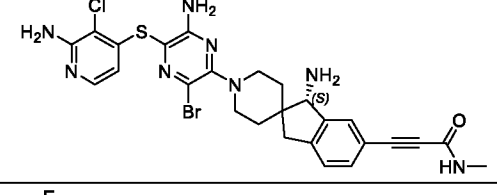
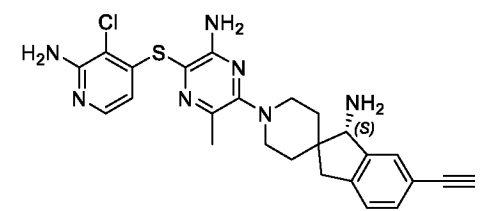
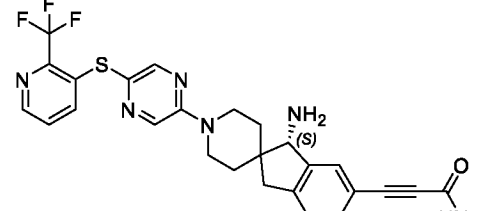
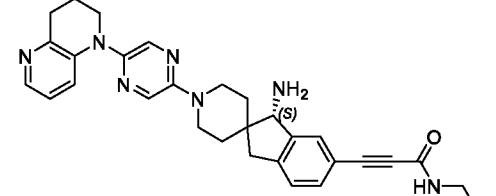
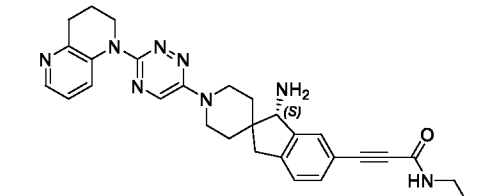
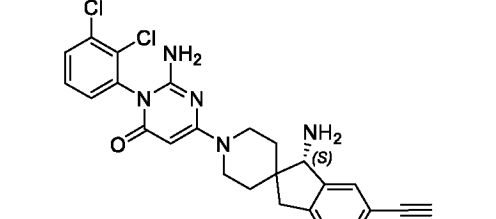
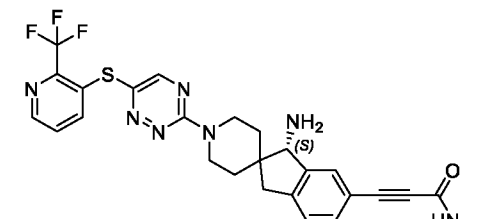
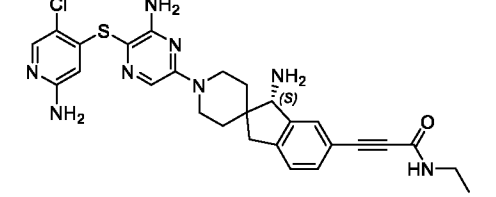
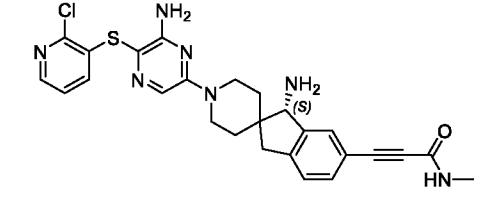
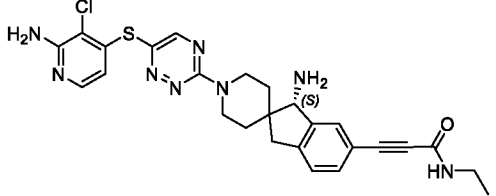
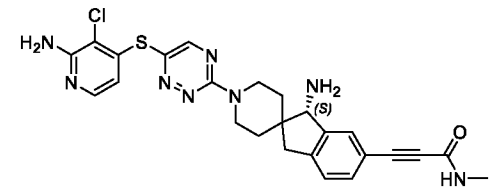
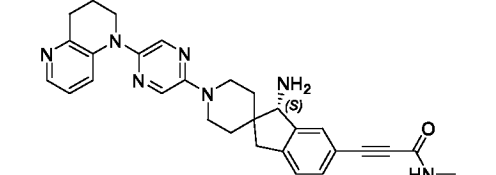
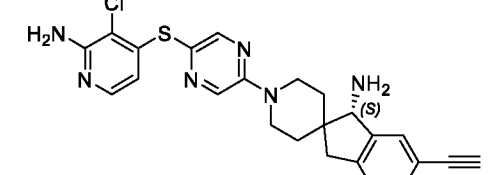
| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 165 |  | 166 |  |
| 167 |  | 168 |  |
| 169 |  | 170 |  |
| 171 |  | 172 |  |
| 173 |  | 174 |  |
| 175 |  | 176 |  |
| 177 |  | 178 |  |

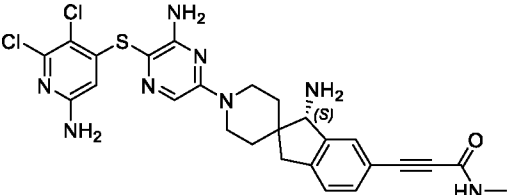
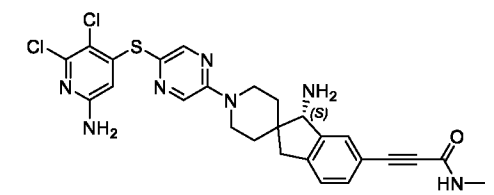
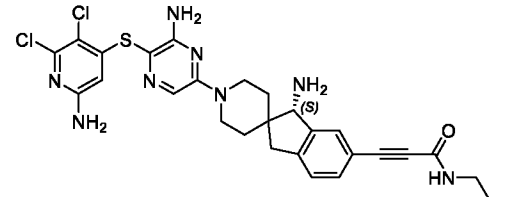
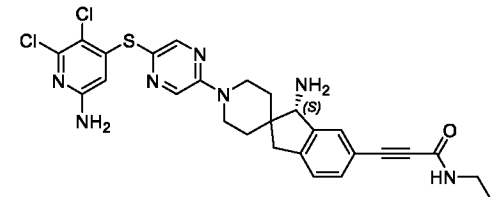
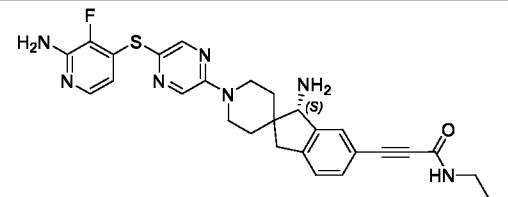
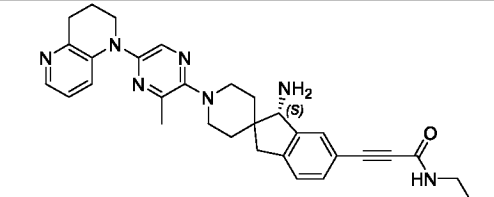
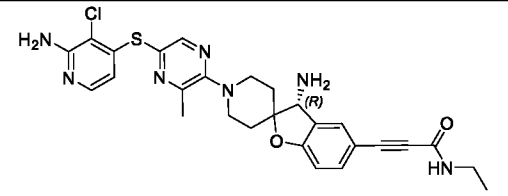
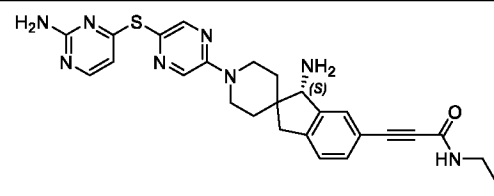
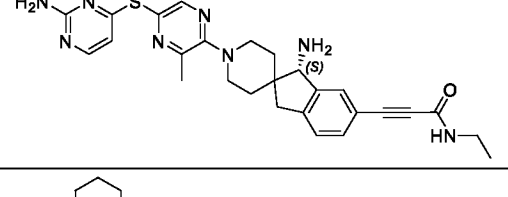
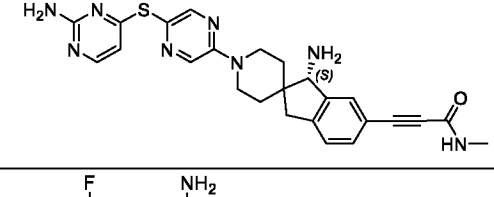
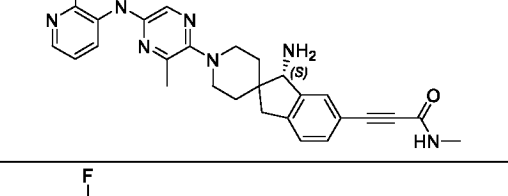
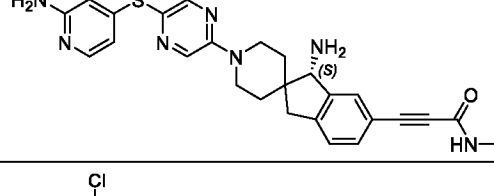
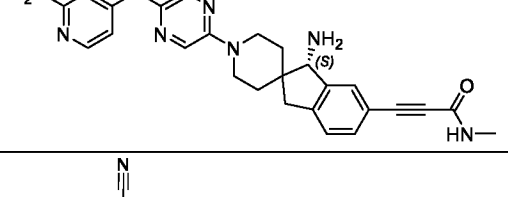
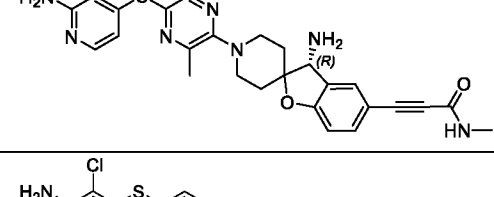
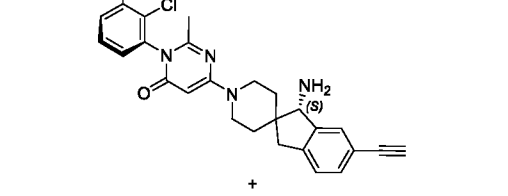
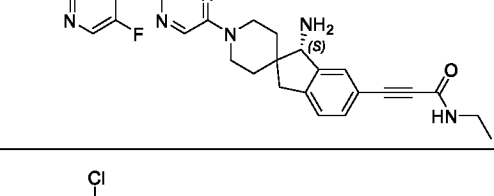
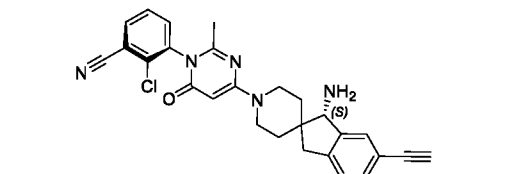
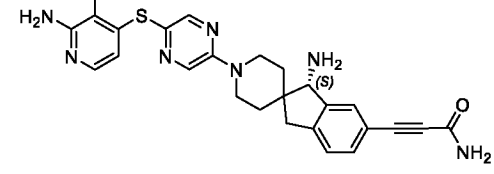
| | | | |
|-----------------|--|-----|--|
| 179 |  | 180 |  |
| 181 и 182 |   | 183 |  |
| | | 184 |  |
| 185 |  | 186 |  |
| 187 |  | 188 |  |
| 189 |  | 194 |  |

| | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--|
| <p>190 и 191</p> | | <p>192 и 193</p> | |
| <p>195</p> | | <p>196</p> | |
| <p>197</p> | | <p>198</p> | |
| <p>199</p> | | <p>200 и 201</p> | |
| <p>202</p> | | <p>200 и 201</p> | |
| <p>203</p> | | <p>204</p> | |

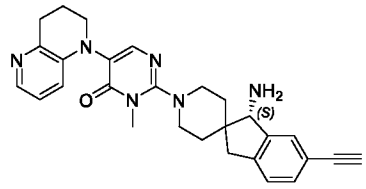
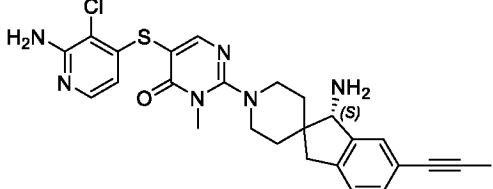
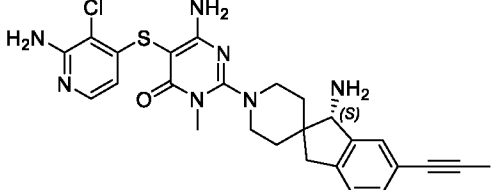
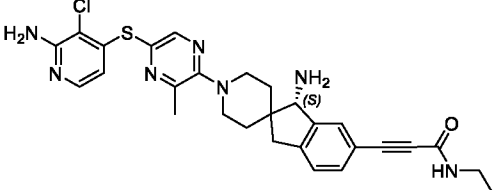
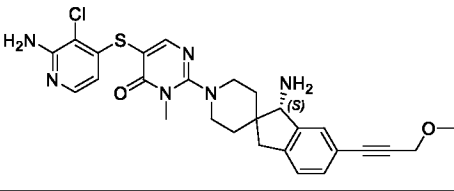
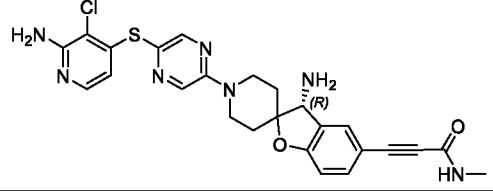
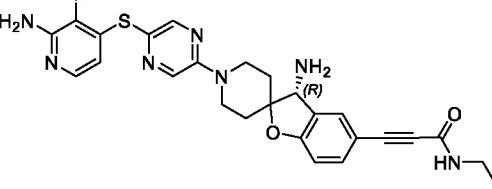
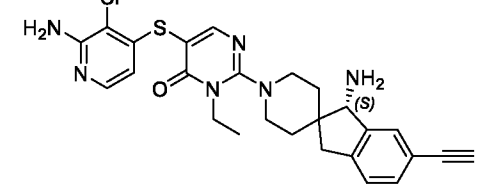
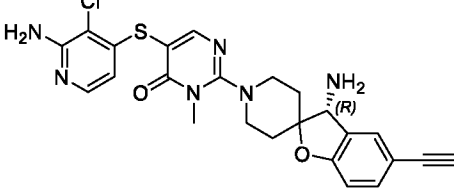
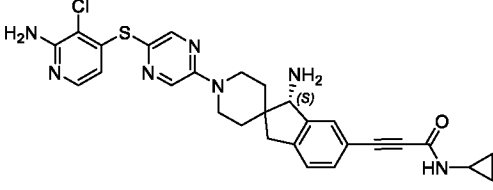
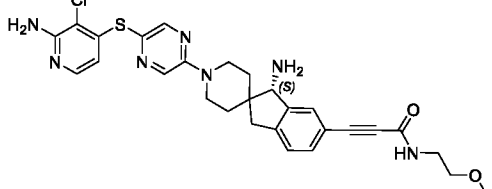
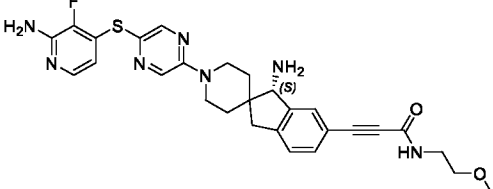
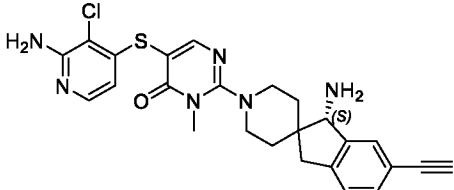
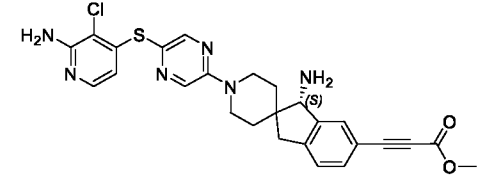
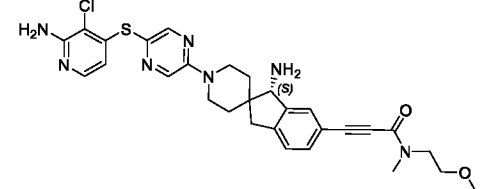
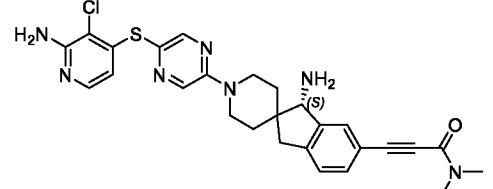
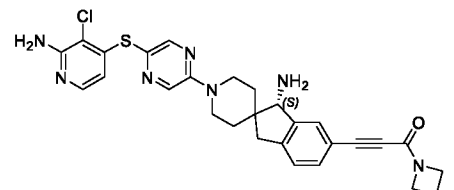
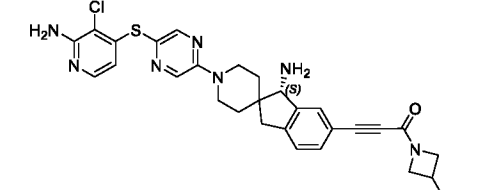
| | | | |
|-----------------|---|-----------------|---|
| 205 |  | 206 |  |
| 207 и 208 |  | 209 и 210 |  |
| 211 |  | 212 |  |
| 213 |  | 214 |  |
| 215 |  | 216 |  |
| 217 и 218 |  | 220 и 221 |  |

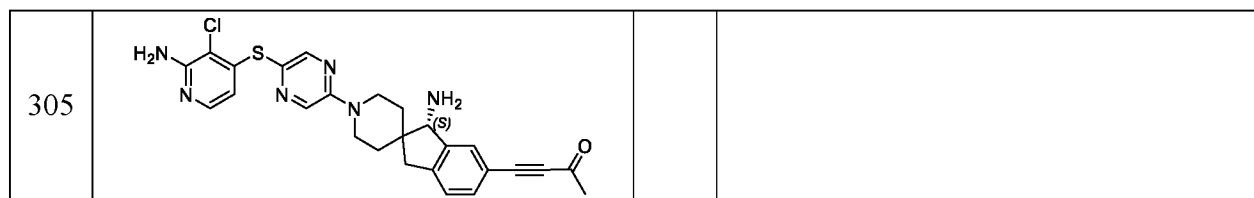
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 219 | | 222 | |
| 223 | | 224 | |
| 225 | | 226 | |
| 227 | | 228 | |
| 229 | | 230 | |
| 231 | | 232 | |
| 233 | | 234 | |
| 235 | | 236 | |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 237 |  | 238 |  |
| 239 |  | 240 |  |
| 241 |  | 242 |  |
| 243 |  | 244 |  |
| 245 |  | 246 |  |
| 247 |  | 248 |  |
| 249 |  | 250 |  |
| 251 |  | 252 |  |

| | | | |
|-----------------|---|-----|--|
| 253 |  | 254 |  |
| 255 |  | 256 |  |
| 257 |  | 258 |  |
| 259 |  | 260 |  |
| 261 |  | 262 |  |
| 263 |  | 264 |  |
| 265 |  | 266 |  |
| 267 и 268 |  | 269 |  |
| |  | 270 |  |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 271 | | 272 | |
| 273 | | 274 | |
| 275 | | 276 | |
| 277 | | 278 | |
| 279 | | 280 | |
| 281 | | 282 | |
| 283 | | 284 | |
| 285 | | 286 | |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 287 |  | 288 |  |
| 289 |  | 290 |  |
| 291 |  | 292 |  |
| 293 |  | 294 |  |
| 295 |  | 296 |  |
| 297 |  | 298 |  |
| 299 |  | 300 |  |
| 301 |  | 302 |  |
| 303 |  | 304 |  |



Вариант реализации 21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов реализации 1-20 и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант реализации 22. Способ ингибирования активности SHP2 *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение SHP2 в контакт с эффективным количеством соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-20.

Вариант реализации 23. Применение соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-20 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2, и предпочтительно для лечения или предотвращения рака, синдрома Нунан и синдрома LEOPARD, где рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лейкоз, лимфому и миелому; и рак более предпочтительно выбран из рака молочной железы, меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака головы и шеи (такого как плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рака печени, рака почки, рака яичника, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака эндометрия, карциномы щитовидной железы, саркомы, карциномы надпочечника, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), ювенильного острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (В-ОЛЛ), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), крупноклеточной В-клеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелодиспластического синдрома и миеломы (такой как множественная миелома).

Вариант реализации 24. Способ лечения или предотвращения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-20, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой заболевание, опосредованное SHP2 или опосредованное по меньшей мере отчасти SHP2, и заболевание предпочтительно представляет собой рак, синдром Нунан и синдром LEOPARD, где рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лейкоз, лимфому и миелому; и рак более предпочтительно выбран из рака молочной железы, меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака головы и шеи (такого как плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рака печени, рака почки, рака яичника, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака эндометрия, карциномы щитовидной железы, саркомы, карциномы надпочечника, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), ювенильного острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (В-ОЛЛ), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), крупноклеточной В-клеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелодиспластического синдрома и миеломы (такой как множественная миелома).

Вариант реализации 25. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-20 для применения в качестве лекарственного средства.

Вариант реализации 26. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов реализации 1-20, для применения для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2, и предпочтительно для применения для лечения или предотвращения рака, синдрома Нунан и синдрома LEOPARD, где рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное образование, включая лейкоз, лимфому и миелому; и рак более предпочтительно выбран из рака молочной железы, меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака головы и шеи

(такого как плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рака печени, рака почки, рака яичника, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака эндометрия, карциномы щитовидной железы, саркомы, карциномы надпочечника, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), ювенильного острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (В-ОЛЛ), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), крупноклеточной В-клеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелодиспластического синдрома и миеломы (такой как множественная миелома).

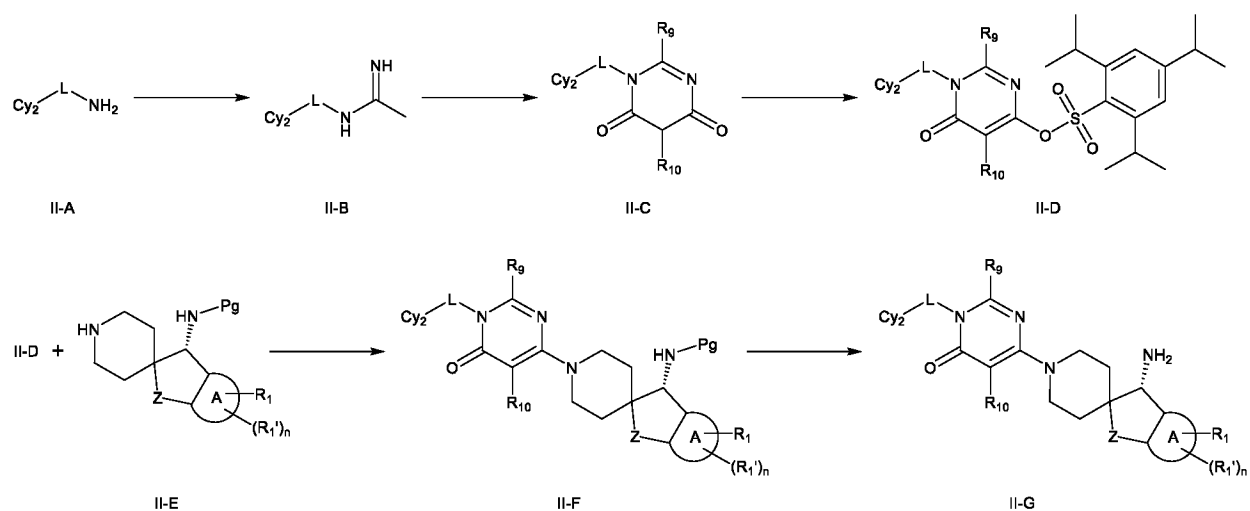
Вариант реализации 27. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов реализации 1-20 и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, где дополнительный терапевтический агент предпочтительно выбран из: антинеопластического активного агента, противовоспалительного агента или иммуномодулятора, при этом антинеопластический активный агент включает химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунных контрольных точек и терапевтический агент нацеленного действия.

Разные варианты реализации настоящего изобретения (включая последующие примеры) и отличительные признаки разных вариантов реализации следует толковать как произвольным образом объединенные друг с другом, и все разнообразные решения, полученные на основе указанных взаимных комбинаций, включены в объем настоящего изобретения, так же, как и решения, полученные на основе взаимных комбинаций, конкретно и отдельно представленных в настоящем документе, если в контексте явным образом не утверждается иное.

Общие способы синтеза

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанное в настоящем документе, может быть синтезировано с использованием коммерчески доступных исходных веществ, способами, известными в данной области техники, или способами, описанными в настоящей патентной заявке. Последовательности синтеза, показанные на схемах с 1 по 4, иллюстрируют общие способы синтеза соединений согласно настоящему изобретению.

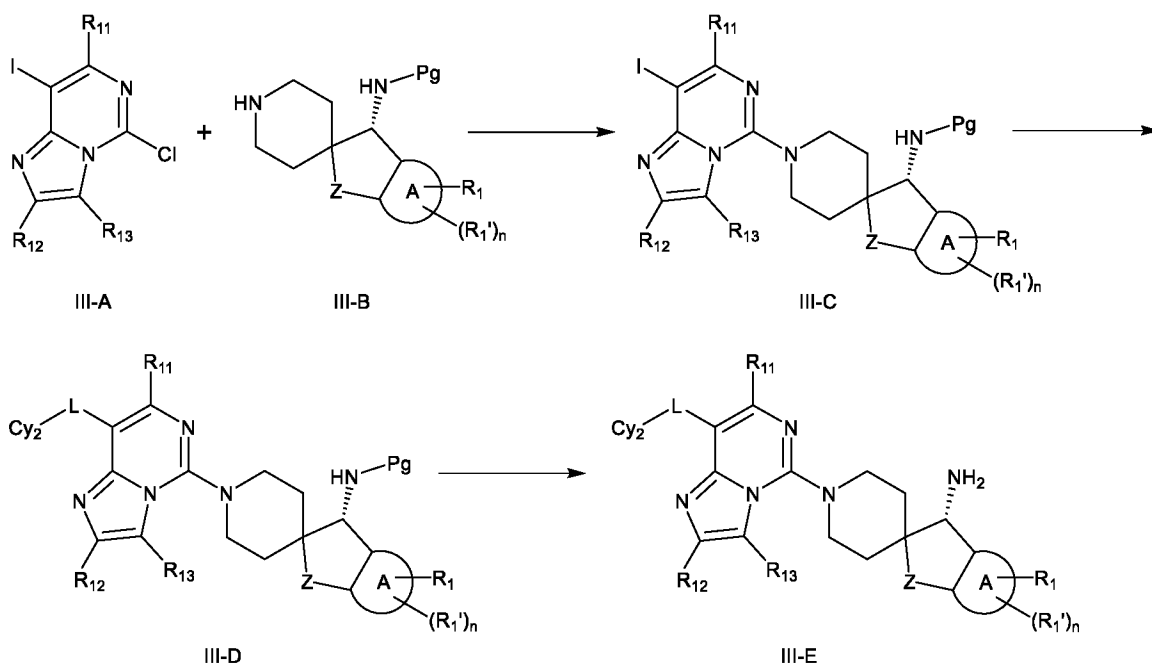
Схема 1:



Кольцо A, Z, R₁, R₁' , n, L и Cy₂ определены так же, как для формулы (I); Pg представляет собой защитную группу amino; и каждый R₉ и R₁₀ независимо выбран из водорода, -NH₂, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

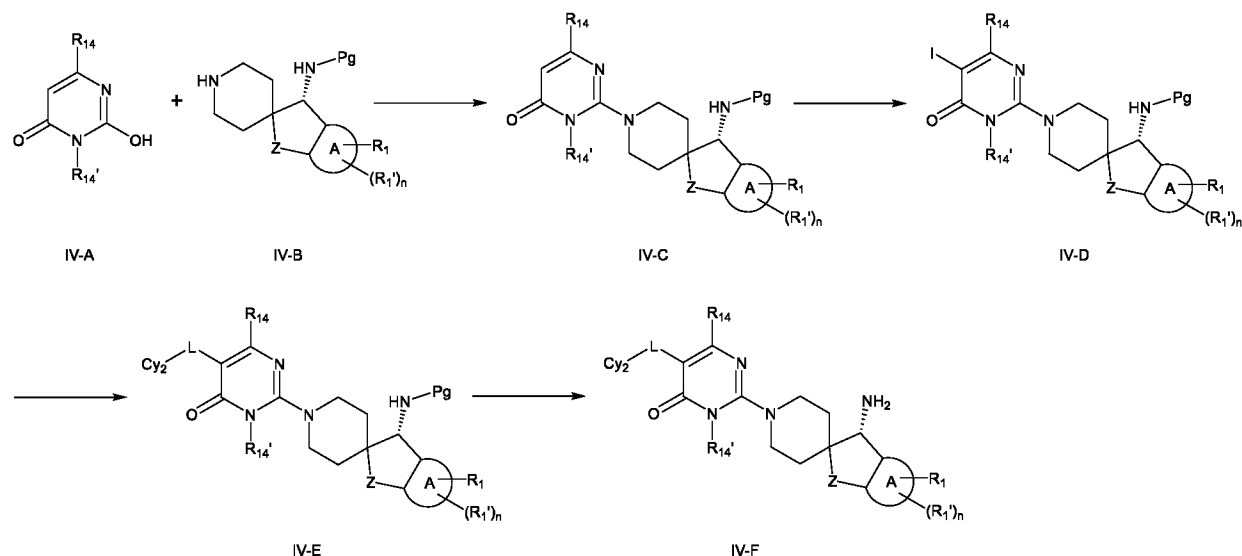
Как показано на схеме 1, проводят взаимодействие соединения формулы II-A с ацетонитрилом в условиях катализа хлороводородом с получением соединения формулы II-B. Проводят взаимодействие соединения формулы II-B с соответствующим малонатом в щелочных условиях (этоксид натрия/этанол) с получением соединения формулы II-C. Проводят взаимодействие соединения формулы II-C с 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлоридом с получением соединения формулы II-D. Проводят взаимодействие соединения формулы II-D с соединением формулы II-E в щелочных условиях (Et₃N или DIEA) с получением соединения формулы II-F. Удаляют защитную группу в соединении формулы II-F при помощи кислоты с получением соединения формулы II-G.

Схема 2:



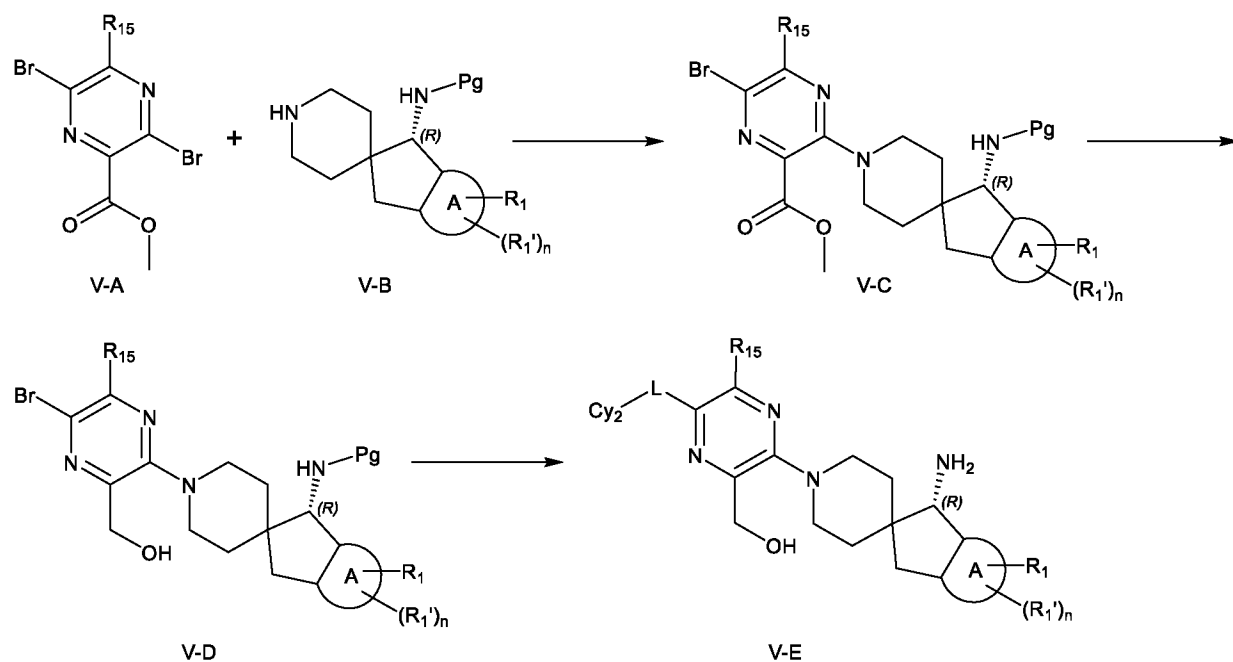
Кольцо А, Z, R₁, R₁' , n, L и Cy₂ определены так же, как для формулы (I); Pg представляет собой защитную группу амина; и каждый R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбран из водорода, -NH₂, -CN, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

- 5 Как показано на схеме 2, проводят взаимодействие соединения формулы III-A и соединения формулы III-B по реакции нуклеофильного замещения в щелочных условиях (Et₃N или DIEA) с получением соединения формулы III-C. Проводят реакцию сочетания соединения формулы III-C и серосодержащей натриевой соли или эфира бороновой кислоты в условиях палладиевого катализа с получением соединения формулы III-D.
- 10 Катализируемую палладием реакцию сочетания проводят в подходящих условиях. Применяемое основание может быть выбрано из Cs₂CO₃, K₂CO₃, DIEA и т.д., и применяемый катализатор может быть выбран из Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ и т.д. Удаляют защитную группу в соединении формулы III-D при помощи кислоты с получением соединения формулы III-E.



Кольцо A, Z, R₁, R₁' , n, L и Cy₂ определены так же, как для формулы (I); Pg представляет собой защитную группу амина; R₁₄ выбран из водорода, -NH₂ и C₁₋₆ алкила; и R₁₄' представляет собой C₁₋₆ алкил.

- 5 Как показано на схеме 3, проводят взаимодействие соединения формулы IV-A с соединением формулы IV-B в условиях с использованием BOP и DBU с получением соединения формулы IV-C. Проводят взаимодействие соединения формулы IV-C с NIS с получением соединения формулы IV-D. Проводят реакцию сочетания соединения формулы IV-D и серосодержащей натриевой соли или эфира бороновой кислоты в условиях
- 10 палладиевого катализа с получением соединения формулы IV-E. Катализируемую палладием реакцию сочетания проводят в подходящих условиях. Применяемое основание может быть выбрано из Cs₂CO₃, K₂CO₃, DIEA и т.д., и применяемый катализатор может быть выбран из Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ и т.д. Удаляют защитную группу в соединении формулы IV-E при помощи кислоты с получением соединения формулы IV-F.



Кольцо A, R_1 , R_1' , n, L и Cy_2 определены так же, как для формулы (I); Pg представляет собой защитную группу амина; и R_{15} выбран из водорода, $-NH_2$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$.

- 5 Как показано на схеме 4, проводят взаимодействие соединения формулы V-A с соединением формулы V-B в щелочных условиях (Et_3N или DIEA) с получением соединения формулы V-C. Проводят взаимодействие соединения формулы IV-C с DIBAL-H с получением соединения формулы V-D. Проводят реакцию сочетания соединения формулы V-D и серосодержащей натриевой соли или эфира бороновой кислоты в условиях палладиевого катализа и удаляют защитные группы кислотой с получением соединения формулы V-E. Катализируемую палладием реакцию сочетания проводят в подходящих условиях. Применяемое основание может быть выбрано из CS_2CO_3 , K_2CO_3 , DIEA и т.д., и применяемый катализатор может быть выбран из $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ и т.д.
- 10
- 15 Заместители в получаемых таким образом соединениях могут быть дополнительно модифицированы с получением других целевых соединений. Синтетические химические превращения описаны, например, в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ред., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и в последующих изданиях указанных работ.
- 20

Перед применением соединение(-я) согласно настоящему изобретению может(могут) быть очищено(-ы) путем колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или другими подходящими способами.

Фармацевтические композиции и применение

5 Соединение согласно настоящему изобретению (например, соединение согласно любому из примеров, таких как описано в настоящем документе) применяют по отдельности или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для получения фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция содержит: (а) эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению; (b)
10 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, один или более фармацевтически приемлемых носителей); и необязательно (с) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество относится к вспомогательному веществу, которое совместимо с активными ингредиентами композиции
15 (и в некоторых вариантах реализации может стабилизировать активные ингредиенты) и безвредно для субъекта, которого лечат. Например, агенты, повышающие растворимость, такие как циклодекстрины (которые образуют специфические комплексы с соединениями согласно настоящему изобретению, имеющие повышенную растворимость), можно применять в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки активных
20 ингредиентов. Примеры других вспомогательных веществ включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие как D&C Желтый # 10. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, стандартном справочнике по данной области техники.

25 Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, может быть введена разными известными способами, такими как пероральный, местный, ректальный, парентеральный, в виде ингаляционного распыляемого состава или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает способы подкожной, внутрикожной, внутривенной,
30 внутримышечной, внутрисуставной, внутриартериальной, внутрисиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может быть получена в виде таблетки, капсулы, саше, драже, порошка, гранулы, пастилки, порошка для перерастворения, жидкого препарата или суппозитория. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, получена с возможностью внутривенной инфузии, местного введения или перорального введения.

Пероральная композиция может представлять собой любую перорально приемлемую лекарственную форму, включая, но не ограничиваясь указанными, таблетки, капсулы, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. Носители, традиционно применяемые в таблетках, включают лактозу и кукурузный крахмал. В таблетки также, как правило, добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Подходящие разбавители для перорального введения в виде капсулы включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если водные суспензии или эмульсии вводят перорально, то активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе совместно с эмульгаторами или суспендирующими агентами. По мере необходимости могут быть добавлены определенные подсластители, вкусоароматические добавки или красители.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может присутствовать в таблетке в количестве 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может присутствовать в капсуле в количестве 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг.

Стерильная инъекционная композиция (например, водная или масляная суспензия) может быть получена согласно способам, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей (например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная композиция также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число фармацевтически приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно применять, входят маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды (например, синтетические моно- или диглицериды). Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, и натуральные фармацевтически приемлемые масла, оливковое масло или

касторовое масло, в частности, в полиоксиэтилированных формах, можно применять в качестве стерильной инъекционной среды. Указанные масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующий агент на основе длинноцепочечного спирта или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие агенты.

Ингаляционная композиция может быть получена согласно способам, хорошо известным в области фармацевтических составов, и может быть получена в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других повышающих растворимость или диспергирующих агентов, известных в данной области техники.

Композиция для местного применения может быть получена в виде масла, крема, лосьона, мази и т.д. Подходящие носители для композиции включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), разветвленные жиры или масла, животные жиры и высокомолекулярные спирты (более C12). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, в котором растворим активный ингредиент. По мере необходимости дополнительно могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты и антиоксиданты, а также агенты, придающие окраску или аромат. Кроме того, в указанных местных составах можно применять усилители проникновения через кожу. Примеры указанных усилителей можно найти в патентах США №3989816 и 4444762.

Кремы могут быть получены из смеси минерального масла, самоэмульгируемого пчелиного воска и воды, в которую добавляют смесь активного ингредиента, растворенного в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Примером такого крема является крем, который включает, по массе, примерно 40 частей воды, примерно 20 частей пчелиного воска, примерно 40 частей минерального масла и примерно 1 часть миндального масла. Мази могут быть получены смешением раствора активного ингредиента в растительном масле, таком как миндальное масло, с теплым мягким парафином и выдерживанием смеси для остывания. Примером такой мази является мазь, которая включает примерно 30% по массе миндального масла и примерно 70% по массе белого мягкого парафина.

Подходящие исследования *in vitro* можно применять для оценки действия соединений согласно настоящему изобретению в отношении ингибирования активности SHP2.

Дополнительное действие соединений согласно настоящему изобретению в отношении предотвращения или лечения рака может быть более подробно изучено в исследованиях *in vivo*. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено животному (например, в мышинной модели), страдающему от рака, и может быть оценено его терапевтическое действие. Если были получены успешные доклинические результаты, то могут быть предсказаны диапазон доз и способов введения животным, таким как человек.

Для соединения согласно настоящему изобретению в доклинических исследованиях может быть продемонстрирована достаточная практическая применимость для проведения клинических испытаний, нацеленных на демонстрацию благоприятного терапевтического или профилактического действия, например, у субъектов, страдающих от рака.

В настоящем документе термин «рак» относится к клеточному нарушению, характеризующемуся неконтролируемой или нерегулируемой пролиферацией клеток, пониженной клеточной дифференцировкой, недопустимой способностью внедряться в окружающие ткани и/или способностью образовывать новые центры роста в эктопических участках. Термин «рак» включает, но не ограничивается указанными, солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования, такие как лейкоз, лимфома или миелома. Термин «рак» включает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин «рак» дополнительно включает первичный рак и метастатический рак, рецидивирующий рак и рефрактерный рак.

Неограничивающие примеры солидных опухолей включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак толстой кишки; рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андрогензависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак яичка; рак почки, включая, например, метастатическую почечноклеточную карциному; уротелиальную карциному; рак печени; печеночноклеточный рак; рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), бронхиолоальвеолярную карциному (БАК) и аденокарциному легкого; рак яичника, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; рак эндометрия; рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; рак кожи, включая, например, меланому и базальноклеточную карциному; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую

олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; рак кости; саркому, включая, например, саркому Капоши; карциному надпочечника; мезотелиому; мезотелиальную карциному; хориокарциному; мышечную карциному; карциному соединительной ткани; и карциному щитовидной железы.

Неограничивающие примеры гематологических злокачественных новообразований включают острый миелогенный лейкоз (ОМЛ); ювенильный острый миелогенный лейкоз; хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), включая ХМЛ в ускоренной фазе и ХМЛ в бластной фазе (ХМЛ-БФ); острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ); В-клеточный острый лимфоцитарный лейкоз (В-ОЛЛ); хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), включая ХЛЛ высокого риска; острый моноцитарный лейкоз человека (М(5)); волосатоклеточный лейкоз; лимфоцитарный лейкоз; хронический лимфоидный лейкоз; миелогенный лейкоз; острый лимфобластный лейкоз; мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ); лимфобластную лимфому; лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому (НХЛ); мантийноклеточную лимфому (МКЛ); В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL); крупноклеточную В-клеточную лимфому (LBCL); фолликулярную лимфому; лимфому маргинальной зоны; лимфому Беркитта; В-клеточную лимфому с высокой степенью злокачественности, отличную от лимфомы Беркитта; экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны; множественную миелому (ММ); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (МДС), включая рефрактерную анемию (РА), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (РАКС), рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ) и рефрактерную анемию с избытком бластов на стадии трансформации (РАИБ-Т); и миелопролиферативный синдром.

В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой рак молочной железы, меланому, глиобластому, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак головы и шеи (такой как плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рак печени, рак почки, рак яичника, рак шейки матки, рак предстательной железы, рак эндометрия, карциному щитовидной железы, саркому, карциному надпочечника.

В некоторых вариантах реализации гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), ювенильный острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый

лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), В-клеточный острый лимфоцитарный лейкоз (В-ОЛЛ), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), крупноклеточную В-клеточную лимфому (LBCL), В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, мантийноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, миелодиспластический синдром, миелому (такую как множественная миелома).

Соединение согласно настоящему изобретению можно применять для достижения благоприятного терапевтического или профилактического действия, например, у пациентов с раком.

10 Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, таких как описано в настоящем документе) можно вводить в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе, таких как рак. Дополнительные терапевтические агенты могут быть введены отдельно от соединения согласно настоящему изобретению или включены совместно с указанным ингредиентом в фармацевтическую композицию согласно изобретению, такую как комбинированный лекарственный продукт с фиксированной дозой. В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты представляют собой агенты, для которых известна или обнаружена эффективность при лечении заболеваний, опосредованных SHP2 или опосредованных по меньшей мере отчасти SHP2, такие как другой ингибитор SHP2 или соединение, обладающее активностью в отношении другой мишени, связанной с конкретным заболеванием. Комбинация может служить для повышения эффективности (например, благодаря включению в комбинацию соединения, повышающего активность или эффективность соединения согласно настоящему изобретению), ослабления одного или более побочных эффектов или снижения требуемой дозы соединения согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, таких как описано в настоящем документе) можно вводить в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами, такими как антинеопластические активные агенты, противовоспалительные агенты или иммуномодуляторы, при этом антинеопластические активные агенты включают химиотерапевтические агенты, ингибиторы или агонисты иммунных контрольных точек и терапевтические агенты нацеленного действия. Термин «антинеопластический активный

агент» в настоящем документе относится к любому агенту, который вводят субъекту, страдающему от рака, для лечения рака, такому как химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунных контрольных точек и терапевтический агент нацеленного действия.

5 Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотецин и их аналоги или метаболиты и доксорубицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубицин и даунорубицин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин C и циклофосфамид); ДНК-интеркаляторы (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); агенты, вырабатывающие свободные радикалы, такие как блеомицин; миметики нуклеозидов (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азациитидин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевину); паклитаксел, доцетаксел и
10 родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047).
15

Неограничивающие примеры ингибиторов или агонистов иммунных контрольных точек включают ингибиторы PD-1, например, антитела к PD-1, такие как пембролизумаб, ниволумаб и PDR001 (спартализумаб); ингибиторы PD-L1, например, антитела к PD-L1, такие как атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб; ингибиторы CTLA-4, такие как антитела к CTLA-4, например, ипилимумаб; и ингибиторы BTLA, ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM3, ингибиторы TIGIT, ингибиторы VISTA, агонисты OX-40 и т.д.
20

Терапевтические агенты нацеленного действия включают разные низкомолекулярные или макромолекулярные терапевтические агенты нацеленного действия, и их
25 неограничивающие примеры включают: ингибиторы протеин-тирозинкиназы (такие как иматиниба мезилат и гефитиниб); ингибиторы протеасом (такие как бортезомиб); ингибиторы NF-κB, включая ингибиторы IκB киназы; ингибиторы KRAS G12C; ингибиторы ERK; ингибиторы CDK4/6; ингибиторы PI3Kδ; ингибиторы SYK; ингибиторы Bcl2; ингибиторы IDO; ингибиторы A2AR; ингибиторы BRAF (такие как дабрафениб);
30 ингибиторы MEK (такие как траметиниб); ингибиторы mTOR (такие как рапамицин); антитела к CD40 (такие как APX005M, RO7009789); антитела, которые связывают белки, которые экспрессируются в повышенных количествах при раке и понижающе регулируют размножение клеток, такие как антитела к CD20 (такие как ритуксимаб, ибритумомаб

тиуксетан и тозитумомаб), моноклональные антитела к Her2 (такие как трастузумаб), антитела к EGFR (такие как цетуксимаб) и антитела к VEGF (такие как бевацизумаб); антиангиогенные лекарственные средства, такие как леналидомид; и другие ингибиторы белков или ферментов, если при раке заведомо происходит повышающая регуляция, повышенная экспрессия или активация указанных белков или ферментов, и их ингибирование может понижающе регулировать размножение клеток.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры предназначены исключительно для иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом. Предпринимались попытки обеспечения точности с точки зрения используемых числовых параметров (например, количеств, температуры и т.д.), но специалистам в данной области техники должно быть понятно, что следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, то части указаны как массовые доли, температура указана в градусах Цельсия, и давление равно или практически равно атмосферному. Все данные МС получали на Agilent 6120 или Agilent 1100. Все данные ЯМР получали на инструменте Varian 400 MR. Все реагенты и материалы, за исключением синтезированных промежуточных соединений, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. Названия всех соединений, за исключением реагентов, получены при помощи Chemdraw 16.0.

Если на любой из структур, описанных в настоящем документе имеется какой-либо атом с незапятой(-ыми) валентностью(-ями), то незапятая(-ые) валентность(-и) соответствует атому(-ам) водорода, который(-е) не показан(-ы) для удобства.

В настоящей заявке в случае несоответствия названия и структуры соединения, если для соединения приведены оба из них, предпочтение отдается структуре соединения, если из контекста не видно, что структура соединения является некорректной, а название верно.

Список сокращений, используемых в следующих примерах:

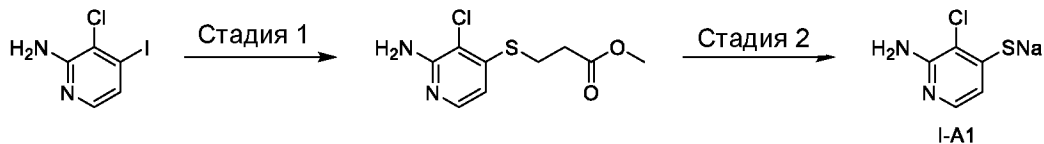
| | |
|----------------------|---|
| AcOH | Уксусная кислота |
| (Boc) ₂ O | Ди-трет-бутил-дикарбонат |
| BOP | Гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония |
| CD ₃ OD | Дейтерированный метанол |
| CDCl ₃ | Дейтерированный хлороформ |
| <i>m</i> -ХПБК | <i>m</i> -хлорпероксибензойная кислота |

| | |
|--|--|
| DBU | 1,8-диазабциклоундец-7-ен |
| ДХМ | Дихлорметан |
| DIBAL-H | Гидрид диизобутилалюминия |
| DIEA | <i>N,N</i> -диизопропилэтиламин |
| DMAP | 4-диметиламинопиридин |
| ДМАА | <i>N,N</i> -диметилацетамид |
| ДМФА | <i>N,N</i> -диметилформаид |
| DMCO-d ₆ | Дейтерированный диметилсульфоксид |
| ЭА/EtOAc | Этилацетат |
| Et ₃ N | Триэтиламин |
| EtOH | Этанол |
| г | Грамм |
| HMDSLi | Гексаметилдисилазид лития |
| HATU | Гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония |
| КОAc | Ацетат калия |
| л | Литр |
| LDA | Диизопропиламид лития |
| М | Моль/литр |
| MeCN | Ацетонитрил |
| MeI | Йодметан |
| MeOH | Метанол |
| MeSO ₃ H | Метансульфокислота |
| мг | Миллиграмм |
| мл | Миллилитр |
| ммоль | Миллимоль |
| мол. | Моль |
| NaOMe | Метоксид натрия |
| NBS | <i>N</i> -бромсукцинимид |
| NCS | <i>N</i> -хлорсукцинимид |
| NFSI | <i>N</i> -фторбисбензолсульфонаид |
| NIS | <i>N</i> -йодсукцинимид |
| Ti(OEt) ₄ | Этилтитанат |
| TMSCN | Триметилсилилцианид |
| Pd ₂ (dba) ₃ | Трис(добензилиденацетон)дипалладий |
| Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ | Комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и дихлорметана |
| Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ | Хлорид бис(трифенилфосфин)палладия |
| ПЭ | Петролейный эфир |
| ТФУК | Трифторуксусная кислота |
| ТГФ | Тетрагидрофуран |
| Xant-phos | 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен |

Пример 1 Синтез соединений

Промежуточное соединение I-A1

2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат натрия



5 Стадия 1: Метил-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноат

В атмосфере азота помещали 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин (10,0 г, 39,3 ммоль), метил-3-меркаптопропаноат (5,20 г, 42,8 ммоль), ацетат палладия (0,44 г, 1,97 ммоль), Xant-phos (2,27 г, 3,93 ммоль) и DIEA (10,2 г, 78,6 ммоль) в 1,4-диоксан (160 мл). Кипятили реакционный раствор с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (9,70 г, выход 100%).

10 $[M+H]^+$ 201,1

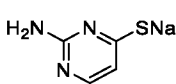
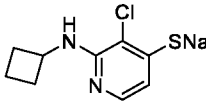
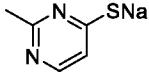

Стадия 2: 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат натрия

15 В атмосфере азота в раствор метил-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (9,70 г, 39,3 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли 2 М раствор этоксид натрия/этанол (20 мл, 40 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан и перемешивали смесь. Осаждалось твердое вещество, и

20 фильтровали смесь. Собирали осадок с фильтра с получением целевого продукта (7,18 г, выход 100%). $[M+2H-Na]^+$ 161,0

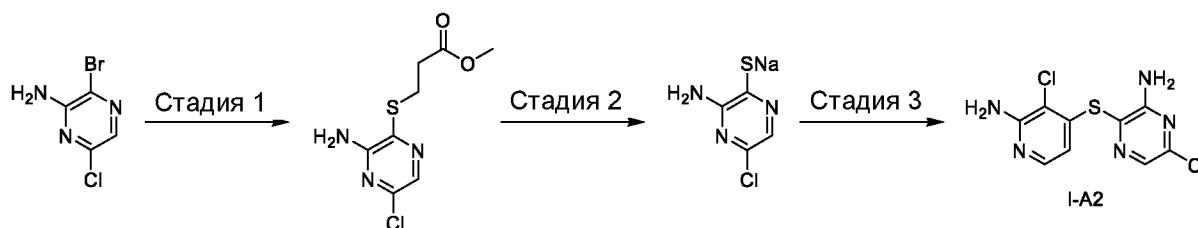
Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям получения промежуточного соединения I-A1 из соответствующих исходных веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС $[M+2H-Na]^+$ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС $[M+2H-Na]^+$ |
|-------------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------|---------------------|
| I-A3 | | 219,0 | I-A5 | | 289,0 |

| | | | | | |
|-------|---|-------|-------|--|-------|
| I-A6 |  | 128,1 | I-A7 |  | 215,0 |
| I-A10 |  | 127,2 | I-A20 |  | 180,1 |

Промежуточное соединение I-A2

3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин



5 Стадия 1: Метил-3-((3-амино-5-хлорпиразин-2-ил)тио)пропаноат

В атмосфере азота помещали 3-бром-6-хлорпиразин-2-амин (500 мг, 2,4 ммоль), метил-3-меркаптопропаноат (317 мг, 2,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 мг, 0,12 ммоль), Xant-phos (138 мг, 0,24 ммоль) и DIEA (620 мг, 4,8 ммоль) в 1,4-диоксан (20 мл). Кипятили реакционный раствор с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (460 мг, выход 78%). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,0

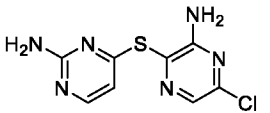
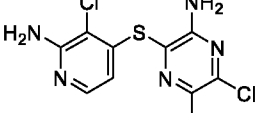
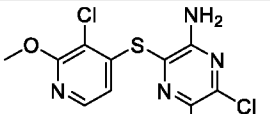
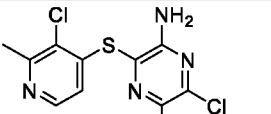
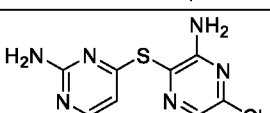
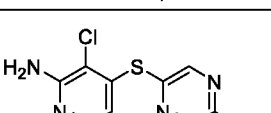
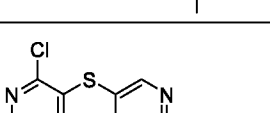
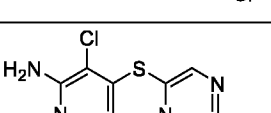
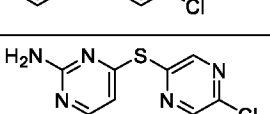
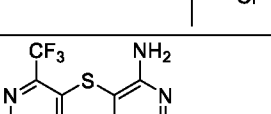
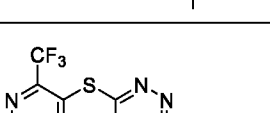
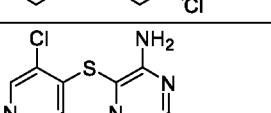
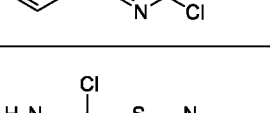
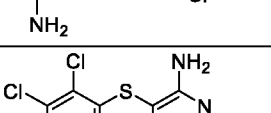
15 Стадия 2: 3-амино-5-хлорпиразин-2-тиолат натрия

В атмосфере азота в раствор метил-3-((3-амино-5-хлорпиразин-2-ил)тио)пропаноата (460 мг, 1,87 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли 2 М раствор этюксид натрия/этанол. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан и перемешивали смесь. Осаждалось твердое вещество, и фильтровали смесь. Собирали осадок с фильтра с получением целевого продукта (400 мг, выход 118%). $[\text{M}+2\text{H}-\text{Na}]^+$ 162,0

20 Стадия 3: 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин

В атмосфере азота помещали 3-амино-5-хлорпирозин-2-тиолат натрия (300 мг, 1,63 ммоль), 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин (414 мг, 1,63 ммоль), Pd₂(dba)₃ (75 мг, 0,08 ммоль), Xant-phos (93 мг, 0,16 ммоль) и DIEA (0,55 мл, 3,26 ммоль) в 1,4-диоксан (20 мл). Кипятили реакционный раствор с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 часов, и охлаждали до комнатной температуры. Концентрировали реакционный раствор в вакууме при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (300 мг, выход 65%). [M+H]⁺ 288,0

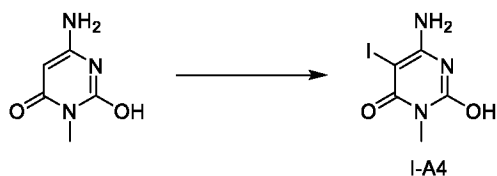
Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям получения промежуточного соединения I-A2 из соответствующих исходных веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|-------------|---|--------------------------|-------------|--|--------------------------|
| I-A9 |  | 254,0 | I-A11 |  | 302,0 |
| I-A12 |  | 317,0 | I-A13 |  | 301,0 |
| I-A14 |  | 269,0 | I-A15 |  | 273,0 |
| I-A16 |  | 258,0 | I-A17 |  | 287,0 |
| I-A18 |  | 254,0 | I-A19 |  | 307,0 |
| I-A21 |  | 293,0 | I-A22 |  | 288,0 |
| I-A23 |  | 274,0 | I-A24 |  | 444,0 |

| | | | | | |
|-------|--|------------------------------|-------|--|-------|
| I-A25 | | [M+Na] ⁺ 428,9 | I-A26 | | 257,0 |
| I-A27 | | 240,1 | I-A28 | | 272,0 |
| I-A29 | | 257,0 | I-A30 | | 292,0 |
| I-A31 | | 298,1 | I-A32 | | 291,1 |
| I-A33 | | 286,0 | I-A34 | | 272,1 |
| I-A35 | | 287,0 | I-A36 | | 443,0 |
| I-A37 | | 254,0 | I-A38 | | 288,0 |
| I-A39 | | 255,0 | I-A40 | | 273,0 |

Промежуточное соединение I-A4

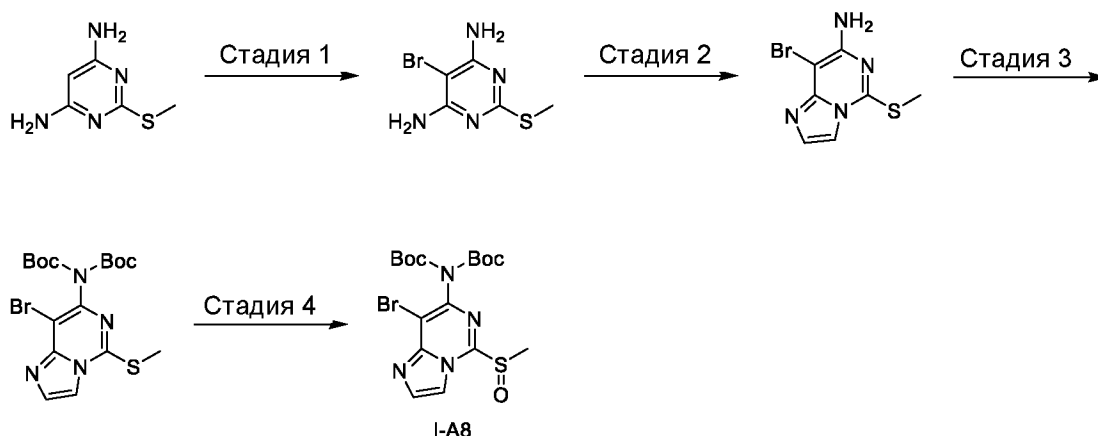
6-амино-2-гидрокси-5-йод-3-метилпиримидин-4(3H)-он



- 5 В атмосфере азота помещали 6-амино-2-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3H)-он (1,41 г, 10 ммоль) и NIS (2,47 г, 11 ммоль) в тетрагидрофуран (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали смесь и собирали осадок с фильтра с получением целевого продукта (2,40 г, выход 90%). [M+H]⁺ 267,9

Промежуточное соединение I-A8

Трет-бутил-(8-бром-5-(метилсульфинил)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат



Стадия 1: 5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4,6-диамин

5 При 0°C в раствор 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диамина (5 г, 32 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли NBS (6,2 г, 35 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов и выливали реакционный раствор в воду (200 мл), фильтровали и сушили с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (5,7 г, выход 76%). [M+H]⁺ 234,9, 236,9

10 **Стадия 2: 8-бром-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-амин**

В раствор 5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4,6-диамина (5,7 г, 24,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (70 мл) добавляли 40% водный раствор 2-хлорацетальдегида (7,1 г, 36 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 часов и выливали реакционный раствор в воду (500 мл), доводили твердым гидроксидом натрия до pH 10 и экстрагировали этилацетатом. Собирали и объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (3,0 г, выход 48%). [M+H]⁺ 258,9, 260,9

20 **Стадия 3: Трет-бутил-(8-бром-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат**

В раствор 8-бром-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-амина (3,0 г, 11,6 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли (Boc)₂O (7,6 г, 24,8 ммоль) и DMAP (283 мг, 2,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов и выливали реакционный раствор в воду (200 мл), и экстрагировали этилацетатом. Собирали

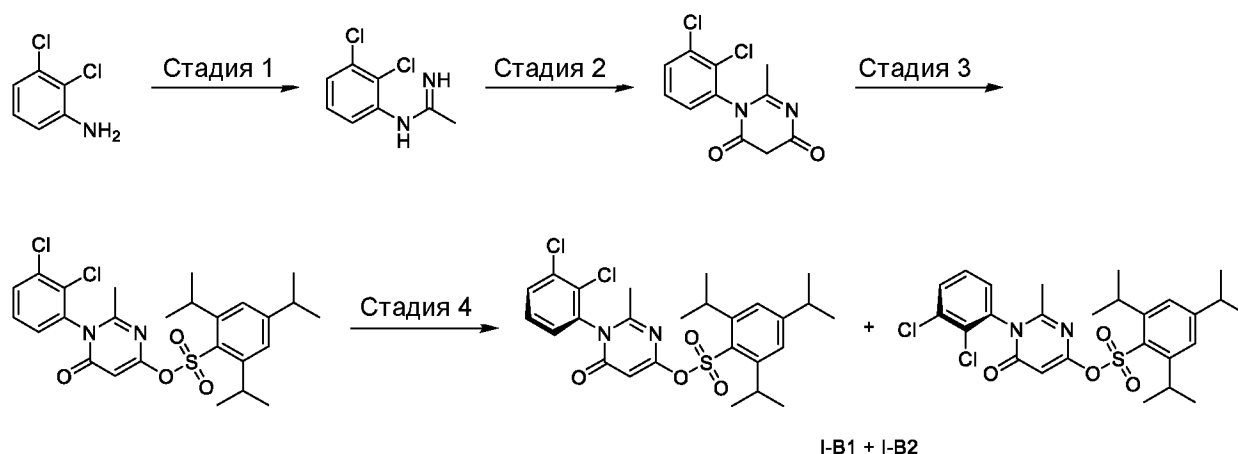
и объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (3,6 г, выход 68%). [M+H]⁺ 459,2, 461,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,71 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,42 (s, 18H).

Стадия 4: Трет-бутил-(8-бром-5-(метилсульфинил)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат

При 0°C в раствор трет-бутил-(8-бром-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (400 мг, 0,87 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (530 мг, 2,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов и добавляли насыщенный водный раствор гидросульфита натрия (2 мл). Доводили реакционный раствор насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8 и экстрагировали дихлорметаном. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного целевого продукта (500 мг, выход 120%), который использовали непосредственно для взаимодействия на следующей стадии. [M+H]⁺ 475,0

Промежуточные соединения I-B1 и I-B2

Энантиомеры 1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфоната



Стадия 1: N-(2,3-дихлорфенил)ацетимидаид

Помещали 2,3-дихлоранилин (13,0 г, 80,0 ммоль) в 1 М раствор хлороводородная кислота/ацетонитрил (160 мл, 160 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 120°C в

течение 16 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (19,5 г, выход 120%), который использовали непосредственно для взаимодействия на следующей стадии.

Стадия 2: 1-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4,6(1*H*,5*H*)-дион

5 Помещали *N*-(2,3-дихлорфенил)ацетимидамид (19,5 г, 80 ммоль) и диэтилмалонат (25,6 г, 160 ммоль) в этанол (80 мл) и в раствор добавляли 2 М раствор этоксид натрия/этанол (120 мл, 240 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 16 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Растворяли полученный остаток в воде (100 мл) и доводили раствор при помощи 6 М хлороводородной кислоты до
10 рН 2, и осаждалось твердое вещество. Фильтровали смесь и собирали осадок с фильтра, и сушили при пониженном давлении с получением целевого продукта (10,5 г, выход 49%).
[M+H]⁺ 271,0

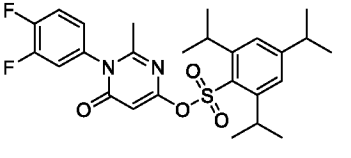
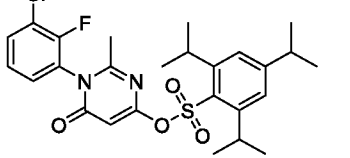
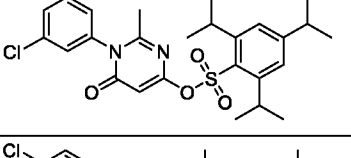
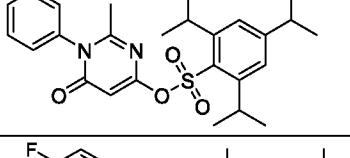
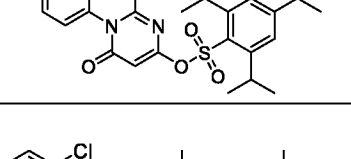
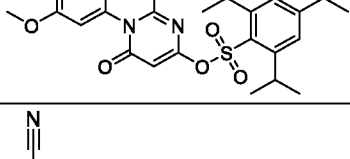
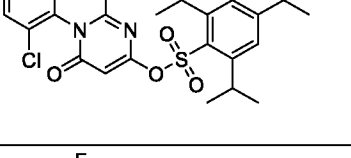
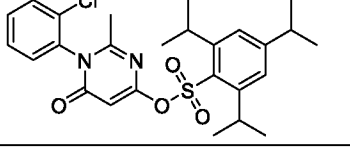
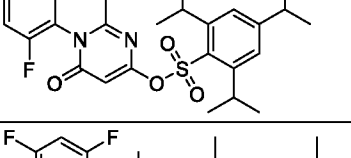
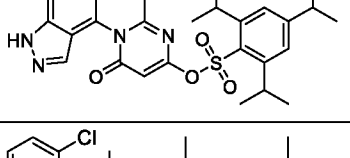
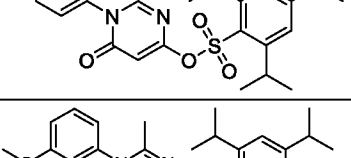
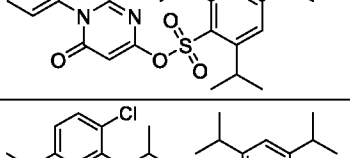
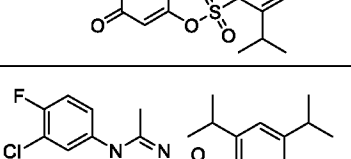
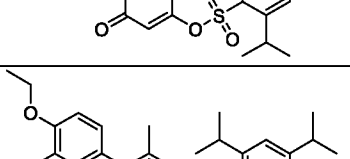
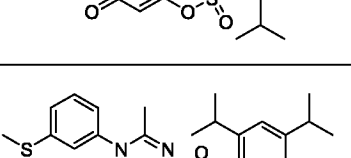
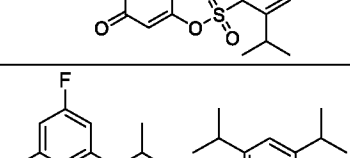
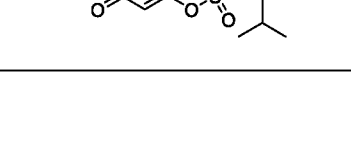
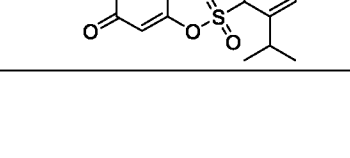
Стадия 3: 1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат

15 В раствор 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3*H*)-она (10,5 г, 38,7 ммоль) и 2,4,6-триизопропилбензолсульфокислоты (17,7 г, 58,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли DMAP (240 мг, 1,9 ммоль) и триэтиламин (9,9 г, 97,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Очищали полученный остаток
20 путем колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/3) с получением целевого продукта (18,0 г, выход 87%). [M+H]⁺ 537,2

Стадия 4: Энантимеры 1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфоната

Разделяли 1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-
25 триизопропилбензолсульфонат (19,0 г) путем хиральной ВЭЖХ с получением пары энантимеров. Условия разделения путем хиральной ВЭЖХ: колонка: IG-H (0,46 см внутр. диам. × 15 см длина); подвижная фаза: диоксид углерода/этанол = 60 : 40; расход: 2,5 мл/мин; детектор: УФ 254 нм. Первый элюат (промежуточное соединение I-B2, 8,66 г, RT = 0,808 мин), э.и.% = 100%. Второй элюат (промежуточное соединение I-B1, 9,66 г, RT =
30 1,236 мин), э.и.% = 99,94%.

Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям 1-3 получения промежуточных соединений I-B1 и I-B2 из соответствующих исходных веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|-------------|---|--------------------------|-------------|--|--------------------------|
| I-B3 |  | 505,2 | I-B5 |  | 521,2 |
| I-B6 |  | 503,1 | I-B7 |  | 469,2 |
| I-B8 |  | 503,2 | I-B9 |  | 517,2 |
| I-B10 |  | 537,1 | I-B11 |  | 528,2 |
| I-B12 |  | 505,2 | I-B14 |  | 509,2 |
| I-B15 |  | 505,2 | I-B16 |  | 503,2 |
| I-B17 |  | 499,2 | I-B18 |  | 533,2 |
| I-B19 |  | 521,1 | I-B20 |  | 547,2 |
| I-B23 |  | 515,2 | I-B25 |  | 505,2 |

| | | | | | |
|-------|--|-------|-------|--|-------|
| I-B27 | | 521,2 | I-B28 | | 547,2 |
| I-B29 | | 521,1 | I-B30 | | 555,2 |
| I-B31 | | 537,2 | I-B34 | | 533,1 |
| I-B37 | | 571,2 | I-B38 | | 537,2 |

Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям 1-3 получения промежуточных соединений I-B1 и I-B2 из соответствующего замещенного анилина, диэтил-2-метилмалоната или диэтил-2-фтормалоната и реагентов:

| Промежуточные соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | Промежуточные соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| I-B4 | | 519,2 | I-B13 | | 551,1 |
| I-B24 | | 535,2 | I-B35 | | 561,2 |
| I-B42 | | 555,1 | | | |

Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы из промежуточного соединения I-B13 путем хирального разделения согласно стадии 4 получения промежуточных соединений I-B1 и I-B2:

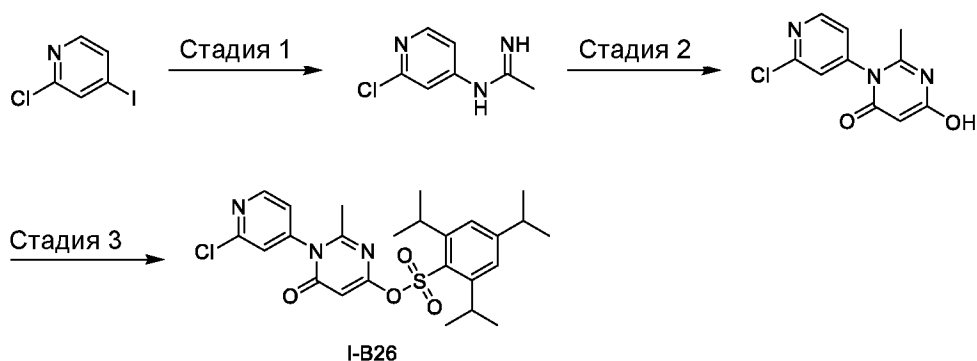
Условия разделения путем хиральной ВЭЖХ: колонка: IG-H (0,46 см внутр. диам. × 15 см длина); подвижная фаза: диоксид углерода/этанол = 80 : 20; расход: 2,5 мл/мин; детектор: УФ 254 нм. Первый элюат (промежуточное соединение I-B21, RT = 2,784 минуты), э.и.% = 100%. Второй элюат (промежуточное соединение I-B22, RT = 3,119 минут), э.и.% = 99,92%.

| Промежуточные соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| I-B21 | | 551,1 |
| I-B22 | | 551,1 |

10

Промежуточное соединение I-B26

1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат



Стадия 1: N-(2-хлорпиридин-4-ил)ацетимидамид

15 Помещали 2-хлор-4-йодпиридин (3,78 г, 15,8 ммоль), гидрохлорид ацетимидамида (1,92 г, 20,3 ммоль), йодид меди (I) (301 мг, 1,58 ммоль), карбонат цезия (13,2 г, 40,6 ммоль)

и *N,N*-диметилформаид (22 мл) в герметичную пробирку. Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 12 часов и охлаждали до комнатной температуры, и добавляли ацетонитрил (200 мл). Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (1,75 г, выход 70%), который
5 использовали непосредственно для взаимодействия на следующей стадии. $[M+H]^+$ 170,0

Стадия 2: 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3*H*)-он

Помещали *N*-(2-хлорпиридин-4-ил)ацетимидаид (1,70 г, 10,0 ммоль), бис(2,4,6-трихлорфенил)малонат (5,55 г, 12 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) в герметичную пробирку. Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов и
10 концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (1,19 г, выход 50%). $[M+H]^+$ 238,0

Стадия 3: 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат

15 Получали целевой продукт согласно стадии 3 получения промежуточных соединений I-B1 и I-B2 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 504,2

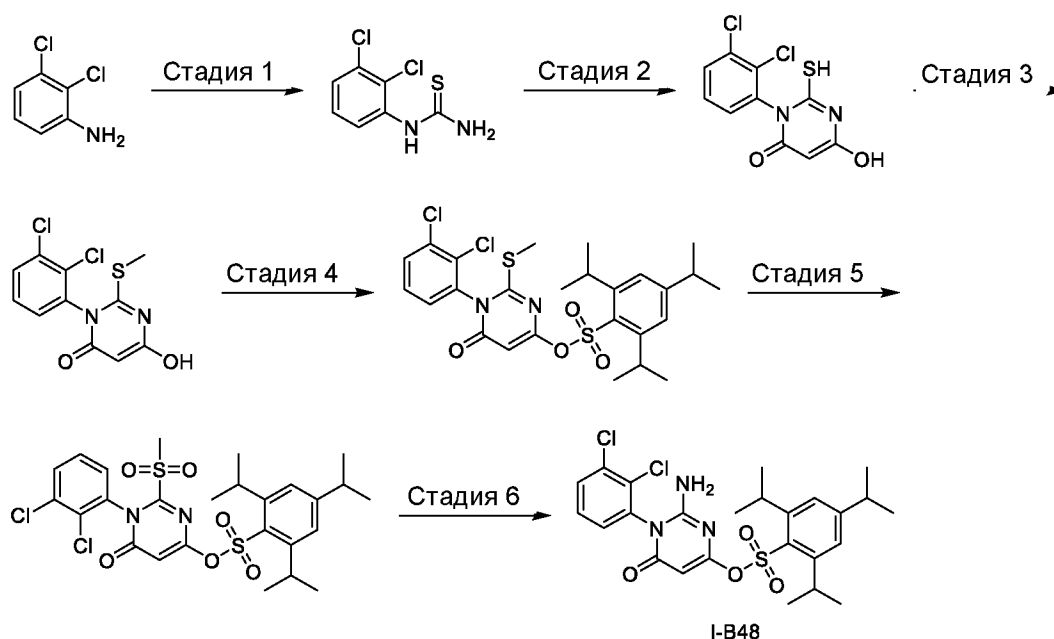
Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям получения промежуточного соединения I-B26 из соответствующих исходных веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС $[M+H]^+$ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС $[M+H]^+$ |
|-------------|---------------------|-----------------|-------------|---------------------|-----------------|
| I-B32 | | 539,2 | I-B33 | | 535,2 |
| I-B36 | | 528,2 | I-B39 | | 591,1 |
| I-B40 | | 515,2 | I-B41 | | 551,2 |

| | | | | | |
|-------|--|-------|-------|--|-------|
| I-B43 | | 546,2 | I-B44 | | 562,1 |
| I-B45 | | 542,1 | I-B46 | | 567,1 |
| I-B47 | | 551,2 | | | |

Промежуточное соединение I-B48

2-амино-1-(2,3-дихлорфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат



5

Стадия 1: 1-(2,3-дихлорфенил)тиомочевина

Перемешивали раствор 2,3-дихлоранилина (6,48 г, 40 ммоль) и бензоил-изотиоцианата (9,79 г, 60 ммоль) в ацетоне (20 мл) при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. Выливали реакционный раствор в ледяную воду, фильтровали. Промывали осадок на фильтре холодным ацетоном, собирали, добавляли 1 М водный раствор NaOH (50 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры экстрагировали смесь ДХМ. Собирали органический слой и концентрировали

в вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ/ЭА) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (8,2 г, 93% выход).

Стадия 2: 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-меркаптопиримидин-4(3H)-он

5 Перемешивали раствор 1-(2,3-дихлорфенил)тиомочевины (1,1 г, 5,0 ммоль),
диэтилмалоната (1,6 г, 10,0 ммоль), 18-краун-6 (661 мг, 2,5 ммоль) и 2 М NaOMe/MeOH
(5,0 мл, 10,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при 70°C в течение 3 часов. Очищали
реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали
ДХМ/MeOH) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (1,8 г,
10 выход 99%). [M+H]⁺ 289,0

Стадия 3: 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-он

При 0°C в раствор 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-меркаптопиримидин-4 (3H)-она
(1,45 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли MeI (1,42 г, 10,0 ммоль) и перемешивали при
комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали реакционный раствор в
15 вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии
на силикагеле (элюировали ДХМ/MeOH) с получением целевого продукта в виде желтого
маслянистого вещества (1,18 г, выход 78%).

**Стадия 4: 1-(2,3-дихлорфенил)-2-(метилтио)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-
2,4,6-триизопропилбензолсульфонат**

20 Перемешивали раствор 3-(2,3-дихлорфенил)-6-гидрокси-2-(метилтио)пиримидин-
4(3H)-она (1,18 г, 3,9 ммоль), бис(2,4,6-трихлорфенил)малоната (1,77 г, 5,9 ммоль), DMAP
(24 мг, 0,20 ммоль) и Et₃N (790 мг, 7,8 ммоль) в ДХМ (25 мл) при комнатной температуре в
течение 2 часов. Концентрировали реакционный раствор в вакууме при пониженном
давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали
25 ПЭ/ЭА) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (500 мг, выход
22%). [M+H]⁺ 568,4

**Стадия 5: 1-(2,3-дихлорфенил)-2-(метилсульфонил)-6-оксо-1,6-
дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат**

При 0°C в раствор 1-(2,3-дихлорфенил)-2-(метилтио)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-
30 ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфоната (500 мг, 0,88 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям

добавляли раствор *m*-ХПБК (757 мг, 4,4 ммоль) в ДХМ и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрировали реакционный раствор в вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ/ЭА) с получением целевого продукта (420 мг, выход 80%).

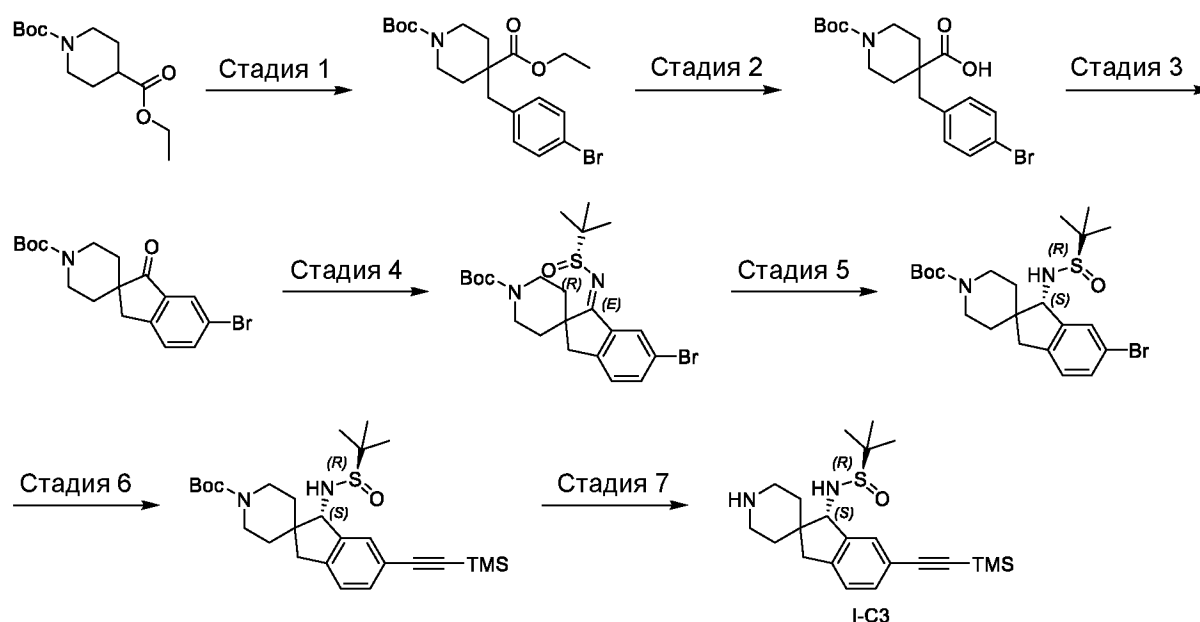
5 **Стадия 6: 2-амино-1-(2,3-дихлорфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат**

Растворяли 1-(2,3-дихлорфенил)-2-(метилсульфонил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат (420 мг, 0,70 ммоль) в 0,5 М растворе NH₃/ТГФ (7,0 мл, 3,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов.

10 Концентрировали реакционный раствор в вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ/ЭА) с получением целевого продукта в виде желтого маслянистого вещества (120 мг, выход 48%). [M+H]⁺ 538,2.

Промежуточное соединение I-C3

15 **(R)-2-метил-N-((S)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)пропан-2-сульфинамид**



Стадия 1: 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(4-бромбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат

При -78°C в атмосфере азота в раствор 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (20,6 г, 80 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) по каплям

добавляли 2 М раствор LDA/тетрагидрофуран (52 мл, 104 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 2 часов и по каплям добавляли раствор 1-бром-4-(бромметил)бензола (19,4 г, 80 ммоль) в безводном тетрагидрофуране. Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 3 часов и нагревали до комнатной температуры, и выливали реакционный раствор в воду, и экстрагировали этилацетатом. Промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для взаимодействия на следующей стадии.

10 **Стадия 2: 4-(4-бромбензил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота**

Помещали 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(4-бромбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (80 ммоль) и гидроксид лития (18,7 г, 780 ммоль) в этанол (200 мл) и воду (100 мл). Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Растворяли остаток в воде и промывали смесью этилацетат/петролейный эфир (объемное отношение 1 : 1). Собирали водную фазу, доводили при помощи 6 М хлороводородной кислоты до pH 3 и экстрагировали этилацетатом. Промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (34,0 г, выход за две стадии 107%), которое использовали непосредственно для взаимодействия на следующей стадии. [M+H-56]⁺ 342,2

20 **Стадия 3: Трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат**

25 Помешали 4-(4-бромбензил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (34,0 г, 85 ммоль) в полифосфорную кислоту (200 мл). Перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и растворяли, добавляя воду, и доводили смесь при помощи гидроксида натрия до pH 9. В раствор добавляли (Вос)₂О и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Экстрагировали реакционный раствор этилацетатом и собирали органическую фазу, и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с

получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (23,4 г, выход 72%).
[M+H-56]⁺ 324,0

Стадия 4: Трет-бутил-(R,E)-6-бром-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

5 В атмосфере азота помещали трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (23,4 г, 62 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (28,7 г, 237 ммоль) в Ti(OEt)₄ (200 мл). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 часов и выливали реакционный раствор в смесь вода/этилацетат, и фильтровали. Промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором, сушили над безводным
10 сульфатом натрия и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта, который использовали непосредственно для взаимодействия на следующей стадии.

Стадия 5: Трет-бутил-(S)-6-бром-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

15 В атмосфере азота помещали трет-бутил-(R,E)-6-бром-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (62 ммоль) в безводный тетрагидрофуран (200 мл). В смесь по частям добавляли боргидрид натрия (9,07 г, 240 ммоль) при -78°C и перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 30 минут, нагревали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали
20 этилацетатом. Собирали органическую фазу и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (14,5 г, выход 48%). [M+H]⁺ 485,2

Стадия 6: Трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

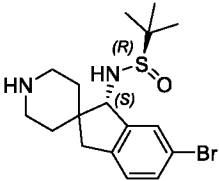
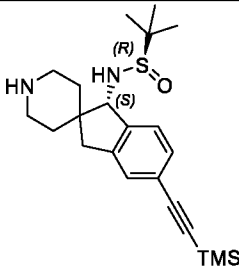
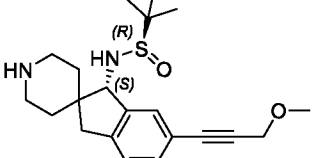
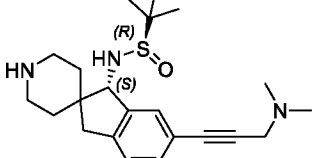
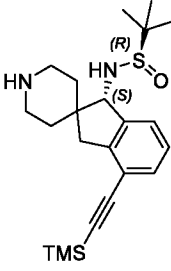
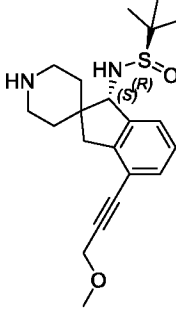
В атмосфере азота помещали трет-бутил-(S)-6-бром-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (6,0 г, 12,4 ммоль), этинилтриметилсилан (20 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,87 г, 1,2 ммоль), йодид меди (I) (0,24 г, 1,2 ммоль), триэтиламин (40 мл) и N,N-диметилформаид (40 мл) в герметичную пробирку.
30 Перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 16 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной

хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта.

Стадия 7: (R)-2-метил-N-((S)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)пропан-2-сульфинамид

5 В раствор трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-((триметилсилил)-этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (12,4 ммоль) в дихлорметане (60 мл) по каплям добавляли метансульфо кислоту (3,6 г, 37,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут и доводили реакционный раствор водным раствором аммиака до pH 8 при охлаждении на
10 ледяной бане. Собирали органическую фазу и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде коричневого твердого вещества (3,9 г, выход за две стадии 78%). [M+H]⁺ 403,2

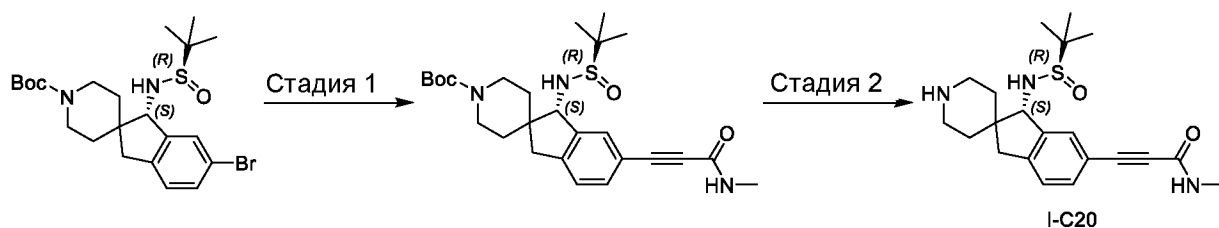
Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям получения промежуточного соединения I-C3 из соответствующих исходных
15 веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|-------------|---|--------------------------|-------------|--|--------------------------|
| I-C4 |  | 385,2 | I-C6 |  | 403,2 |
| I-C7 |  | 375,2 | I-C10 |  | 388,4 |
| I-C12 |  | 403,2 | I-C13 |  | 375,2 |

| | | | | | |
|-------|--|-------|-------|--|-------|
| I-C14 | | 397,2 | I-C15 | | 389,2 |
| I-C16 | | 374,2 | I-C17 | | 345,2 |
| I-C18 | | 393,2 | I-C19 | | 421,2 |
| I-C26 | | 421,2 | I-C30 | | 403,2 |
| I-C31 | | 389,0 | I-C34 | | 285,2 |

Промежуточное соединение I-C20

3-((*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-*N*-метилпропиоламид



Стадия 1: трет-бутил-(*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(3-(метиламино)-3-оксопроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

В атмосфере N_2 помещали трет-бутил-(*S*)-6-бром-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)-10
амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (4,85 г, 10,0 ммоль),

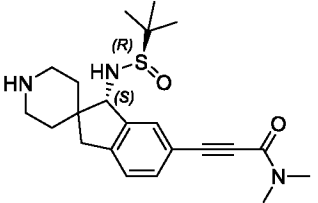
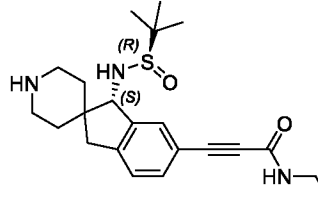
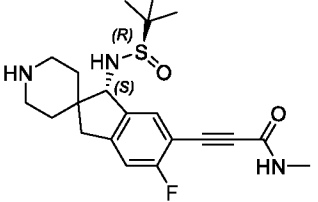
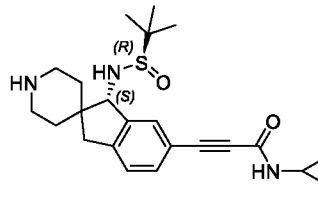
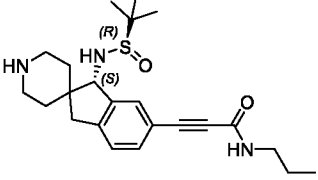
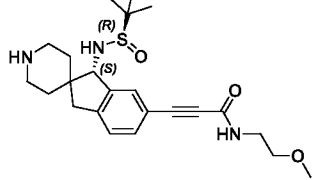
Pd(PPh₃)₂Cl₂ (701 мг, 0,1 ммоль), CuI (380 мг, 0,2 ммоль), KOAc (2,94 г, 30,0 ммоль) и ДМСО (100 мл) в трехгорлую колбу. При 90°C в перемешиваемую смесь по каплям добавляли раствор *N*-метилпропиоламида (2,49 г, 30,0 ммоль) в ДМСО (50 мл) в течение 2 часов, а затем перемешивали еще 3 часа. Выливали реакционный раствор в воду и фильтровали.

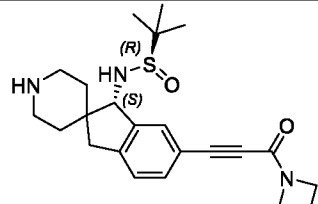
- 5 Собирали твердое вещество и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ДХМ/ЭА) с получением целевого продукта.

Стадия 2: 3-((*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-*N*-метилпропиоламид

10 На ледяной бане в раствор трет-бутил-(*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(3-(метиламино)-3-оксопроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли MeSO₃H (3,84 г, 40,0 ммоль). Перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 30 минут, доводили pH до 8 водным раствором аммиака на ледяной бане. Собирали органический слой, концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого
15 продукта в виде желтого твердого вещества (2,2 г, выход за две стадии 57%). [M+H]⁺ 388,2

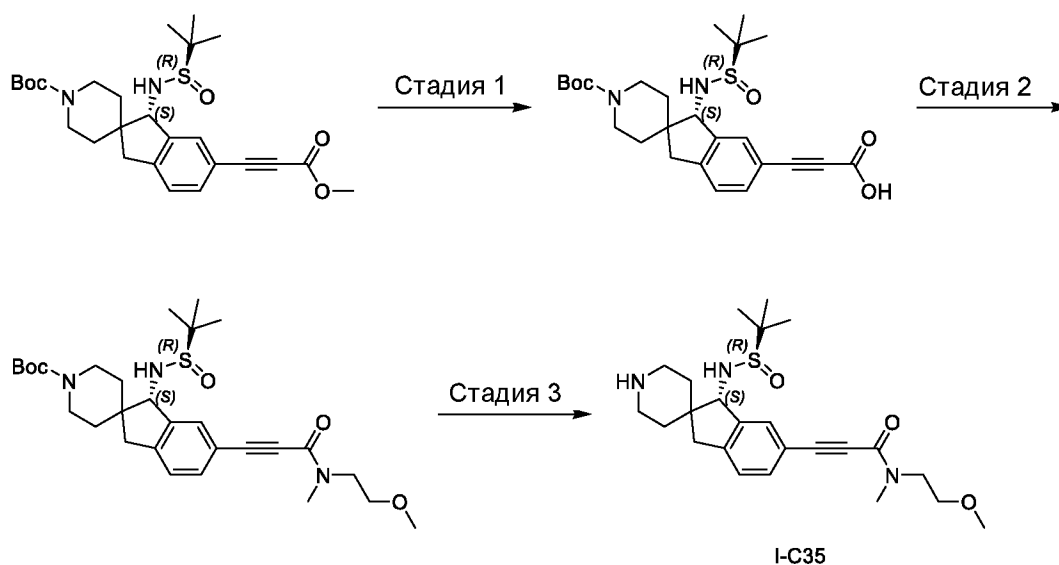
Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям получения промежуточного соединения I-C20 из соответствующих исходных веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|-------------|---|--------------------------|-------------|--|--------------------------|
| I-C21 |  | 402,2 | I-C23 |  | 402,2 |
| I-C24 |  | 406,2 | I-C25 |  | 414,2 |
| I-C27 |  | 416,2 | I-C33 |  | 432,2 |

| | | | | | |
|-------|---|-------|--|--|--|
| I-C36 |  | 414,2 | | | |
|-------|---|-------|--|--|--|

Промежуточное соединение I-C35

3-((*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метилпропиоламид



5

Стадия 1: 3-((*S*)-1'--(трет-бутоксикарбонил)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропиоловая кислота

В раствор трет-бутил-((*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(3-метокси-3-оксопроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,0 г, 2,05 ммоль; получали согласно стадиям 1-6 получения промежуточного соединения I-C3) в смеси EtOH/вода (10 мл/2 мл) добавляли LiOH (245 мг, 10,23 ммоль), перемешивали при 85°C в течение 1 часа и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Растворяли остаток в воде, экстрагировали ЭА. Собирали водный слой, доводили pH до 6 при помощи AcOH, экстрагировали ДХМ. Собирали органический слой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (920 мг, выход 95%). [M+H]⁺ 475,2.

15

Стадия 2: трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(3-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-3-оксопроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

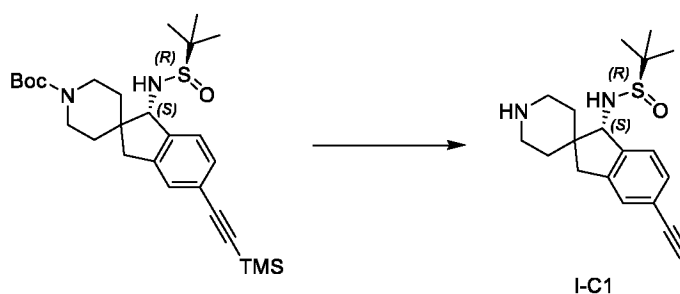
В раствор 3-((S)-1'-(трет-бутоксикарбонил)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропиоловой кислоты (477 мг, 1,0 ммоль), 2-метокси-N-метилэтан-1-амин (178 мг, 2,0 ммоль) и HATU (760 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА (5 мл) по каплям добавляли Et₃N (202 мг, 2,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, выливали в воду и фильтровали. Собирали твердое вещество с получением целевого продукта.

10 **Стадия 3: 3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилпропиоламид**

Получали целевой продукт согласно стадии 7 получения промежуточного соединения I-C3 из соответствующих исходных веществ и реагентов (380 мг, выход за две стадии 85%). [M+H]⁺ 446,2

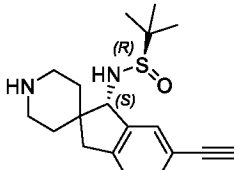
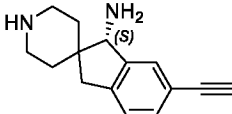
15 **Промежуточное соединение I-C1**

(R)-N-((S)-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В раствор трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-((триметилсилил)-этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,08 г, 2,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 минут и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (0,25 г, выход 35%). [M+H]⁺ 331,2

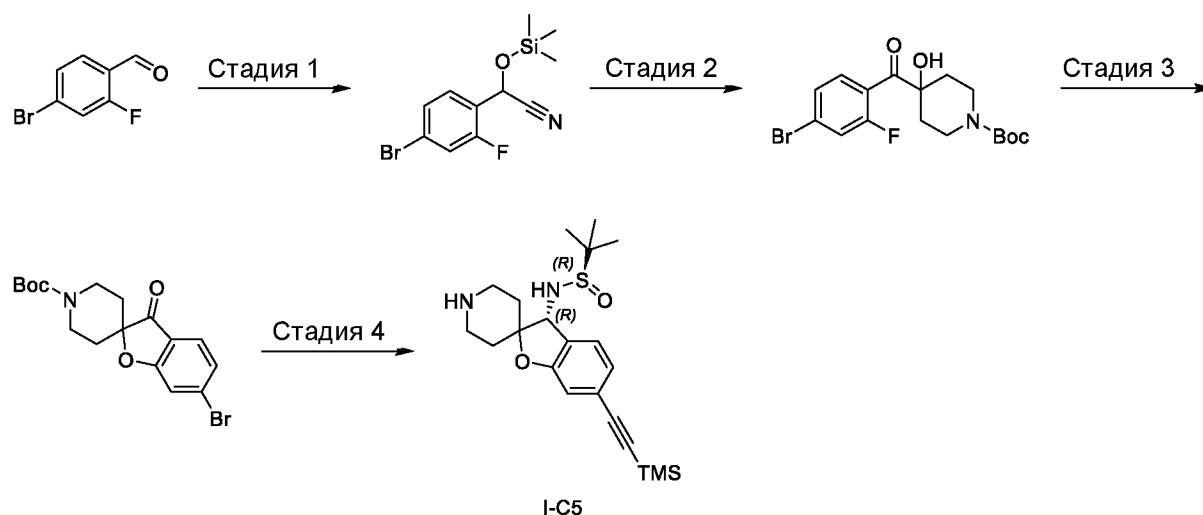
Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям получения промежуточного соединения I-C1 из соответствующих исходных веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|-------------|---|--------------------------|-------------|--|--------------------------|
| I-C2 |  | 331,2 | I-C22 |  | 227,2 |

5

Промежуточное соединение I-C5

(R)-2-метил-N-((R)-6-((триметилсилил)этинил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)пропан-2-сульфинамид



Стадия 1: 2-(4-бром-2-фторфенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрил

10 В атмосфере азота в раствор 4-бром-2-фторбензальдегида (6,84 г, 33,7 ммоль) и DMAP (50 мг) в ацетонитриле (50 мл) по каплям добавляли TMSCN (3,78 г, 38,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и использовали остаток непосредственно для взаимодействия на следующей стадии.

15 **Стадия 2: Трет-бутил-4-(4-бром-2-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат**

При -78°C в атмосфере азота растворяли 2-(4-бром-2-фторфенил)-2-((триметилсилил)-окси)ацетонитрил в безводном тетрагидрофуране (150 мл) и по каплям добавляли 1 М раствор LiHMDS/тетрагидрофуран (37,1 мл, 37,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1,5 часа и по каплям добавляли раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (7,39 г, 37,1 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 3 часов и по каплям добавляли 1 М хлороводородную кислоту (200 мл). Нагревали реакционный раствор до комнатной температуры, собирали органическую фазу и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединяли органические фазы, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и использовали остаток непосредственно для взаимодействия на следующей стадии.

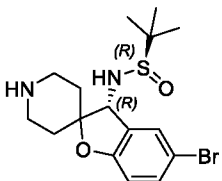
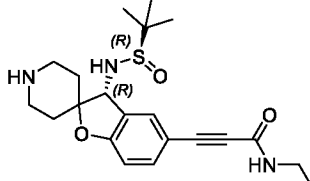
Стадия 3: Трет-бутил-6-бром-3-оксо-3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

Растворяли трет-бутил-4-(4-бром-2-фторбензоил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (13,56 г, 33,7 ммоль) в 1,4-диоксане и добавляли трет-бутоксид калия (4,16 г, 37,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 3 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением целевого продукта (6,6 г, выход 51,2%). [M+H]⁺ 326,0

Стадия 4: (R)-2-метил-N-((R)-6-((триметилсилил)этинил)-3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)пропан-2-сульфинамид

Получали целевой продукт согласно стадиям 4-7 получения промежуточного соединения I-C3 из соответствующих исходных веществ и реагентов. [M+H]⁺ 405,2

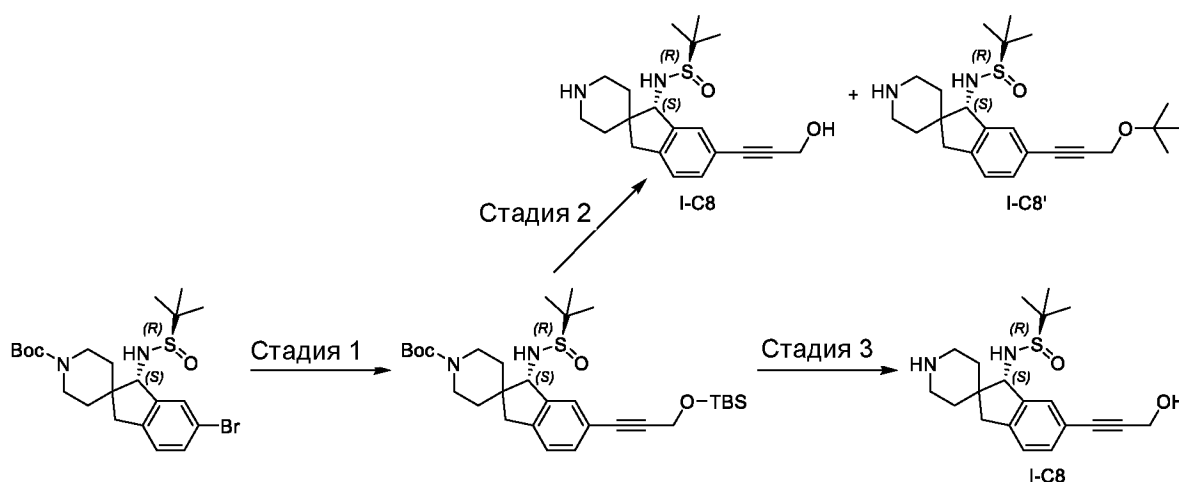
Получали промежуточные соединения из приведенной ниже таблицы согласно стадиям получения промежуточного соединения I-C5 из соответствующих исходных веществ и реагентов:

| Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | Пром. соед. | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ |
|-------------|---|--------------------------|-------------|--|--------------------------|
| I-C9 |  | 387,2 | I-C28 |  | 404,2 |

| | | | | | |
|-------|--|-------|-------|--|-------|
| I-C29 | | 390,2 | I-C32 | | 405,2 |
|-------|--|-------|-------|--|-------|

Промежуточные соединения I-C8 и I-C8'

(R)-N-((S)-5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (R)-N-((S)-5-(3-(трет-бутоксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Стадия 1: Трет-бутил-(S)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

10 Получали целевой продукт согласно стадии 6 получения промежуточного соединения I-C3 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 575,2

Стадия 2: (R)-N-((S)-5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (R)-N-((S)-5-(3-(трет-бутоксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

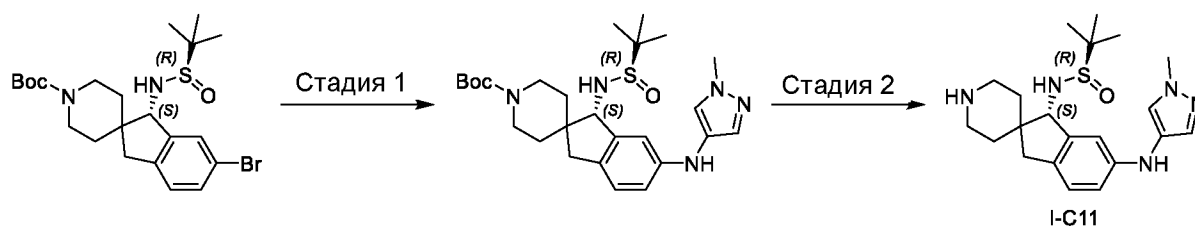
15 Получали смесь целевых продуктов I-C8 и I-C8' согласно стадии 7 получения промежуточного соединения I-C3 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 361,2, 417,2

Стадия 3: (R)-N-((S)-5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

Получали целевой продукт согласно стадиям 4-7 получения промежуточного соединения I-C1 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 361,2

5 **Промежуточное соединение I-C11**

(R)-2-метил-N-((S)-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)пропан-2-сульфинамид



10 **Стадия 1: Трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат**

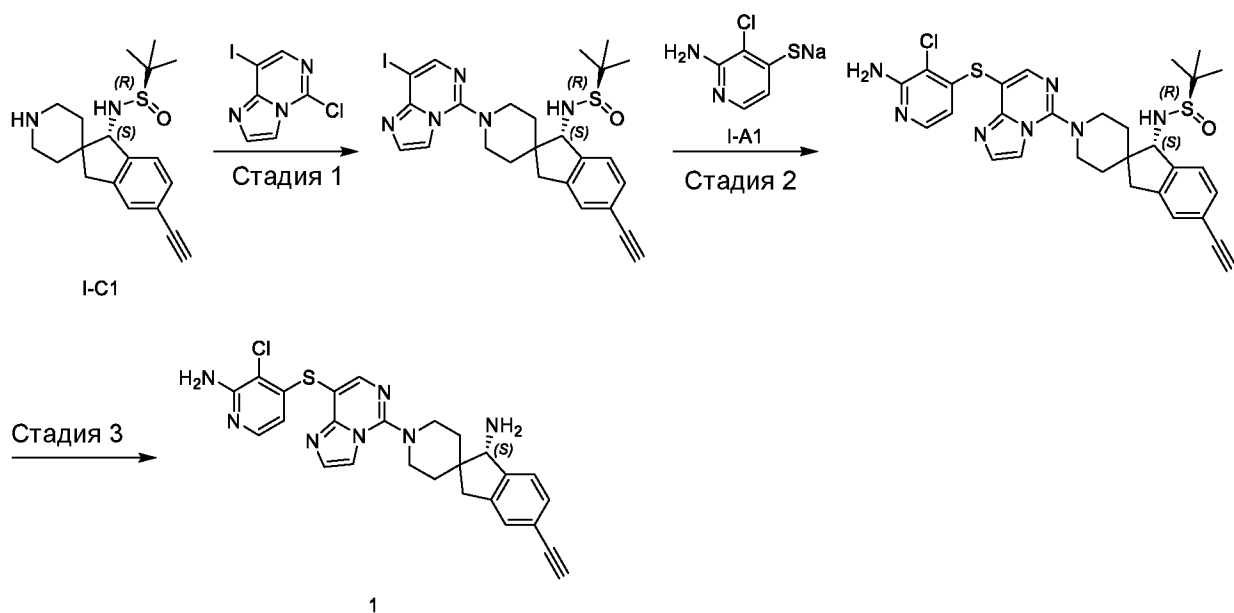
В атмосфере азота помещали трет-бутил-(S)-6-бром-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)-амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (485 мг, 1,0 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амин (135 мг, 1,4 ммоль), Xant-phos (35 мг, 0,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (27 мг, 0,03 ммоль) и CsCO₃ (650 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксан (15 мл). Перемешивали
15 реакцию при 110°C в течение 16 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта. $[M+H]^+$ 502,3

Стадия 2: (R)-2-метил-N-((S)-5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)пропан-2-сульфинамид

20 Получали целевой продукт согласно стадиям 4-7 получения промежуточного соединения I-C1 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 402,2

Соединение 1

(S)-1'-(8-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин



Стадия 1: (R)-N-((S)-5-этинил-1'-(8-йодимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

Помещали промежуточное соединение I-C1 (149 мг, 0,45 ммоль), 5-хлор-8-йодимидазо[1,2-с]пиримидин (126 мг, 0,45 ммоль) и диизопропилэтиламин (116 мг, 0,90 ммоль) в *N,N*-диметилформаид (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (132 мг, выход 51%). $[M+H]^+$ 574,1

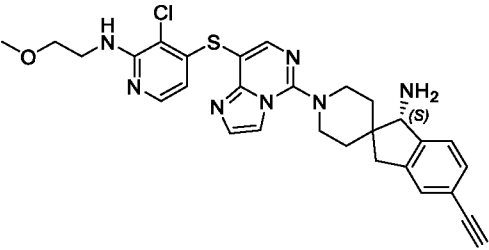
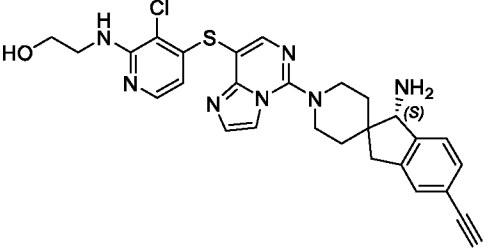
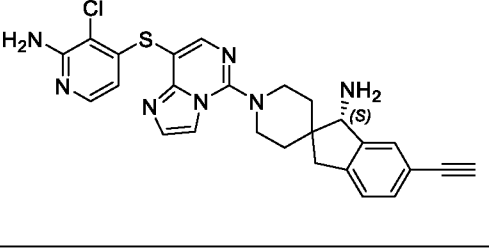
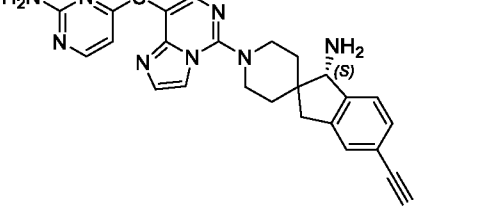
Стадия 2: (R)-N-((S)-1'-(8-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

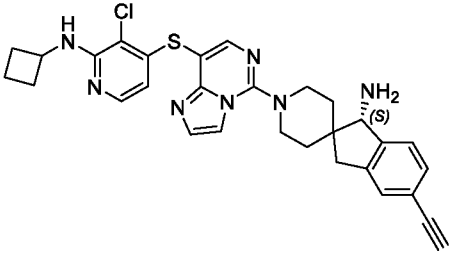
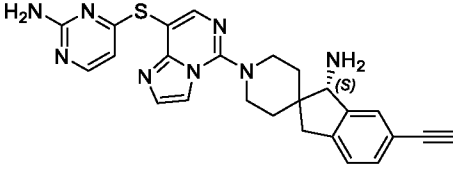
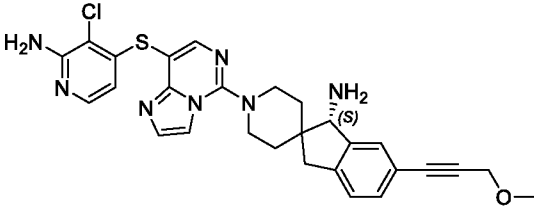
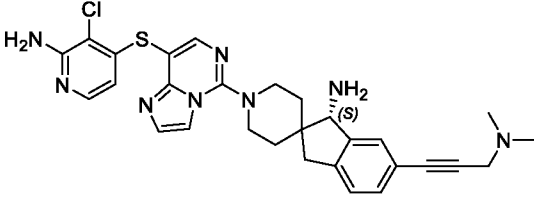
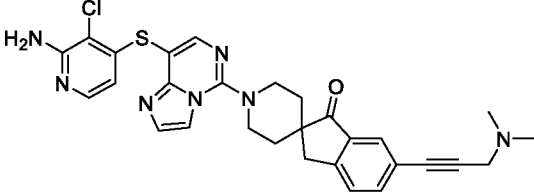
В атмосфере азота помещали (R)-N-((S)-5-этинил-1'-(8-йодимидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (132 мг, 0,23 ммоль), промежуточное соединение I-A1 (42 мг, 0,23 ммоль), Xant-phos (13,3 мг, 0,023 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (10,5 мг, 0,012 ммоль) и диизопропилэтиламин (59 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксан (4 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 часов и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (101 мг, выход 72%). $[M+H]^+$ 606,2

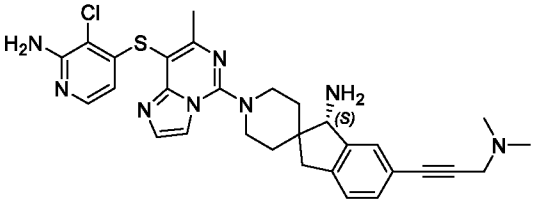
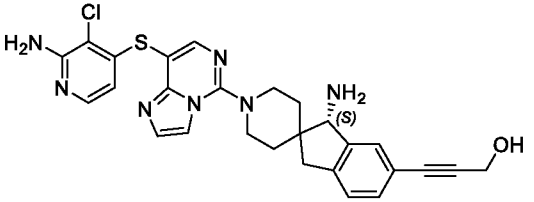
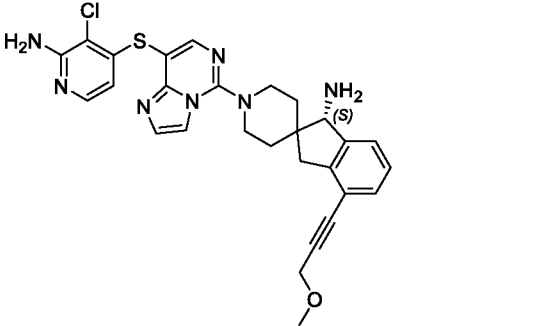
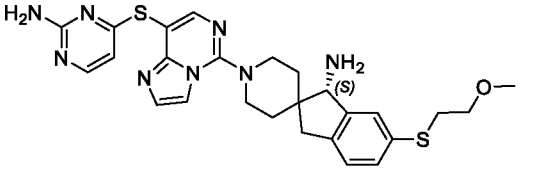
Стадия 3: (S)-1'-(8-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-ил)-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

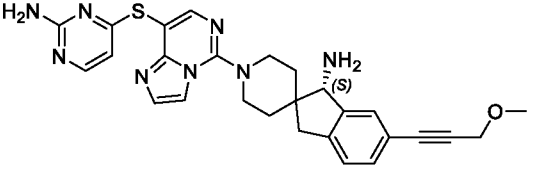
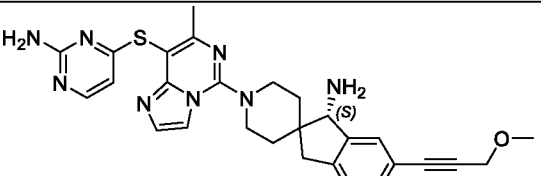
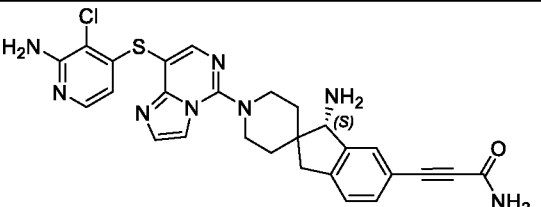
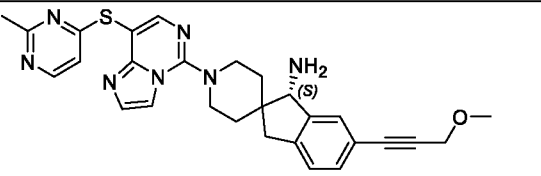
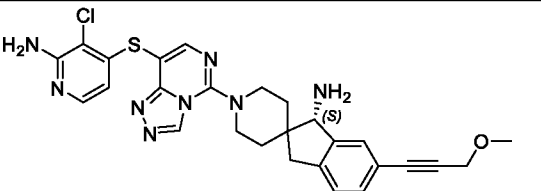
Растворяли (R)-N-((S)-1'-(8-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)имидазо[1,2-
с]пиримидин-5-ил)-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-
метилпропан-2-сульфинамид (101 мг, 0,17 ммоль) в 2 М растворе хлороводородная
кислота/метанол. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение
5 3 минут. При охлаждении на ледяной бане разбавляли реакционный раствор
дихлорметаном (15 мл) и доводили водным аммиаком до pH 8. Собирали органическую
фазу и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали полученный
остаток путем тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 12/1) с получением
целевого продукта (76 мг, выход за две стадии 91%). [M+H]⁺ 502,1. ¹H ЯМР (400 МГц,
10 CD₃OD): δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,39-
7,28 (m, 3H), 5,93-5,82 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 3H), 3,43-3,33 (m, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,86-
2,74 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H).

Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения
соединения 1 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

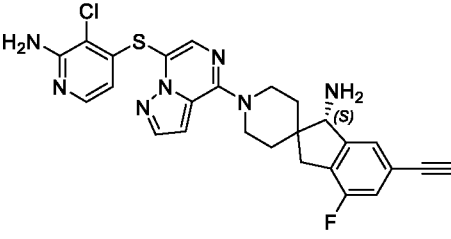
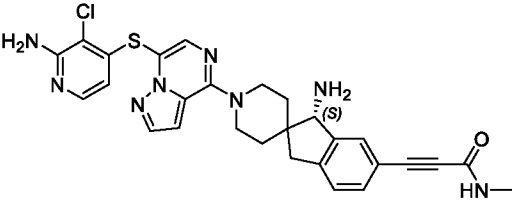
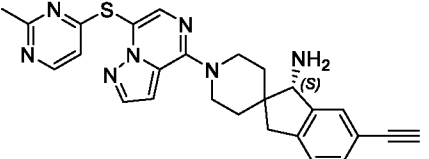
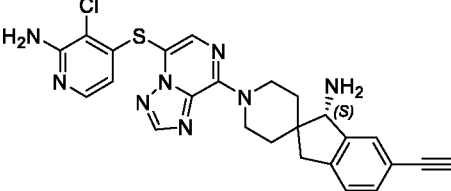
| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|---|-----------------------------|---|----------------|
| 3 |  | 560,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,06-7,99 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 5,88-5,79 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 3H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,43-3,33 (m, 6H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H). | I-A3 I-C1 |
| 7 |  | 546,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 3H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 3H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H). | I-A5 I-C1 |
| 8 |  | 502,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H). | I-A1 I-C2 |
| 9 |  | 469,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,03-7,97 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 6,25-6,18 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,42-3,34 (m, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H). | I-A6 I-C1 |

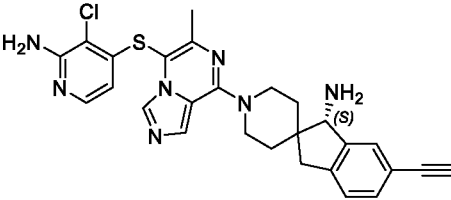
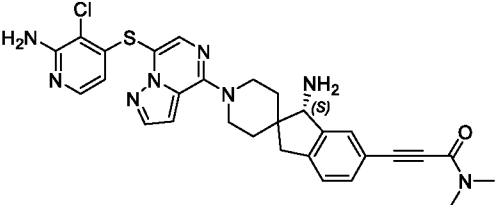
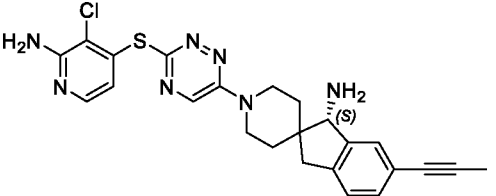
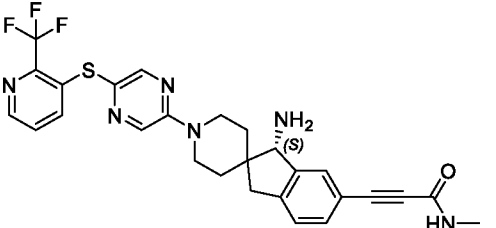
| | | | | |
|----|---|-------|---|---------------|
| 10 |  | 556,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,03-7,99 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 5,86-5,77 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 3H), 3,44-3,34 (m, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,79-1,66 (m, 3H), 1,52-1,43 (m, 1H). | I-A7 I-C1 |
| 27 |  | 469,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,21 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,03-3,93 (m, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 1H). | I-A6 I-C3 |
| 40 |  | 546,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,91-5,82 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,42-3,32 (m, 5H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H). | I-A1 I-C7 |
| 71 |  | 559,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,03 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 3H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H). | I-A1 I-C10 |
| 72 |  | 558,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 5,94-5,85 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H). | I-A1 I-C10 |

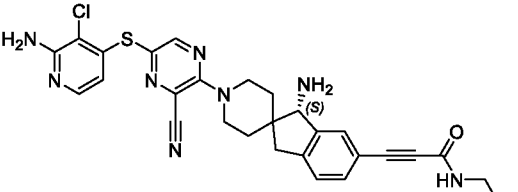
| | | | | |
|----|---|-------|--|---------------|
| 75 |  | 573,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,28 (dd, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,18 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 2,81 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,69 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H). | I-A1 I-C10 |
| 76 |  | 532,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,87 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,04-3,97 (m, 3H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,18 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,81 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H). | I-A1 I-C8 |
| 97 |  | 546,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,06-8,00 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,90-5,85 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H). | I-A1 I-C13 |
| 98 |  | 535,3 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,24-6,17 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,54 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 3,07 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,78 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 2,12-1,93 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H). | I-A6 I-C14 |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|---------------|
| 100 |  | 513,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,01 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,23-6,19 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 3H), 3,43-3,32 (m, 5H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H). | I-A6 I-C7 |
| 117 |  | 527,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,87-7,80 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,43-3,31 (m, 5H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H). | I-A6 I-C7 |
| 128 |  | 545,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,04-8,02 (m, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 5,88-5,86 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 3H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H). | I-A1 I-C16 |
| 132 |  | 512,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,25-8,17 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09-3,91 (m, 3H), 3,44-3,33 (m, 5H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H). | I-A10 I-C7 |
| 147 |  | 547,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,37-8,26 (m, 1H), 8,21-8,11 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 5,94-5,90 (m, 1H), 5,20-5,09 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,48-1,42 (m, 1H). | I-A1 I-C7 |

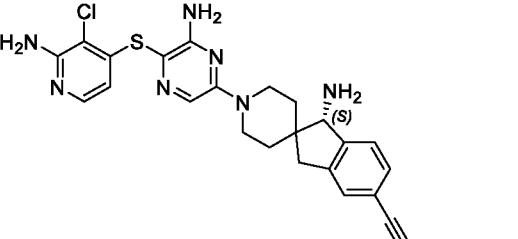
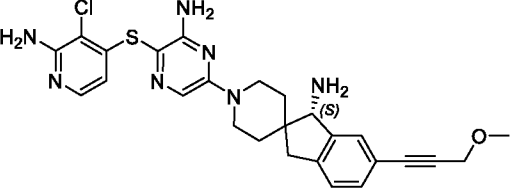
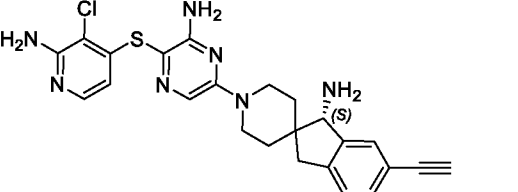
| | | | | |
|-----|--|-------|--|----------------|
| 148 | | 547,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,35-8,27 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,22-5,06 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H). | I-A1 I-C7 |
| 156 | | 502,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,92-7,88 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,5-7,47 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,48-1,41 (m, 1H). | I-A1 I-C3 |
| 171 | | 531,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,25-6,19 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,47-3,32 (m, 5H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,17-1,96 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H). | I-A6 I-C18 |
| 172 | | 559,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,05-8,03 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 3H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H). | I-A1 I-C20 |
| 175 | | 530,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,24-8,20 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 3H), 3,47-3,37 (m, 5H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H). | I-A10 I-C18 |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|---------------|
| 176 |  | 520,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,91 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5,69 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,61-3,43 (m, 3H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H). | I-A1 I-C19 |
| 177 |  | 559,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,93-7,89 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 5,72-5,67 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H). | I-A1 I-C20 |
| 178 |  | 468,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,26-8,22 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H). | I-A10 I-C3 |
| 179 |  | 503,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,32 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,51-5,22 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,85 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,04-1,79 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,44 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H). | I-A1 I-C3 |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 180 |  | 516,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,18 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,82 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,70-4,56 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,01-1,81 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 1,45 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H). | I-A1 I-C3 |
| 196 |  | 573,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,91 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 5,69 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 1H). | I-A1 I-C21 |
| 234 |  | 478,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,36 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,04 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,73-4,60 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,18 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H). | I-A1 I-C17 |
| 242 |  | 539,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,46-8,42 (m, 1H), 8,29-8,22 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 4H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H). | I-A20 I-C20 |

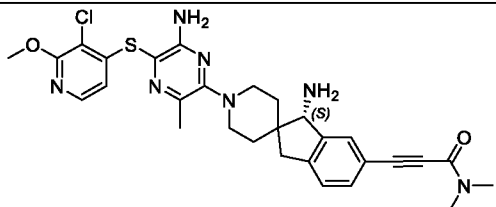
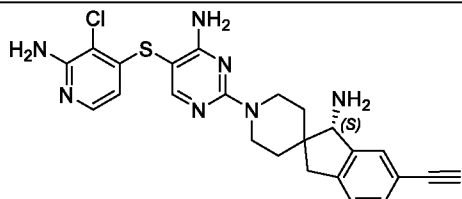
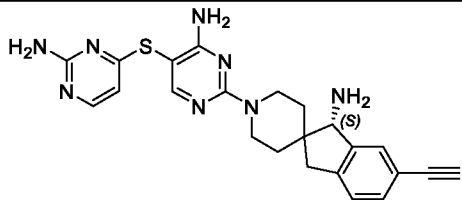
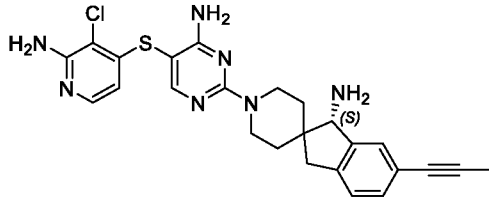
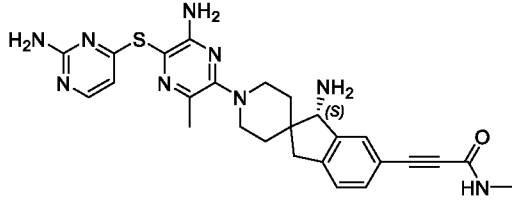
| | | | | |
|-----|---|-------|--|---------------|
| 278 |  | 559,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,44 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,59-4,43 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,12 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). | I-A1 I-C23 |
|-----|---|-------|--|---------------|

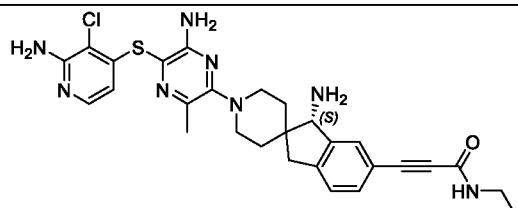
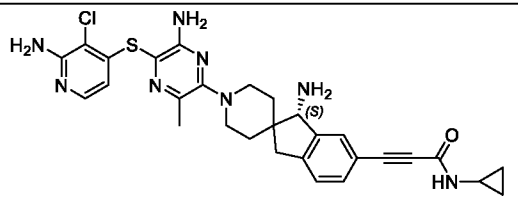
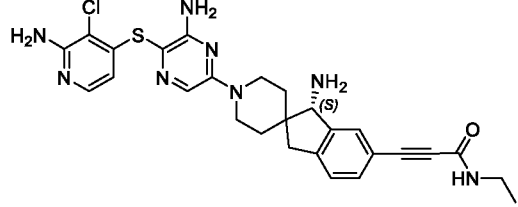
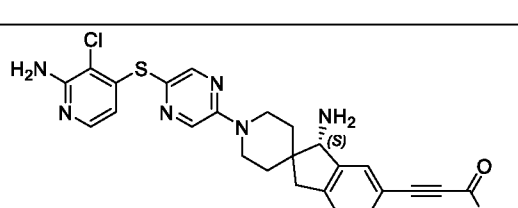
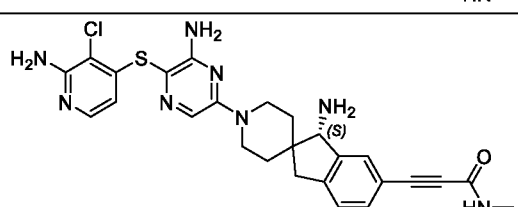
Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям 1 и 3 получения соединения 1 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ^1H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|---|-----------------------------|---|--------------|
| 2 |  | 478,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,65-7,55 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 3H), 5,92 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,24-3,09 (m, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | I-A2 I-C1 |
| 86 |  | 522,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,71-7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,99-5,92 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 4H), 3,95 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,31-3,15 (m, 3H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H). | I-A2 I-C7 |
| 95 |  | 480,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,66-7,59 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,33-3,13 (m, 4H), 2,87-2,78 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H). | I-A2 I-C3 |

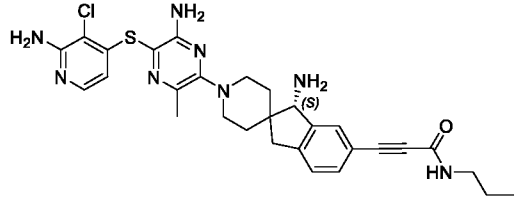
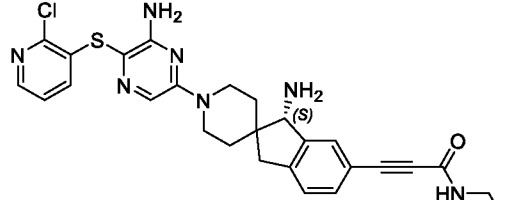
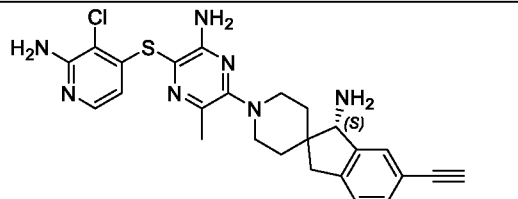
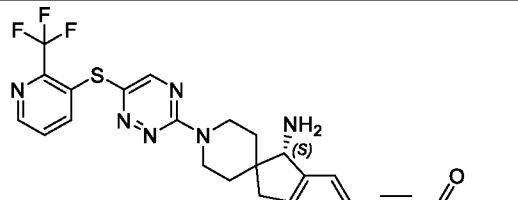
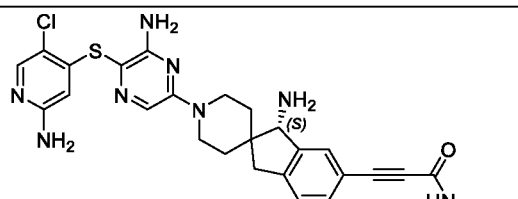
| | | | | |
|-----|--|-------|---|---------------|
| 112 | | 489,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,88 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35-7,10 (m, 2H), 6,11 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4,35-4,20 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,22-3,04 (m, 3H), 2,83-2,70 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H). | I-A9 I-C7 |
| 126 | | 445,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,97-7,89 (m, 1H), 7,63-7,47 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 4,38-4,24 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,29-3,16 (m, 3H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H). | I-A9 I-C3 |
| 129 | | 521,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,61-7,55 (m, 3H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,26-3,15 (m, 3H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H). | I-A2 I-C16 |
| 131 | | 492,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60-7,51 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22-7,07 (m, 2H), 5,89 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,23-3,06 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 1,33 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H). | I-A2 I-C17 |
| 134 | | 459,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,93-7,83 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,16-6,07 (m, 1H), 4,37-4,12 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,25-3,09 (m, 3H), 2,83-2,67 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-A9 I-C17 |

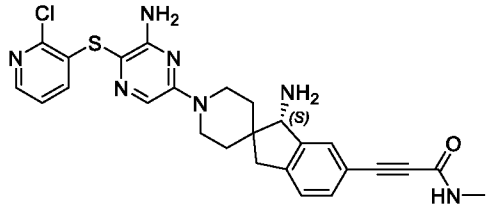
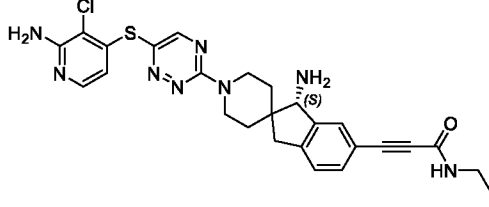
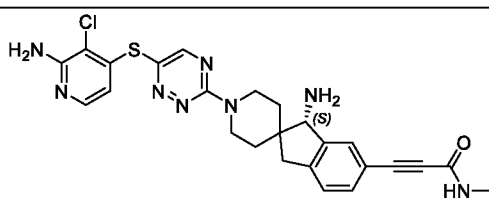
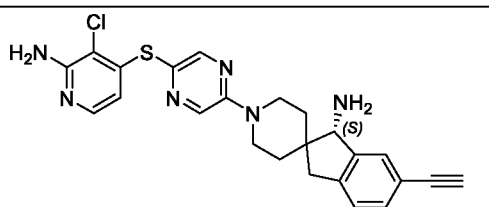
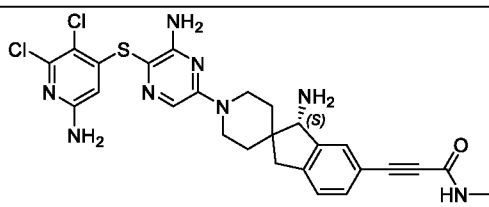
| | | | | |
|-----|--|-------|---|----------------|
| 155 | | 534,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=2/1$): δ 8,28-8,22 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,95-5,89 (m, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,28-3,23 (m, 4H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 3H). | I-A15 I-C23 |
| 187 | | 549,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60-7,56 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,89-5,87 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). | I-A11 I-C20 |
| 188 | | 564,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,20-6,17 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 4H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 3H), 2,83-2,76 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H). | I-A12 I-C20 |
| 189 | | 548,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). | I-A13 I-C20 |
| 203 | | 563,3 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,61-7,58 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H). | I-A11 I-C21 |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 204 |  | 578,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,19-6,15 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H). | I-A12 I-C21 |
| 205 |  | 478,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,94-7,91 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,03-6,00 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,23-3,11 (m, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H). | I-A38 I-C3 |
| 213 |  | 445,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,93-7,91 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,23-6,20 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,79-2,73 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,33-1,31 (m, 1H). | I-A39 I-C3 |
| 215 |  | 492,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,94-7,91 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,03-6,00 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 1H). | I-A38 I-C17 |
| 216 |  | 516,3 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,90-7,85 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 3H), 2,80-2,75 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | I-A14 I-C20 |

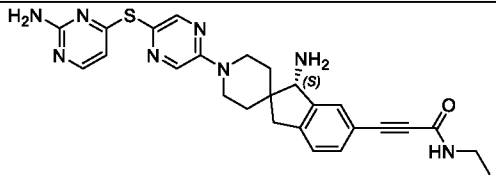
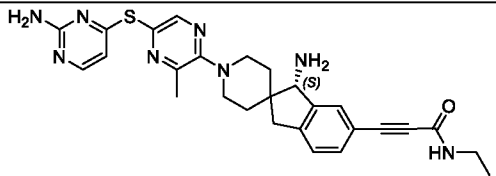
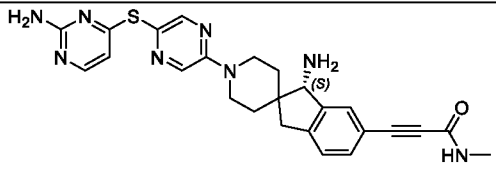
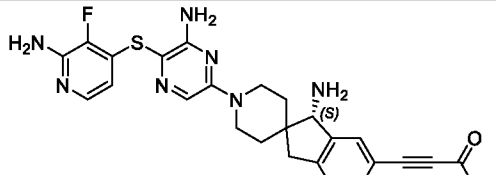
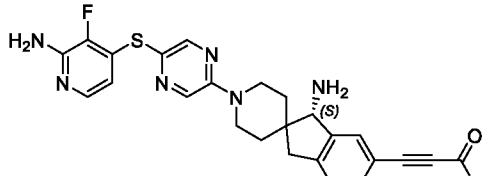
| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 219 |  | 563,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,59-7,54 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 3H). | I-A11 I-C23 |
| 225 |  | 575,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,88-5,83 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H), 0,82-0,70 (m, 2H), 0,60-0,49 (m, 2H). | I-A11 I-C25 |
| 226 |  | 549,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=2/1$): δ 7,57-7,55 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,17-1,11 (m, 3H). | I-A2 I-C23 |
| 227 |  | 520,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,59-8,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,28-3,17 (m, 3H), 2,85-2,78 (m, 4H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | I-A15 I-C20 |
| 229 |  | 535,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60-7,52 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 5,91 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 3,93 (s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H). | I-A2 I-C20 |

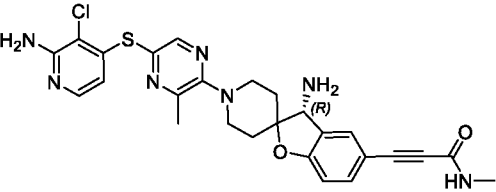
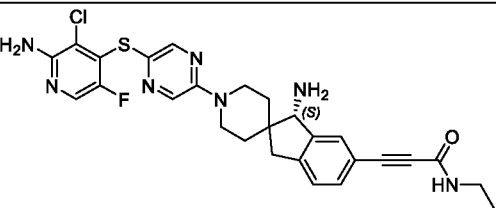
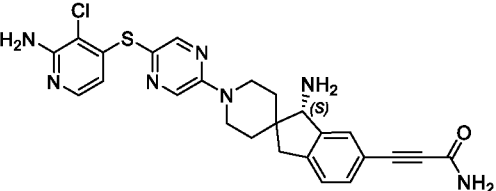
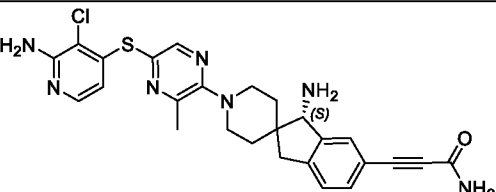
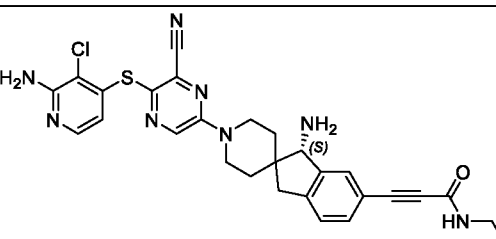
| | | | | |
|-----|--|-------|---|----------------|
| 231 | | 505,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,31-8,29 (m, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). | I-A16 I-C20 |
| 232 | | 534,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,26-8,23 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,00-5,98 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H). | I-A17 I-C20 |
| 233 | | 501,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 3H), 2,83-2,78 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 1H). | I-A18 I-C20 |
| 235 | | 568,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,37 (dd, $J = 4,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,28-3,13 (m, 5H), 2,79 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H), 1,89-1,68 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,34 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). | I-A19 I-C23 |
| 236 | | 554,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,37 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,27-3,15 (m, 3H), 2,83-2,76 (m, 4H), 1,91-1,69 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 1,34 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H). | I-A19 I-C20 |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|----------------|
| 237 |  | 577,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,62-7,55 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 5H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 3H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,00-0,83 (m, 3H). | I-A11 I-C27 |
| 238 |  | 534,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,13-8,08 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,27-3,16 (m, 4H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 3H). | I-A40 I-C23 |
| 241 |  | 492,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,58 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,15-3,02 (m, 3H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 1H). | I-A11 I-C3 |
| 246 |  | 540,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,29-4,16 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,30-3,16 (m, 3H), 2,84-2,77 (m, 4H), 1,98-1,72 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 1,36 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H). | I-A21 I-C20 |
| 247 |  | 549,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,30-3,12 (m, 5H), 2,91-2,77 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 3H). | I-A22 I-C23 |

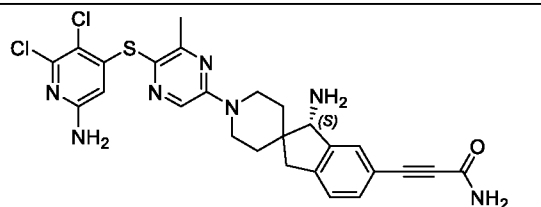
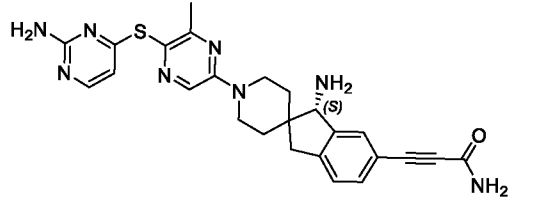
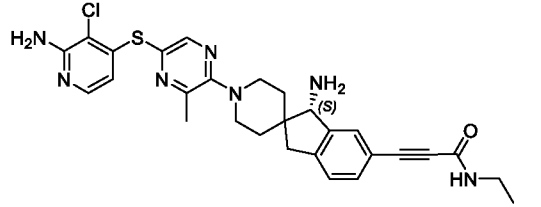
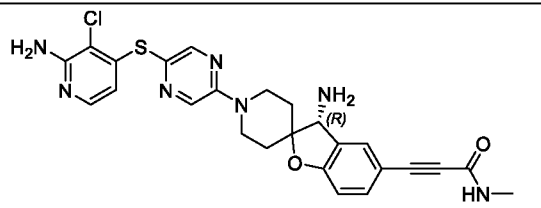
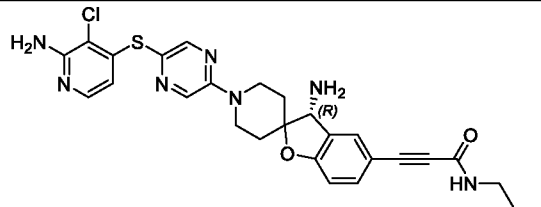
| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 248 |  | 520,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,11-8,05 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,24-3,10 (m, 3H), 2,89-2,74 (m, 4H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H). | I-A40 I-C20 |
| 249 |  | 535,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,54 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,84 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,66 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,17 (t, J = 7,3 Гц, 3H). | I-A23 I-C23 |
| 250 |  | 521,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,23 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 2,87-2,79 (m, 4H), 1,97-1,73 (m, 2H), 1,65 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 13,5 Гц, 1H). | I-A23 I-C20 |
| 252 |  | 463,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,32 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 4,4-4,29 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H). | I-A15 I-C3 |
| 253 |  | 569,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,62-7,59 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,88-2,77 (m, 4H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 1H). | I-A24 I-C20 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|----------------|
| 254 | | 554,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,40-8,34 (m, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,38-3,20 (m, 3H), 2,90-2,76 (m, 4H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H). | I-A25 I-C20 |
| 255 | | 583,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,61-7,59 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,34-4,26 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,30-3,16 (m, 5H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 3H). | I-A24 I-C23 |
| 256 | | 568,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,37-8,35 (m, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,37-3,20 (m, 5H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 3H). | I-A25 I-C23 |
| 257 | | 518,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,28 (dd, $J = 9,4, 1,2$ Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,06 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,83 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 1,95-1,73 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,17 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). | I-A26 I-C23 |
| 259 | | 550,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 7,51-7,41 (m, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,91-3,72 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 3H). | I-A17 I-C28 |

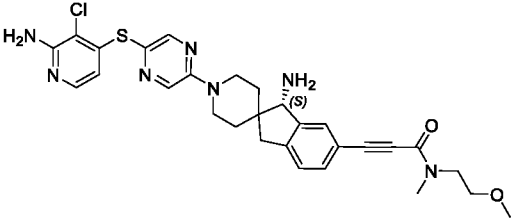
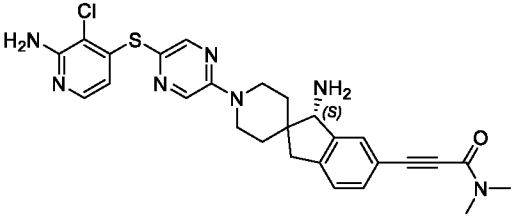
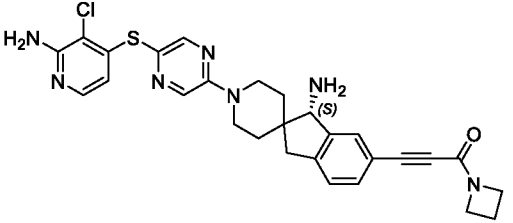
| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 260 |  | 501,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,31-8,26 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 5H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 3H). | I-A27 I-C23 |
| 261 |  | 515,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,26-6,24 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,29-3,11 (m, 5H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 3H). | I-A18 I-C23 |
| 262 |  | 487,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,31-8,26 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 3H), 2,86-2,79 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H). | I-A27 I-C20 |
| 264 |  | 519,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,56 (s, 2H), 7,47 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,96 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,26-3,16 (m, 3H), 2,84-2,78 (m, 4H), 1,91-1,69 (m, 2H), 1,59 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,34 (d, J = 13,5 Гц, 1H). | I-A28 I-C20 |
| 265 |  | 504,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (dd, J = 9,5, 1,3 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,05 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,30-3,18 (m, 3H), 2,86-2,76 (m, 4H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,62 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 13,2 Гц, 1H). | I-A29 I-C20 |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|----------------|
| 266 |  | 536,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,20 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 5,95-5,90 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,26-3,24 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H). | I-A17 I-C29 |
| 269 |  | 552,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,19-8,13 (m, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,28-3,15 (m, 5H), 2,84-2,75 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 3H). | I-A30 I-C23 |
| 270 |  | 506,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,43-8,25 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 6,01-5,93 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,67 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 1,43 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H). | I-A15 I-C16 |
| 271 |  | 520,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 5,99-5,94 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 3H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,07-1,82 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,40 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H). | I-A17 I-C16 |
| 272 |  | 559,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,42-4,31 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,83 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). | I-A31 I-C23 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|----------------|
| 273 | | 552,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 4,42-4,29 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,82 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,37 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). | I-A32 I-C23 |
| 274 | | 519,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,57 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,93 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 3H), 2,77 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 1,36 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H). | I-A33 I-C16 |
| 275 | | 505,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,59-7,53 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,95 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,80 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 1,93-1,67 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,34 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H). | I-A34 I-C16 |
| 276 | | 535,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,59-7,55 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,88-5,85 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,18-3,04 (m, 3H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-A11 I-C16 |
| 277 | | 520,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=3/1$): δ 8,11-8,08 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,32-3,18 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 1H). | I-A35 I-C16 |

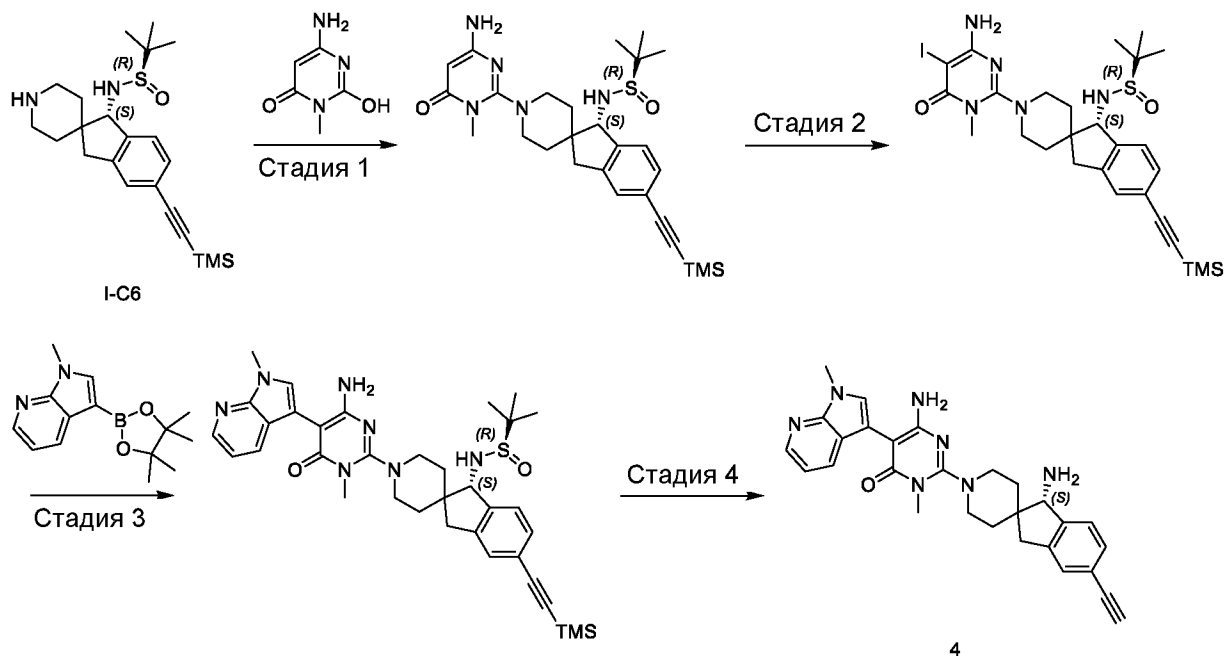
| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 280 |  | 554,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,14-8,12 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-A36 I-C16 |
| 281 |  | 487,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,08 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 6,17-6,09 (m, 1H), 4,41-4,28 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H). | I-A37 I-C16 |
| 290 |  | 548,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,27-8,23 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 3H). | I-A17 I-C23 |
| 292 |  | 522,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃ =2/1): δ 8,35-8,33 (m, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H). | I-A15 I-C29 |
| 293 |  | 536,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃): δ 8,35-8,24 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,3 Гц, 3H). | I-A15 I-C28 |

| | | | | |
|-----|--|-------|---|----------------|
| 296 | | 546,6 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,33-8,31 (m, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,30-3,15 (m, 3H), 2,89-2,68 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 0,80-0,74 (m, 2H), 0,59-0,53 (m, 2H). | I-A15 I-C25 |
| 297 | | 564,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,38-8,26 (m, 2H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 5,99-5,90 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H). | I-A15 I-C33 |
| 298 | | 548,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,32-8,24 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,05 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,39-4,29 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H), 2,83 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 1,93-1,71 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H). | I-A26 I-C33 |
| 300 | | 521,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35-8,09 (m, 2H), 7,81-7,63 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 1H), 6,17-6,01 (m, 1H), 4,93-4,76 (m, 2H), 4,30-4,17 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34-3,21 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,83-2,65 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 3H). | I-A15 I-C34 |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 301 |  | 578,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,26 (dd, $J = 16,9$, 1,0 Гц, 2H), 7,64-7,52 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J = 5,5$, 1,0 Гц, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,86 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 5H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,19 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,81 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H). | I-A15 I-C35 |
| 302 |  | 534,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$): δ 8,23-8,19 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,98 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 4H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 1H). | I-A15 I-C21 |
| 303 |  | 546,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/1$): δ 8,29-8,22 (m, 2H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 4H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H). | I-A15 I-C36 |

Соединение 4

(S)-6-амино-2-(1-амино-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-метил-5-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4(3*H*)-он



5 **Стадия 1: (R)-*N*-((S)-1'-(4-амино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

Помещали 6-амино-2-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3*H*)-он (170 мг, 1,20 ммоль), ВОР (1,06 г, 2,40 ммоль) и DBU (366 мг, 2,40 ммоль) в безводный ацетонитрил (10 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли промежуточное соединение I-C6 (242 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (95 мг, выход 15%). $[M+H]^+$ 526,3

15 **Стадия 2: (R)-*N*-((S)-1'-(4-амино-5-йод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

В атмосфере азота помещали (R)-*N*-((S)-1'-(4-амино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (95 мг, 0,18 ммоль) и NIS (45 мг,

0,20 ммоль) в *N,N*-диметилформаид (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (70 мг, выход 60%). $[M+H]^+$ 652,3

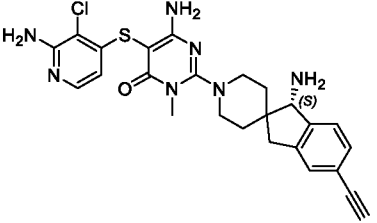
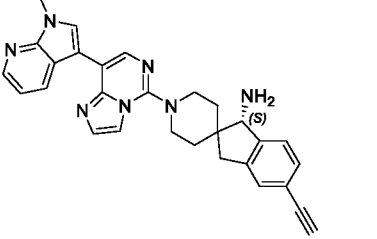
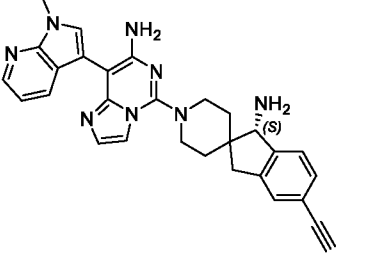
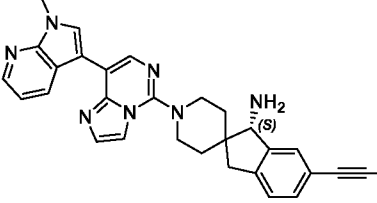
5 **Стадия 3: (R)-*N*-((S)-1'-(4-амино-1-метил-5-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

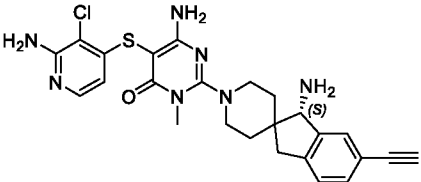
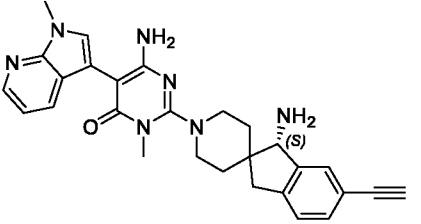
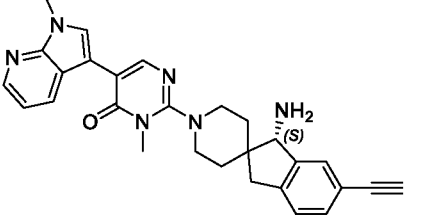
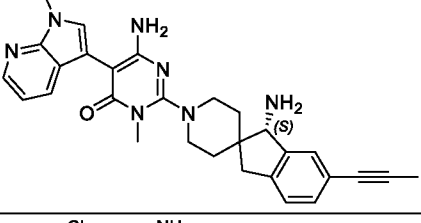
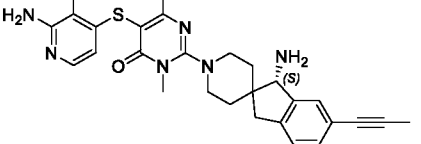
В атмосфере азота помещали (R)-*N*-((S)-1'-(4-амино-5-йод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (70 мг, 0,11 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (36 мг, 0,14 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 0,01 ммоль) и карбонат калия (45 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Проводили взаимодействие в реакционной смеси при 100°C в течение 1 часа и очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле
10
15 (вода/метанол) с получением целевого продукта (10 мг, выход 14%). $[M+H]^+$ 656,3

Стадия 4: (S)-6-амино-2-(1-амино-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-метил-5-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4(3*H*)-он

Растворяли (R)-*N*-((S)-1'-(4-амино-1-метил-5-(1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (10 мг, 0,015 ммоль) в 2 М растворе хлороводородная кислота/метанол. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 минут. При охлаждении на ледяной бане разбавляли реакционный раствор дихлорметаном (15 мл) и доводили водным
20
25 аммиаком до pH 8. Собирали органическую фазу и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Помещали полученный остаток и карбонат калия (10 мг, 0,072 ммоль) в метанол (0,5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут и очищали путем тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 15/1) с получением целевого продукта (5,5 мг, выход 75%). $[M+H]^+$ 480,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,26-8,20 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,11-7,07 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 3H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H).
30

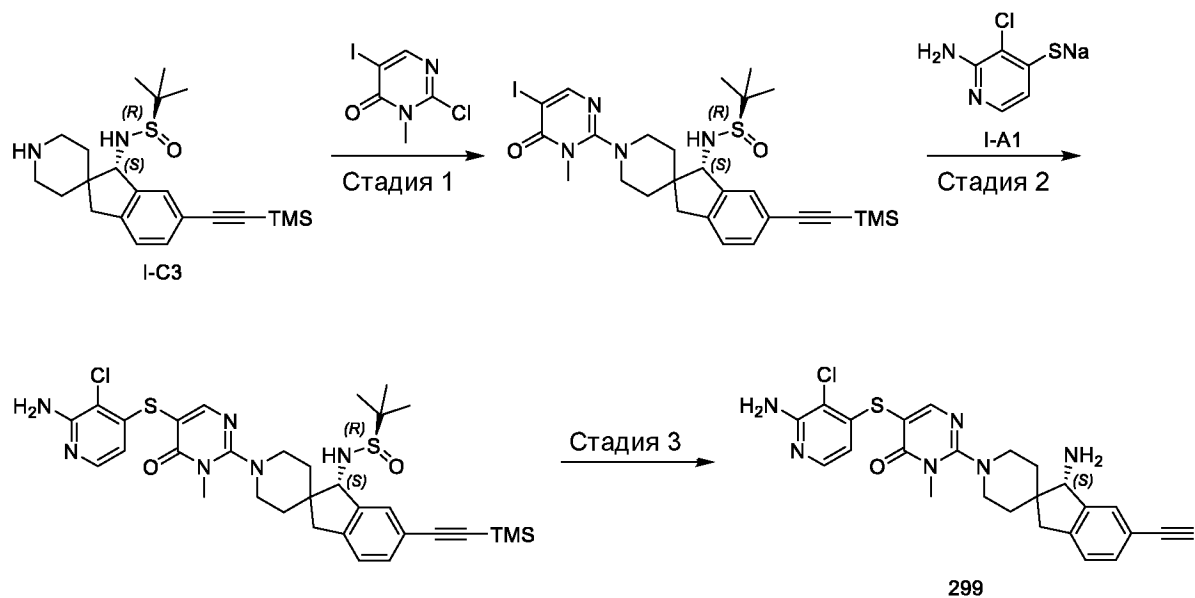
Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения соединения 4 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|---|-----------------------------|---|----------------------|
| 5 |  | 508,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,60-7,56 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,17-6,11 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,40-3,39 (m, 1H), 3,22-3,07 (m, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H). | I-A1 I-A4 I-C1 |
| 6 |  | 474,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,33-8,30 (m, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H). | I-C1 |
| 25 |  | 489,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,29-8,25 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,26-3,11 (m, 3H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H). | I-A8 I-C6 |
| 120 |  | 518,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,39-8,30 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32-3,19 (m, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,75 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,53 (d, J = 12,8 Гц, 1H). | I-C7 |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|---------------|
| 282 |  | 508,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,62-7,53 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,20-6,08 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 4H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | I-A1 I-C3 |
| 284 |  | 480,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,26-8,20 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,15-3,08 (m, 3H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H). | I-C3 |
| 285 |  | 465,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=4/1$): δ 8,31-8,27 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H). | I-C3 |
| 286 |  | 494,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,25-8,20 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 3H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H). | I-C17 |
| 289 |  | 522,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,59-7,55 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,17-6,11 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 3H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). | I-A1 I-C17 |

Соединение 299

(S)-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-2-(1-амино-6-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-метилпиримидин-4(3H)-он



5 **Стадия 1: (R)-N-((S)-1'-(5-йод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

Помещали промежуточное соединение I-C3 (0,88 г, 2,19 ммоль), 2-хлор-5-йод-3-метилпиримидин-4 (3H)-он (0,59 г, 2,19 ммоль) и DIEA (0,57 г, 4,38 ммоль) в ДМАА (5 мл) и перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью вода/MeOH) с получением целевого продукта (0,82 г, выход 59%). [M+H]⁺ 637,2

15 **Стадия 2: (R)-N-((S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

В атмосфере N₂ помещали (R)-N-((S)-1'-(5-йод-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (637 мг, 1,0 ммоль), промежуточное соединение I-A1 (337 мг, 1,85 ммоль), 4,7-диметокси-1,10-фенантролин (156 мг, 0,65 ммоль), CuI (43 мг, 0,23 ммоль) и безводный K₃PO₄ (420 мг, 1,98 ммоль) в 1,4-диоксан (10 мл). Перемешивали реакционный раствор при 100°C в течение 3 часов и концентрировали в вакууме при пониженном

давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью вода/MeOH) с получением целевого продукта (506 мг, выход 76%). [M+H]⁺ 669,2

Стадия 3: (S)-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-2-(1-амино-6-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-метилпиримидин-4(3H)-он

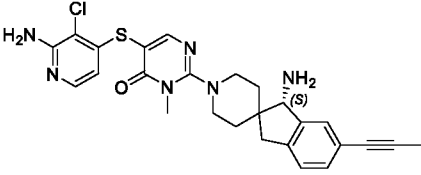
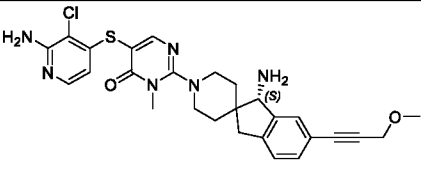
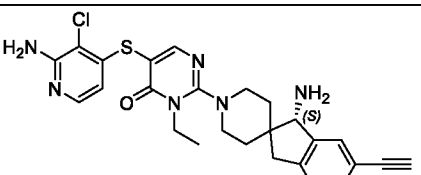
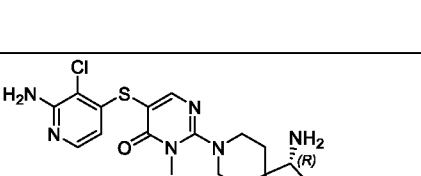
5 Растворяли (R)-N-((S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (506 мг, 0,76 ммоль) в 2 М растворе HCl/MeOH (6 мл). Перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 5 минут, разбавляли ДХМ (15 мл) и доводили рН до 8 водным аммиаком на ледяной

10 бане. Собирали органический слой и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Растворяли остаток в MeOH (5 мл), добавляли порошок K₂CO₃ (522 мг, 3,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Очищали реакционный раствор путем тонкослойной хроматографии (элюировали ДХМ/MeOH = 12/1) с получением целевого продукта (96 мг, выход 26%). [M+H]⁺ 493,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,16-8,11 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H).

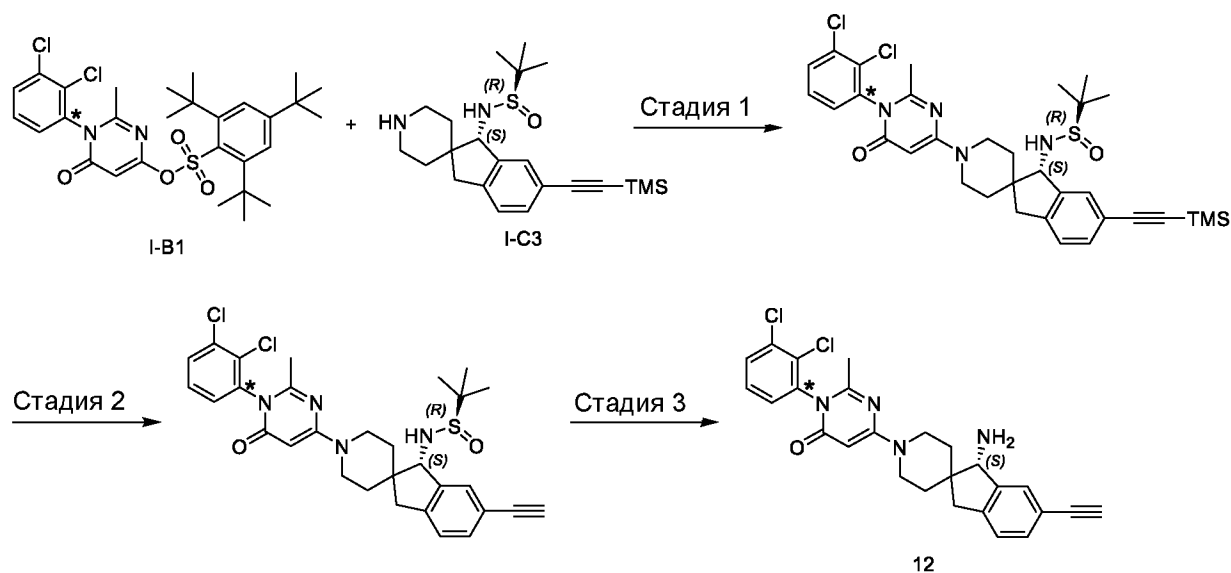
15

Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения

20 соединения 299 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|--|-----------------------------|--|----------------|
| 288 |  | 507,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,14-8,09 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,17-6,08 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 4H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H). | I-A1 I-C17 |
| 291 |  | 537,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,16-8,11 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H). | I-A1 I-C7 |
| 294 |  | 507,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,12 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,13 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 2,76 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 2,06-1,86 (m, 2H), 1,63 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Гц, 3H). | I-A1 I-C3 |
| 295 |  | 495,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,14 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,17-6,12 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H). | I-A1 I-C32 |

Соединение 12

(S)-6-(1-амино-6-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он

5 **Стадия 1: (R)-N-((S)-1'-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

Помещали промежуточное соединение I-B1 (2,0 г, 3,73 ммоль), промежуточное соединение I-C3 (1,5 г, 3,73 ммоль) и DIEA (1,9 г, 14,9 ммоль) в *N,N*-диметилформамид
10 (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 часов и очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта.

15 **Стадия 2: (R)-N-((S)-1'-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

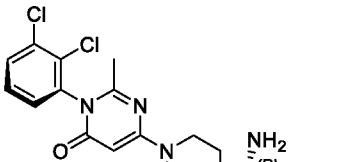
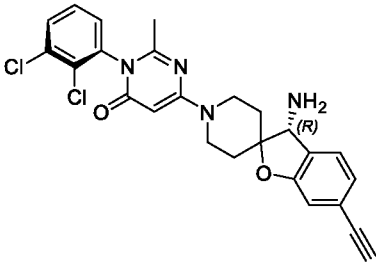
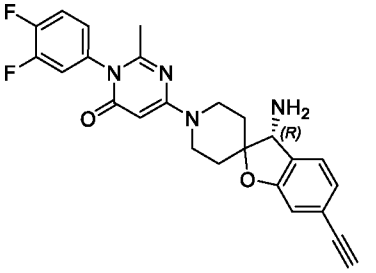
Растворяли (R)-N-((S)-1'-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-5-((триметилсилил)этинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в 2 М растворе хлороводородная кислота/метанол (5 мл, 10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной
20 температуре в течение 10 минут и при охлаждении на ледяной бане добавляли водный аммиак (3 мл) и воду (30 мл). Экстрагировали смесь дихлорметаном. Собирали и

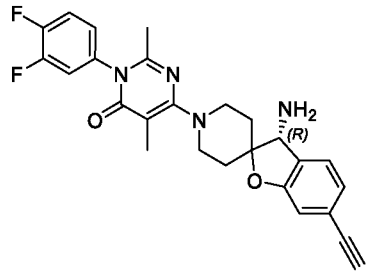
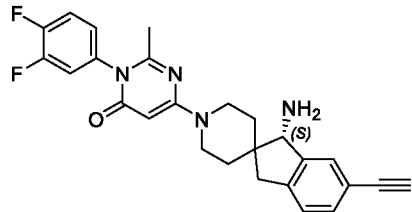
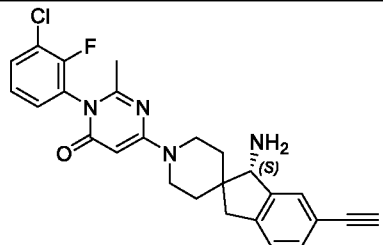
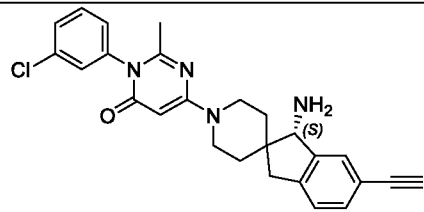
объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта. $[M+H]^+$ 551,2

Стадия 3: (S)-6-(1-амино-6-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он

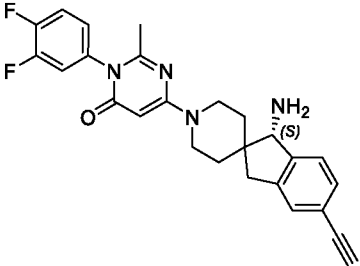
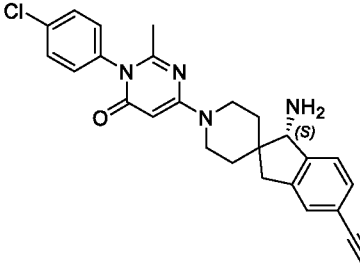
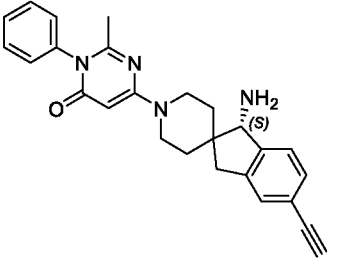
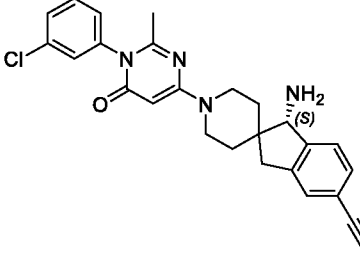
5 Помещали неочищенный **(R)-N-((S)-1'-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-5-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид** и карбонат калия (2,1 г, 14,9 ммоль) в метанол (15 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли воду и экстрагировали смесь дихлорметаном. Собирали и объединяли органические фазы и
10 концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением целевого продукта (490 мг, выход за три стадии 27%). $[M+H]^+$ 479,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,51-4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 15 3H), 2,77 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 1H).

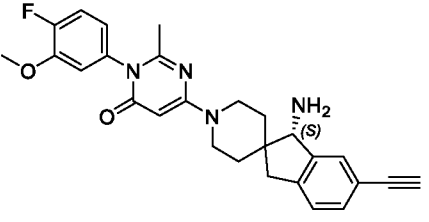
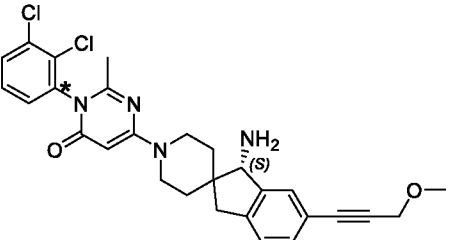
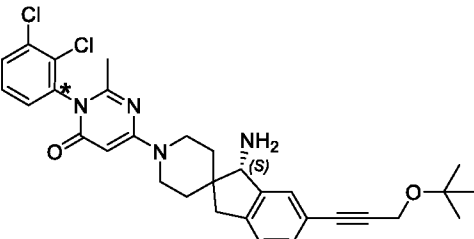
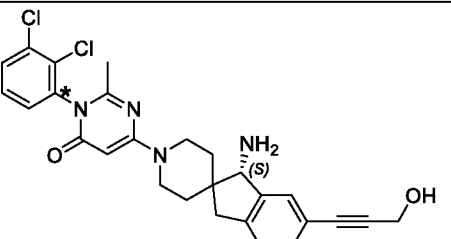
Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения соединения 12 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

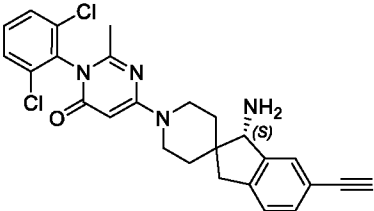
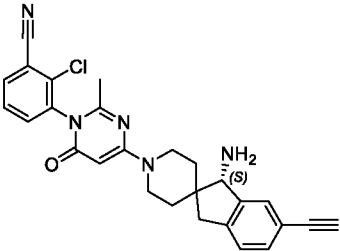
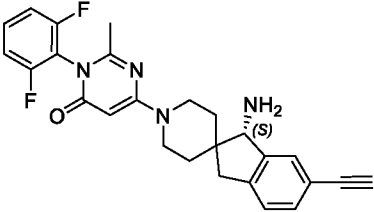
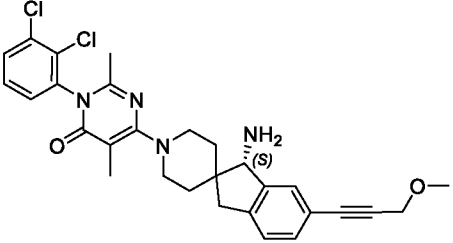
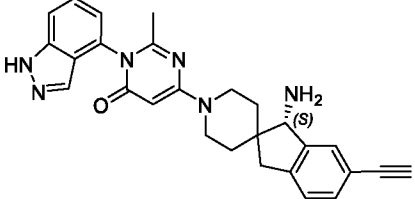
| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|--|-----------------------------|--|----------------|
| 11 |  | 481,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,71 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,57-4,18 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,47-3,34 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H). | I-B1 I-C5 |
| 28 |  | 481,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃): δ 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,37-4,11 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 3H), 1,76-1,67 (m, 1H). | I-B2 I-C5 |
| 13 |  | 449,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,47-7,39 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 4,44-4,21 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H). | I-B3 I-C5 |

| | | | | |
|----|--|-------|---|--------------|
| 14 |  | 463,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,48-7,40 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H). | I-B4 I-C5 |
| 15 |  | 447,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,37 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 5,50-5,42 (m, 1H), 4,35-4,08 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,25-3,11 (m, 3H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H). | I-B3 I-C3 |
| 16 |  | 463,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,67-7,65 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,50-4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,30-3,12 (m, 3H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,85-1,63 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,41-1,33 (m, 1H). | I-B5 I-C3 |
| 17 |  | 445,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,33-4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,10 (m, 3H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H). | I-B6 I-C3 |

| | | | | |
|----|--|-------|---|--------------|
| 18 | | 447,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,55-7,49 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,47-4,17 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,46-3,34 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H). | I-B6 I-C5 |
| 19 | | 413,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,62-7,51 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,55-4,34 (m, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H). | I-B7 I-C5 |
| 20 | | 479,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,26 (m, 4H), 5,48 (s, 1H), 4,48-4,10 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,11 (m, 3H), 2,76 (d, J = 15,7 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,90-1,67 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H). | I-B1 I-C6 |
| 24 | | 479,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,78-7,71 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,18 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 2,80 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H). | I-B2 I-C6 |

| | | | | |
|----|---|-------|--|--------------|
| 21 |  | 447,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,47-7,39 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 4H), 7,14-7,08 (m, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 4,39-4,08 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H). | I-B3 I-C6 |
| 22 |  | 445,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,56-7,51 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,49-5,46 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H). | I-B8 I-C6 |
| 23 |  | 411,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,57-7,40 (m, 3H), 7,36-7,19 (m, 5H), 5,37 (s, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H), 3,89-3,75 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,63-1,42 (m, 2H). | I-B7 I-C6 |
| 26 |  | 445,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,24-7,16 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,46-4,00 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 1H). | I-B6 I-C6 |

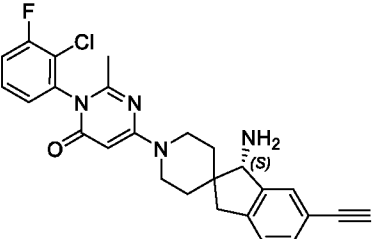
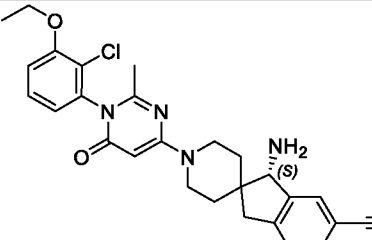
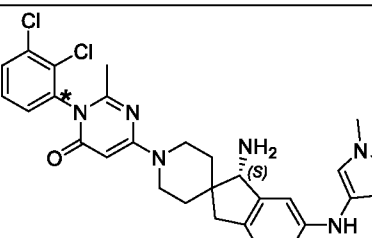
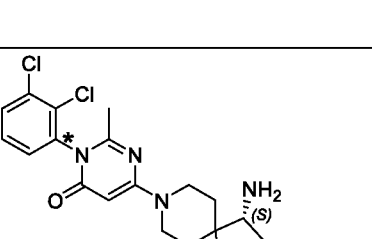
| | | | | |
|----|--|-------|--|---------------|
| 29 |  | 459,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,45 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 5,55-5,47 (s, 1H), 4,25 (ушир., 2H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 3H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B9 I-C3 |
| 30 |  | 523,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,73-7,68 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,43-4,12 (m, 4H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,27-3,10 (m, 3H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | I-B1 I-C7 |
| 31 |  | 565,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,43-4,09 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,26-3,11 (m, 3H), 2,77 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,26 (s, 9H). | I-B1 I-C8' |
| 32 |  | 509,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,53-7,34 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,34-4,09 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,25-3,11 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H). | I-B1 I-C8 |

| | | | | |
|----|---|-------|---|---------------|
| 33 |  | 479,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,66-7,57 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,28-3,12 (m, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,67 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | I-B10 I-C3 |
| 34 |  | 470,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,00-7,94 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,45-4,08 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,10 (m, 3H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B11 I-C3 |
| 35 |  | 447,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,63-7,53 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 4,51-4,00 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,27-3,10 (m, 3H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H). | I-B12 I-C3 |
| 36 |  | 537,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,74-7,67 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | I-B13 I-C7 |
| 39 |  | 451,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,84 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,39-4,17 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,28-3,13 (m, 3H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | I-B14 I-C3 |

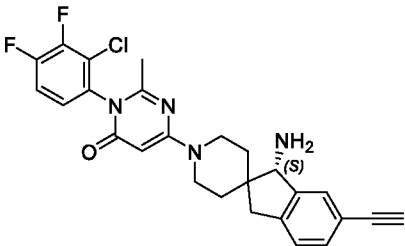
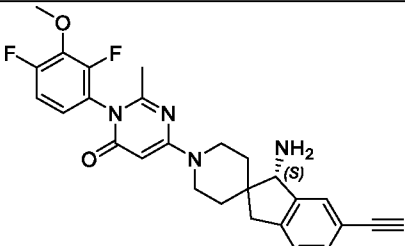
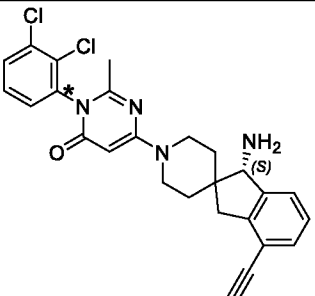
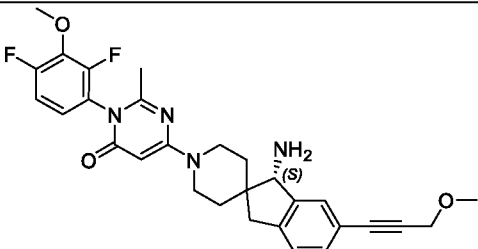
| | | | | |
|----|--|-------|---|---------------|
| 41 | | 447,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,47-7,35 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 3H), 5,48-5,44 (m, 1H), 4,46-4,00 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,28-3,09 (m, 3H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 1H). | I-B15 I-C3 |
| 42 | | 445,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,65-7,60 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,42-4,12 (m, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B16 I-C3 |
| 43 | | 441,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,39 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 5,51-5,45 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,24-3,11 (m, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H). | I-B17 I-C3 |
| 44 | | 475,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,48-5,47 (m, 1H), 4,40-4,12 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,25-3,12 (m, 3H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 1H). | I-B18 I-C3 |
| 45 | | 463,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,54-7,48 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 4,35-4,12 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,25-3,11 (m, 3H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H). | I-B19 I-C3 |

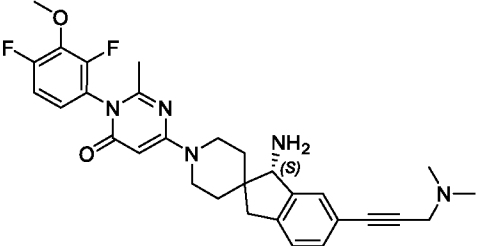
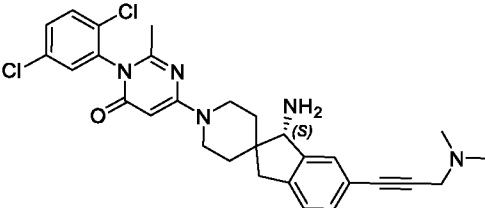
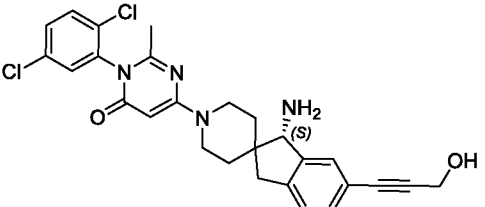
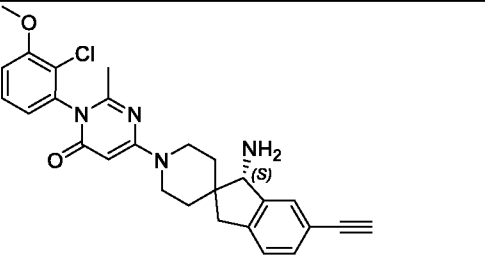
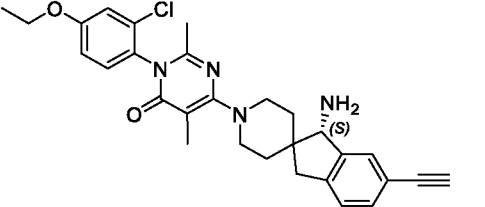
| | | | | |
|----|--|-------|---|----------------|
| 46 | | 489,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,49-7,44 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 5,48-5,45 (m, 1H), 4,32-4,12 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,25-3,11 (m, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 1,36-1,30 (m, 1H). | I-B20 I-C3 |
| 48 | | 493,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,73-7,67 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B21 I-C3 |
| 49 | | 493,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,73-7,67 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | I-B22 I-C3 |
| 50 | | 550,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,74-7,68 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B21 I-C10 |
| 51 | | 550,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,72-7,68 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 3H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H). | I-B22 I-C10 |

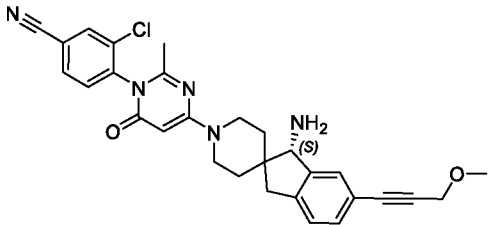
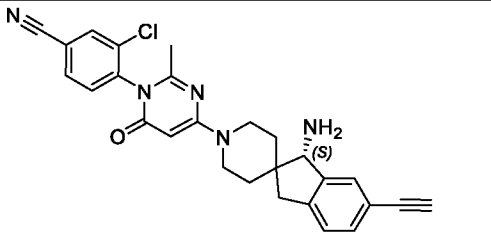
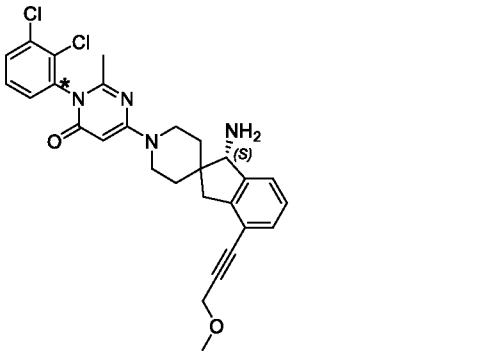
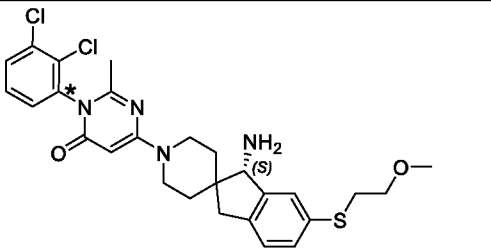
| | | | | |
|----|--|-------|---|---------------|
| 52 | | 537,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,73-7,67 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,51-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H). | I-B1 I-C10 |
| 53 | | 457,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,28 (m, 4H), 7,22-7,10 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,34-4,14 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,25-3,09 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,86-1,64 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H). | I-B23 I-C3 |
| 54 | | 477,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,52-7,38 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,08 (m, 3H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,08-1,72 (m, 8H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H). | I-B24 I-C3 |
| 55 | | 447,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,46 (s, 1H), 7,35-6,95 (m, 5H), 5,46 (s, 1H), 4,34-4,14 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,27-3,09 (m, 3H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,86-1,63 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,36-1,32 (m, 1H). | I-B25 I-C3 |
| 60 | | 446,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,57-8,52 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,24 (ушир., 2H), 3,91 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,11 (m, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H). | I-B26 I-C3 |

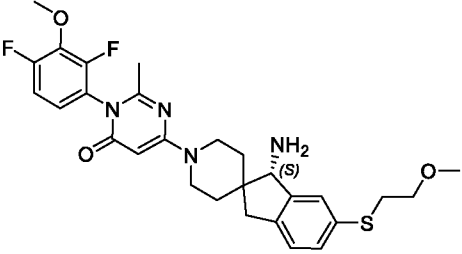
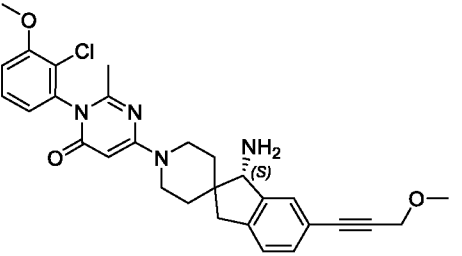
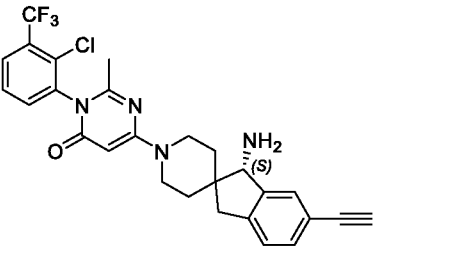
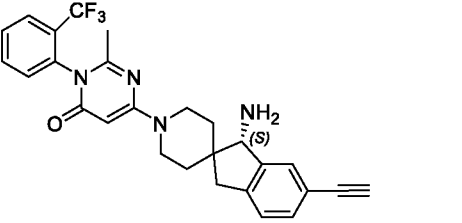
| | | | | |
|----|--|-------|---|---------------|
| 61 |  | 463,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60-7,45 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,31-3,17 (m, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 3H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 1H). | I-B27 I-C3 |
| 62 |  | 489,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,52 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,41-4,18 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,31-3,17 (m, 3H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,93-1,72 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 3H), 1,44-1,37 (m, 1H). | I-B28 I-C3 |
| 63 |  | 550,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,49-4,06 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,66 (d, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H). | I-B1 I-C11 |
| 64 |  | 479,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,70 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,51-4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,77 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 1H). | I-B2 I-C3 |

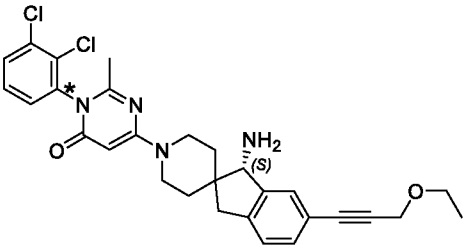
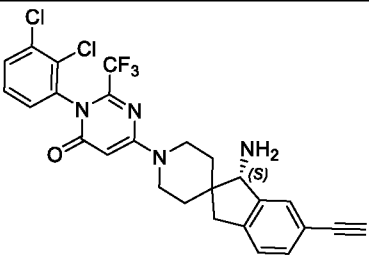
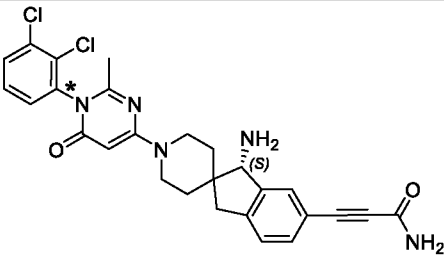
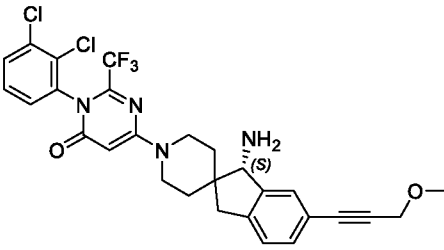
| | | | | |
|----|--|-------|--|----------------|
| 68 | | 463,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60-7,22 (m, 6H), 5,48 (s, 1H), 4,40-4,10 (m, 3H), 3,44 (s, 1H), 3,28-3,11 (m, 3H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,87-1,42 (m, 4H). | I-B29 I-C3 |
| 69 | | 497,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,54-7,37 (m, 3H), 7,33-7,16 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,40-4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,33-3,13 (m, 3H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H). | I-B30 I-C3 |
| 70 | | 554,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,41 (m, 3H), 7,32-7,17 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,50-4,07 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,27-3,09 (m, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,88-1,63 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 1H). | I-B30 I-C10 |
| 73 | | 479,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,65-7,60 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,55-3,99 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,28-3,11 (m, 3H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H). | I-B31 I-C3 |
| 74 | | 520,3 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60-7,53 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,31-3,13 (m, 3H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H). | I-B27 I-C10 |

| | | | | |
|----|---|-------|--|---------------|
| 77 |  | 481,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,52-7,42 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,28 (ушир., 2H), 3,94 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | I-B32 I-C3 |
| 78 |  | 477,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,50-7,42 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B33 I-C3 |
| 80 |  | 479,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,74-7,67 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,29 (ушир., 2H), 3,97 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,36-3,19 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H). | I-B1 I-C12 |
| 82 |  | 521,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,48-7,40 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,42-4,15 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B33 I-C7 |

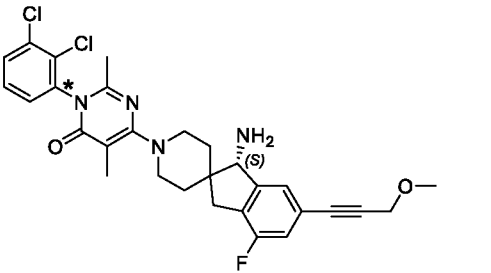
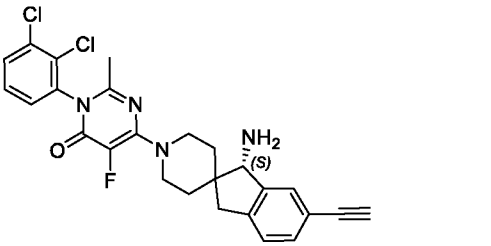
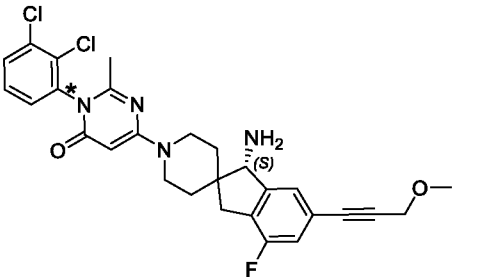
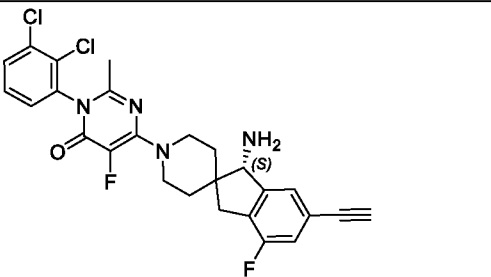
| | | | | |
|----|---|-------|--|----------------|
| 83 |  | 534,3 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,46-7,41 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B33 I-C10 |
| 84 |  | 536,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,65-7,60 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,55-4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B31 I-C10 |
| 85 |  | 509,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,65-7,59 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,51-4,03 (m, 4H), 3,92 (s, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B31 I-C8 |
| 90 |  | 475,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,40 (m, 2H), 7,32-7,17 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,42-4,15 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 4H), 3,40 (s, 1H), 3,28-3,13 (m, 3H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,90-1,64 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H). | I-B34 I-C3 |
| 92 |  | 503,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,25-7,14 (m, 3H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,09 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,96-3,80 (m, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 8H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 4H). | I-B35 I-C3 |

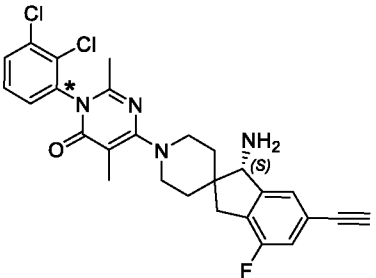
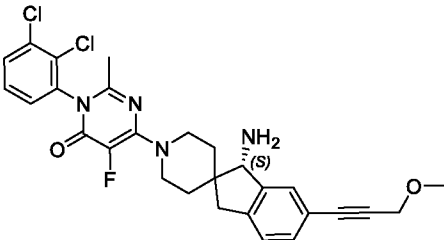
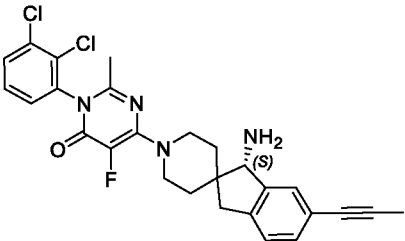
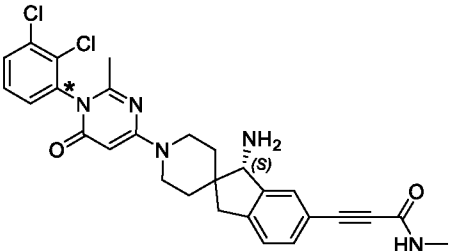
| | | | | |
|----|---|-------|--|---------------|
| 93 |  | 514,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,14-8,05 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,56-3,97 (m, 4H), 3,92 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28-3,10 (m, 3H), 2,86-2,70 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B36 I-C7 |
| 94 |  | 470,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,15-8,08 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,63-3,99 (m, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,24-3,04 (m, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,71 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 2H). | I-B36 I-C3 |
| 96 |  | 523,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,74-7,67 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,49-4,06 (m, 4H), 3,97 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 3H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H). | I-B1 I-C13 |
| 99 |  | 545,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,78-7,65 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,48-4,05 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H); 3,31 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 3H), 2,74 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 1,72 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,37 (d, J = 13,5 Гц, 1H). | I-B1 I-C14 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|----------------|
| 101 |  | 543,4 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 7,41 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,52-4,06 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 3H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H). | I-B33 I-C14 |
| 104 |  | 519,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,48-7,40 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 3H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,40-4,20 (m, 4H), 3,98-3,90 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,27-3,09 (m, 3H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,64 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | I-B34 I-C7 |
| 106 |  | 513,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,04-7,96 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,32-3,16 (m, 3H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H). | I-B37 I-C3 |
| 107 |  | 479,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,99-7,91 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,31-3,11 (m, 3H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,40 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H). | I-B38 I-C3 |

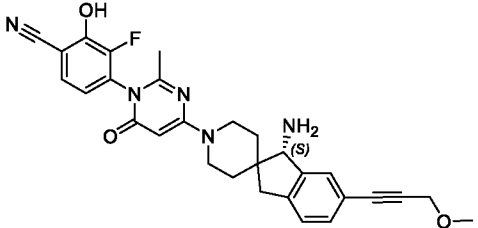
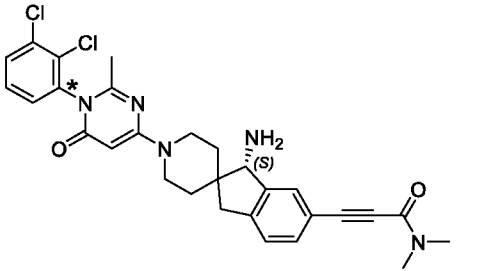
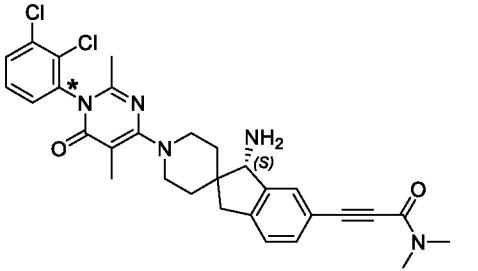
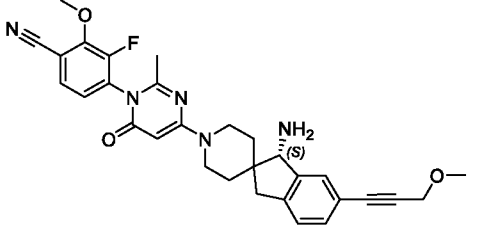
| | | | | |
|-----|--|-------|--|---------------|
| 115 |  | 537,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74-7,66 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,49-4,70 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,71-3,53 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 3H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H), 1,26-1,16 (m, 3H). | I-B1 I-C15 |
| 121 |  | 533,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,77-7,70 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,76-4,04 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,18 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,80 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,81-1,69 (mz, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 1H). | I-B39 I-C3 |
| 127 |  | 522,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,73-7,69 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,28 (ушир., 2H), 3,95 (s, 1H), 3,29-3,16 (m, 3H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B1 I-C16 |
| 130 |  | 577,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,76-7,71 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,30-7,19 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,51-4,02 (m, 4H), 3,94 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,18 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H). | I-B39 I-C7 |

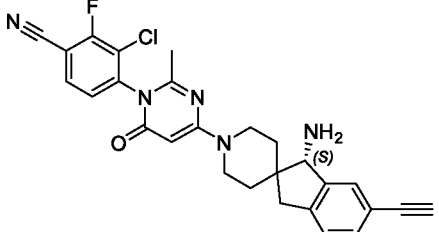
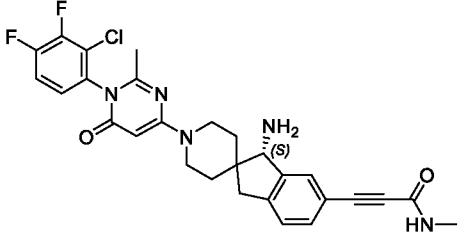
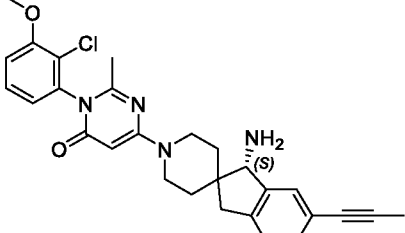
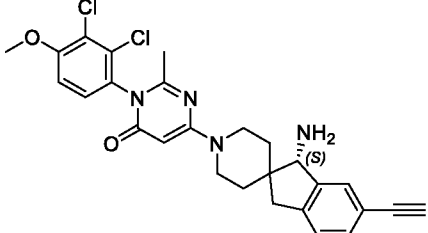
| | | | | |
|-----|--|-------|---|---------------|
| 133 | | 457,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52-7,41 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,39-4,11 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,10 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B40 I-C3 |
| 135 | | 497,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,53-4,07 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,27-3,16 (m, 3H), 2,78 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,91-1,70 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,37 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H). | I-B1 I-C19 |
| 157 | | 493,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,51-7,44 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,28 (ушир., 2H), 4,00 (d, $J = 1,1$ Гц, 3H), 3,94 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,14 (m, 3H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | I-B41 I-C2 |
| 158 | | 537,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,41 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 5,53-5,44 (m, 1H), 4,40-4,15 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H). | I-B41 I-C7 |

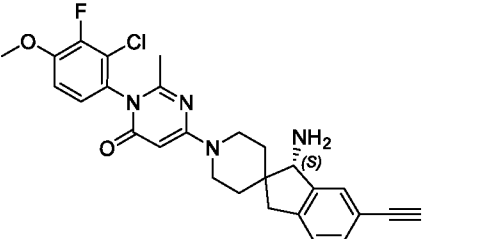
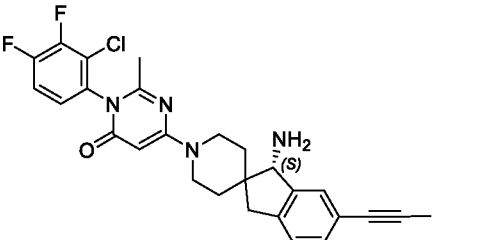
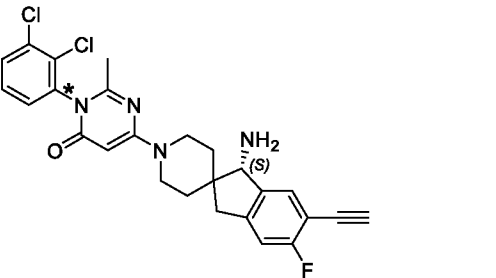
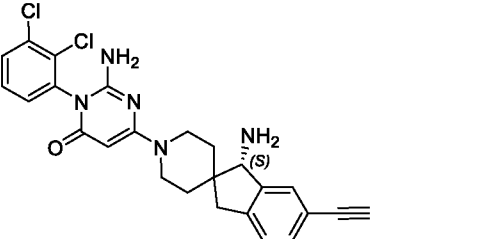
| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 160 |  | 555,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,73-7,69 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,00-3,86 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,08-1,82 (m, 8H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 1H). | I-B22 I-C18 |
| 165 |  | 497,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,75 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,43-3,35 (m, 3H), 3,18 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,73 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 1,36 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H). | I-B42 I-C3 |
| 166 |  | 541,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,71 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,51-4,14 (m, 4H), 3,95 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,27-3,15 (m, 3H), 2,78 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,37 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H). | I-B1 I-C18 |
| 167 |  | 515,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,75 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,44-3,33 (dd, m, 2H), 3,22 (d, $J = 16,3$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 16,2$ Гц, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 1,37 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H). | I-B42 I-C19 |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|----------------|
| 168 |  | 511,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,75-7,68 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | I-B22 I-C19 |
| 169 |  | 541,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,18 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,75 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 1,36 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H). | I-B42 I-C7 |
| 170 |  | 511,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 2,77 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 14,1$ Гц, 1H), 1,37 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H). | I-B42 I-C17 |
| 173 |  | 536,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,17-3,02 (m, 4H), 2,69-2,63 (m, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,91-1,69 (m, 3H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,08-0,96 (m, 1H). | I-B1 I-C20 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|--------------------------------------|
| 174 | | 550,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,74-7,70 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,27-3,16 (m, 3H), 2,84-2,75 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | I-B22 I-C20 |
| 183 | | 500,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,85-7,79 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,55-4,14 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,29-3,12 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H). | I-B43 I-C3 побочный продукт |
| 184 | | 504,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,01-7,95 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,53-4,06 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,29-3,11 (m, 3H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | I-B44 I-C3 |
| 185 | | 470,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,48 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,43-4,06 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,28-3,11 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | I-B45 I-C3 побочный продукт |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|-----------------------------------|
| 186 |  | 514,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,45 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,21-6,12 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,44-4,07 (m, 4H), 3,93 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B45 I-C7 побочный продукт |
| 194 |  | 550,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,73-7,71 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,28 (ушир., 2H), 3,97 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,91-1,68 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H). | I-B1 I-C21 |
| 195 |  | 564,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,74-7,70 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 8H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | I-B22 I-C21 |
| 197 |  | 528,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,64-7,61 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,43-4,19 (m, 4H), 4,18-4,17 (m, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,43-3,40 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | I-B45 I-C7 |

| | | | | |
|-----|--|-------|--|----------------|
| 198 |  | 488,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,96-7,89 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,54-3,97 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,30-3,11 (m, 3H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H). | I-B43 I-C22 |
| 202 |  | 538,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,56-7,53 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 3,94 (s, 1H), 3,26-3,15 (m, 3H), 2,84-2,76 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H). | I-B32 I-C20 |
| 206 |  | 489,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,45-7,39 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 4,04 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,27-3,10 (m, 3H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 6H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,61-1,41 (m, 2H). | I-B34 I-C17 |
| 211 |  | 509,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,45 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | I-B46 I-C3 |

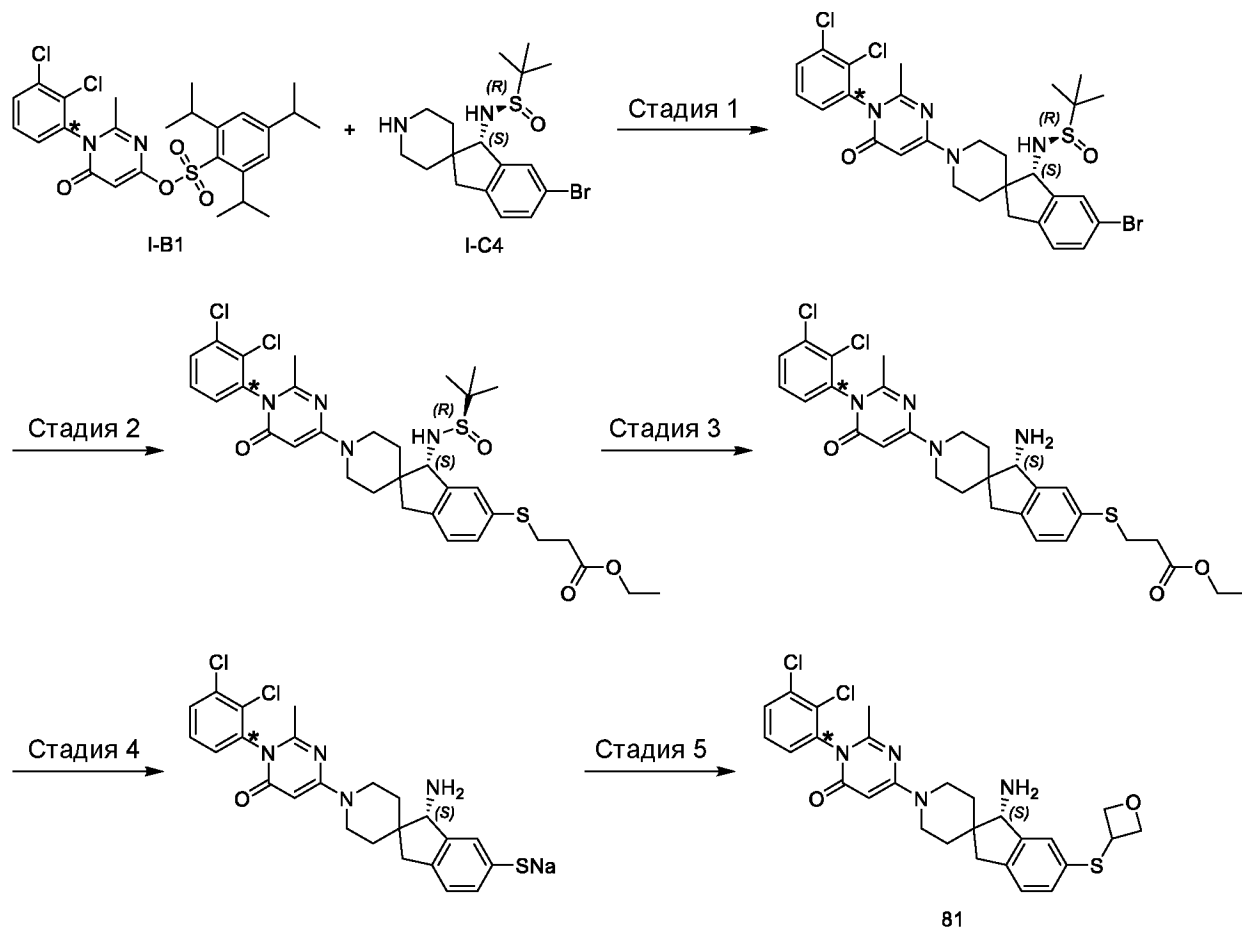
| | | | | |
|-----|---|-------|--|----------------|
| 212 |  | 493,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,45 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | I-B47 I-C3 |
| 214 |  | 495,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 3,89 (s, 1H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | I-B32 I-C17 |
| 228 |  | 497,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,72-7,68 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,25 (ушир., 2H), 3,88 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | I-B1 I-C26 |
| 245 |  | 480,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,75-7,68 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,86-2,77 (m, 1H), 1,91-1,69 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H). | I-B48 I-C3 |

Оптически чистые диастереомеры, приведенные в таблице, получали путем хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (расход: 15 мл/мин; детектор: УФ 254 нм):

| Соединения | Колонка | Подвижная фаза | RT/минуты | д.и.% |
|------------|----------------|-------------------------------|-----------|-------|
| 20 | IG (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10/90 | 26,084 | 100% |
| 24 | | | 17,095 | 100% |
| 11 | IG (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10/90 | 16,291 | 100% |
| 28 | | | 14,413 | 100% |
| 12 | IG (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10/90 | 16,514 | 100% |
| 64 | | | 11,431 | 100% |
| 48 | IG (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10/90 | 5,640 | 100% |
| 49 | | | 6,740 | 100% |
| 50 | IG (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10/90 | 8,240 | 100% |
| 51 | | | 10,836 | 100% |

Соединение 81

(S)-6-(1-амино-6-(оксетан-3-илтио)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он



- 5 **Стадия 1: (R)-N-((S)-5-бром-1'--(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

Получали целевой продукт согласно стадии 1 получения соединения 12 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 639,1

- 10 **Стадия 2: Этил-3-(((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1'--(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)тио)пропаноат**

Получали целевой продукт согласно стадии 1 получения промежуточного соединения I-A1 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 691,1

Стадия 3: Этил-(S)-3-((1-амино-1'-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)тио)пропаноат

Получали целевой продукт согласно стадии 2 получения соединения 12 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 587,2

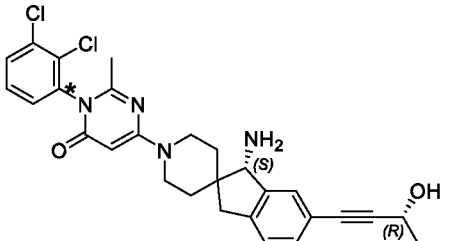
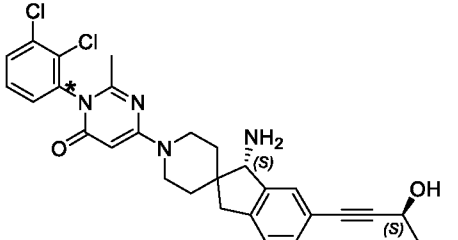
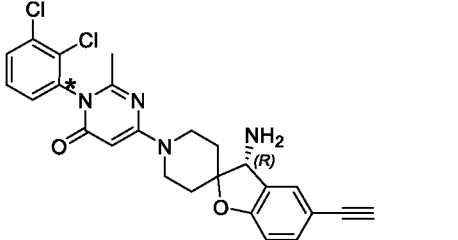
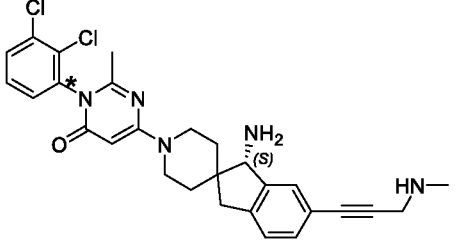
Стадия 4: (S)-1-амино-1'-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-тиолат натрия

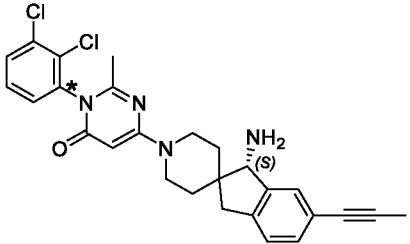
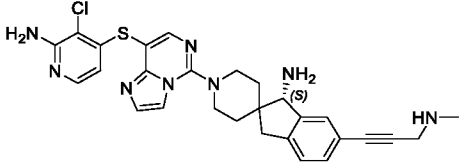
Получали целевой продукт согласно стадии 2 получения промежуточного соединения I-A1 из соответствующих исходных веществ и реагентов.

Стадия 5: (S)-6-(1-амино-6-(оксетан-3-илтио)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он

Растворяли (S)-1-амино-1'-(1-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-тиолат натрия в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и добавляли 3-бромоксетан (93 мг, 0,68 ммоль). Перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли воду (10 мл). Экстрагировали смесь дихлорметаном. Собирали и объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме при пониженном давлении, и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) с получением целевого продукта (13 мг, выход 7,0%). $[M+H]^+$ 543,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,71 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,04 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,58-4,47 (m, 3H), 4,44-4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,13 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 2,75 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H).

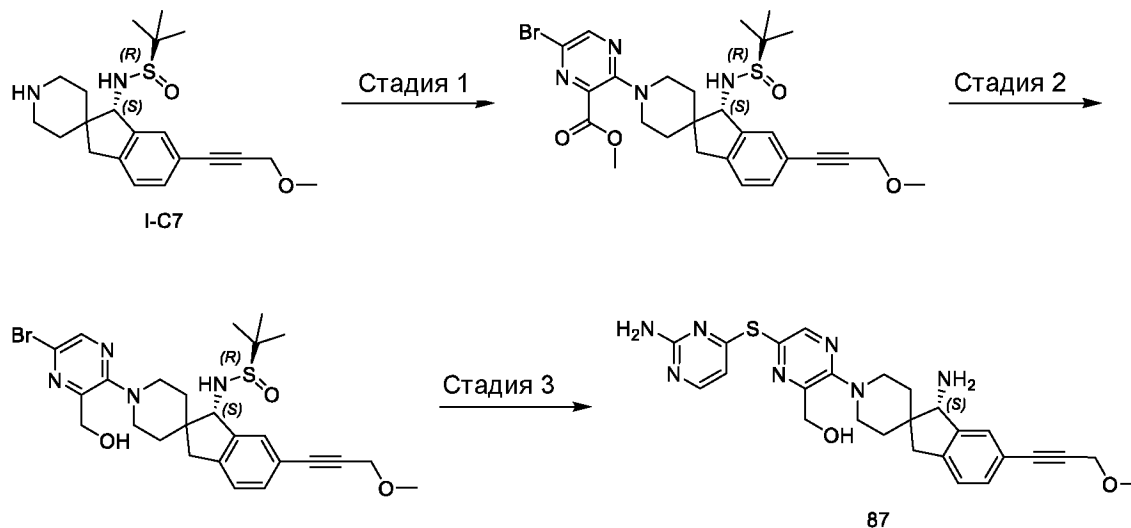
Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения соединения 81 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|---|-----------------------------|---|--------------|
| 37 |  | 523,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,70 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,65 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,44-4,10 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,25-3,24 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,39-1,33 (m, 1H). | I-B1 I-C4 |
| 38 |  | 523,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,70 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,7, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,65 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,41-4,10 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,14 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 2,76 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,45 (dd, J = 6,6, 3H), 1,38-1,32 (m, 1H). | I-B1 I-C4 |
| 47 |  | 481,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,71 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,58-4,19 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H). | I-B1 I-C9 |
| 67 |  | 522,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,73-7,71 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,44-4,30 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,27-3,08 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,82-1,56 (m, 4H). | I-B1 I-C4 |

| | | | | |
|----|---|-------|--|--------------|
| 79 |  | 493,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74-7,68 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,52-4,01 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | I-B1 I-C4 |
| 91 |  | 545,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 2H), 5,87 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,45-3,31 (m, 3H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H). | I-A1 I-C4 |

Соединение 87

(S)-3-(1-амино-6-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2-аминопиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)метанол



- 5 **Стадия 1: Метил-6-бром-3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксилат**

Получали целевой продукт согласно стадии 1 получения соединения 1 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 589,1

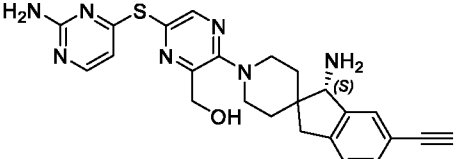
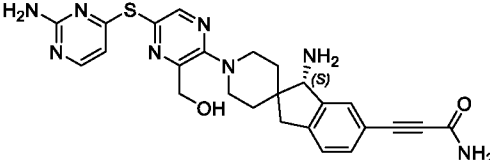
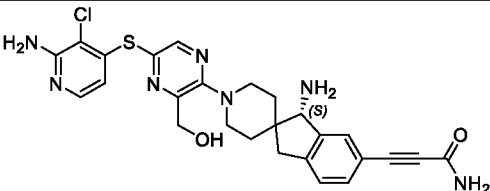
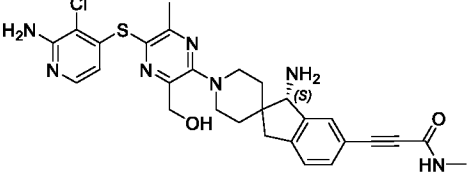
- 10 **Стадия 2: (R)-N-((S)-1'-(5-бром-3-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)-5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

- В атмосфере азота при -78°C в раствор метил-6-бром-3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-
- 15 пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксилата (380 мг, 0,64 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) по каплям добавляли 1,0 М раствор DIBAL-H (3,2 мл, 3,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 2 часов, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут. Добавляли $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ и воду (20 мл) и фильтровали смесь. Экстрагировали водный слой дихлорметаном. Собирали и объединяли органические фазы,
- 20 промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (вода/метанол) с получением целевого продукта (186 мг, выход 52%). $[M+H]^+$ 561,2

Стадия 3: (S)-(3-(1-амино-6-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-6-((2-аминопириимидин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)метанол

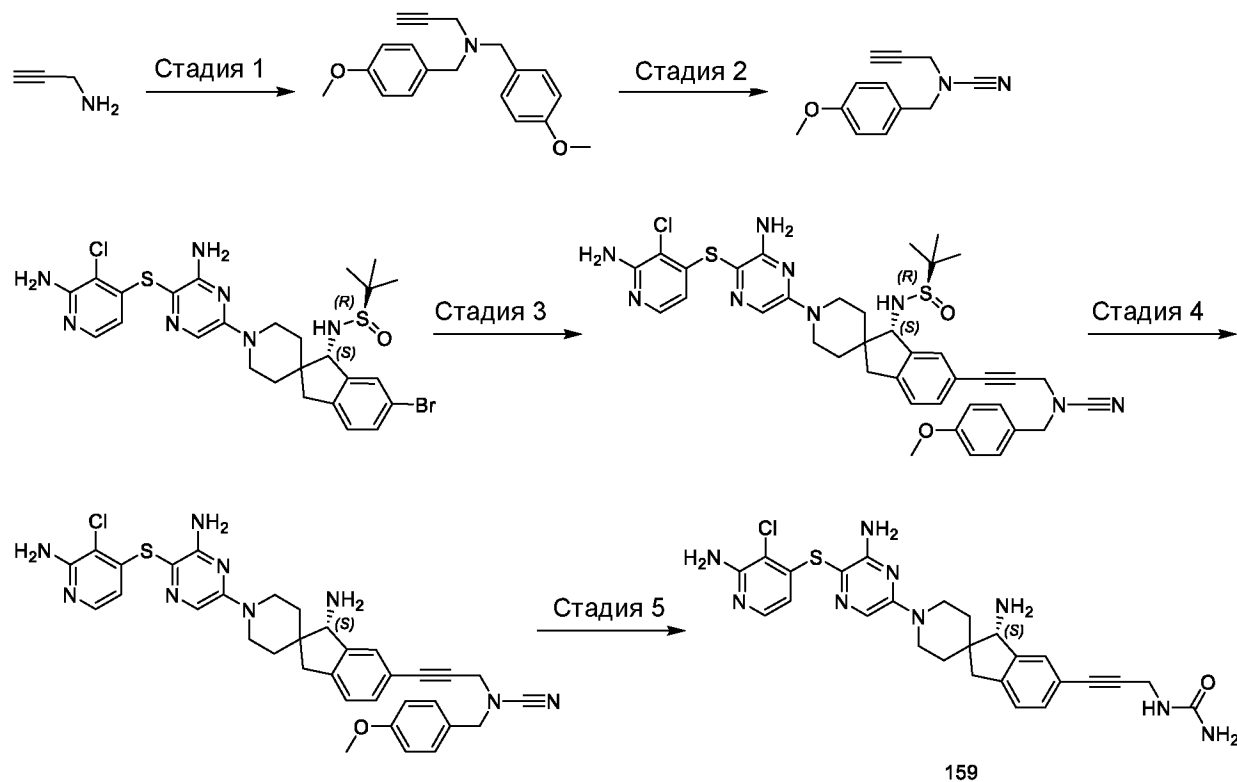
Получали целевой продукт согласно стадиям 2-3 получения соединения 1 из соответствующих исходных веществ и реагентов. $[M+H]^+$ 504,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD):
5 δ 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 5,5, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,13 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 2,76 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,61 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 12,6 Гц, 1H).

Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения
10 соединения 87 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|--|-----------------------------|---|----------------|
| 116 |  | 460,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,14 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 2,76 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,61 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 13,4 Гц, 1H). | I-A6 I-C3 |
| 122 |  | 503,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,33-8,29 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,29-6,27 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,81 (ушир., 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). | I-A6 I-C16 |
| 123 |  | 536,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,28-8,27 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,05-6,02 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,84 (ушир., 2H), 3,26-3,15 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). | I-A1 I-C16 |
| 199 |  | 564,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,62-7,54 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,88 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,93-2,84 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,84-2,77 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,61 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 12,9 Гц, 1H). | I-A1 I-C20 |

Соединение 159

(S)-1-(3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)проп-2-ин-1-ил)мочевина



5 **Стадия 1: *N,N*-бис(4-метоксибензил)проп-2-ин-1-амин**

В раствор пропаргиламина (550 мг, 10 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли *n*-метоксибензилхлорид (3,4 г, 22 ммоль) и K₂CO₃ (4,1 г, 30 ммоль). Нагревали реакционный раствор до 60°C и перемешивали в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (100 мл), экстрагировали ЭА (100 мл x 2). Собирали органические слои, объединяли и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ/ЭА) с получением целевого продукта (2,1 г, выход 71%). [M+H]⁺ 296,1

10 **Стадия 2: *N*-(4-метоксибензил)-*N*-(проп-2-ин-1-ил)цианамид**

Помещали *N,N*-бис(4-метоксибензил)проп-2-ин-1-амин (2,1 г, 7,1 ммоль), BrCN (1,5 г, 14,2 ммоль) и K₂CO₃ (2,2 г, 16,3 ммоль) в 1,4-диоксан (70 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, добавляли воду (50 мл), экстрагировали EA (50 мл x 2). Собирали органические слои, объединяли и концентрировали в вакууме при пониженном

давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ПЭ/ЭА) с получением целевого продукта (750 мг, выход 50%). [M+Na]⁺ 223,2

5 **Стадия 3: (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-(3-(N-(4-метоксибензил)цианамидо)проп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**

В атмосфере N₂ помещали (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (424 мг, 0,67 ммоль; получали согласно стадии 1 получения соединения 1 из промежуточных соединений I-A2 и I-C4), N-(4-метоксибензил)-N-(проп-2-ин-1-ил)цианамид (200 мг, 1 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (94 мг, 0,13 ммоль), CuI (25 мг, 0,13 ммоль) и DIEA (1 мл) в ДМФА (3 мл). Нагревали реакционный раствор до 60°C и перемешивали в течение 20 часов. Концентрировали смесь в вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью вода/MeOH) с получением целевого продукта (70 мг, выход 14%). [M+H]⁺ 756,3

15 **Стадия 4: (S)-N-(3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)проп-2-ин-1-ил)-N-(4-метоксибензил)цианамид**

20 Растворяли (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-(3-(N-(4-метоксибензил)цианамидо)проп-1-ин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (70 мг, 0,09 ммоль) в 2 М растворе HCl/MeOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Доводили смесь до pH = 9 водным аммиаком, добавляли воду (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Собирали органические слои, объединяли и концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением целевого продукта (50 мг, выход 85%). [M+H]⁺ 652,2

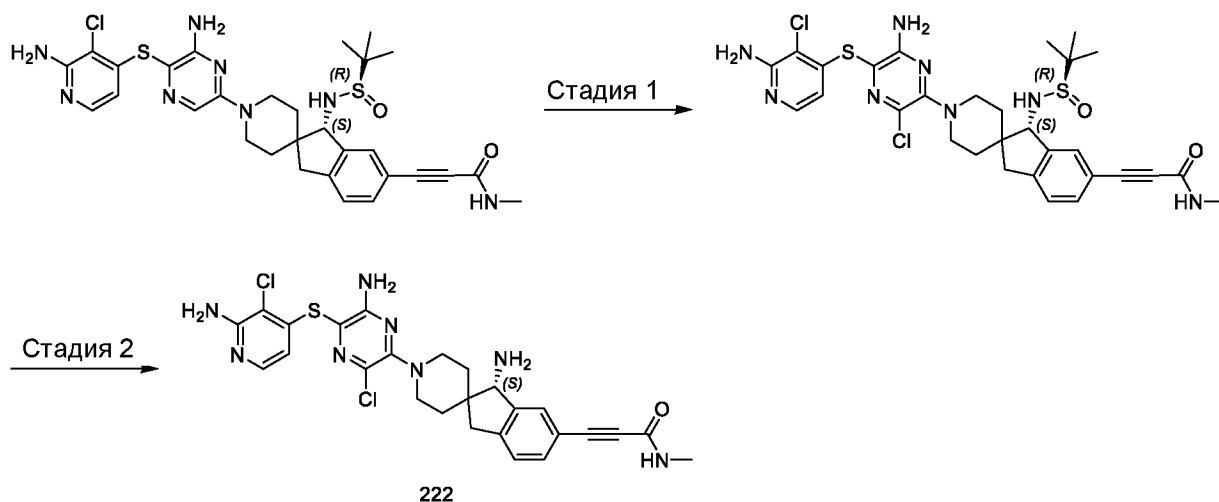
25 **Стадия 5: (S)-1-(3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)проп-2-ин-1-ил)мочевина**

30 К (S)-N-(3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)проп-2-ин-1-ил)-N-(4-метоксибензил)цианамиду (50 мг, 0,07 ммоль) добавляли ТФУК (2 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь в вакууме при пониженном давлении, добавляли насыщенный водный раствор

NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Собирали органические слои, объединяли и концентрировали в вакууме при пониженном давлении. Очищали остаток путем тонкослойной хроматографии (элюировали ДХМ/MeOH) с получением целевого продукта (10 мг, выход 25%). [M+H]⁺ 550,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,59-7,56 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,94-5,86 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,40-1,38 (m, 1H).

Соединение 222

10 **(S)-3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-хлорпиазин-2-ил)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламид**



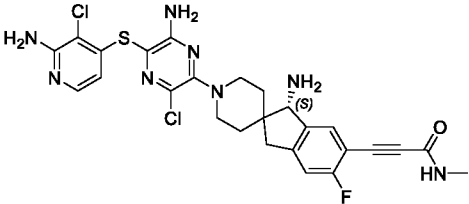
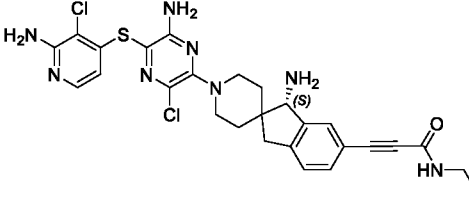
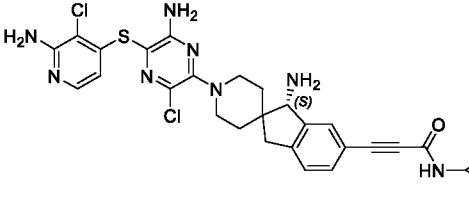
Стадия 1: 3-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-хлорпиазин-2-ил)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламид

15 В раствор 3-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламида (96 мг, 0,15 ммоль; получали согласно стадии 1 получения соединения 1 из промежуточных соединений I-A2 и I-C20) в ДМФА (3 мл) добавляли NCS (40 мг, 0,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Очищали
20 реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью вода/MeOH) с получением целевого продукта.

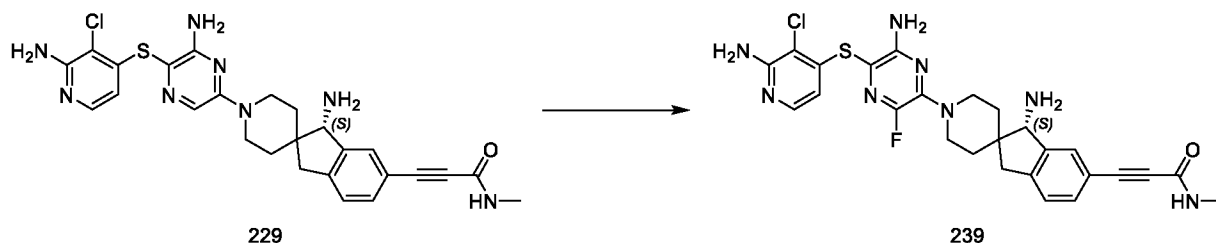
Стадия 2: (S)-3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-хлорпиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламид

5 Получали целевой продукт согласно стадии 3 получения соединения 1 из соответствующих исходных веществ и реагентов (26 мг, выход за две стадии 31%). $[M+H]^+$ 569,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,60 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,22-3,12 (m, 3H), 2,81-2,74 (m, 4H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,58 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1,36 (d, J = 13,2 Гц, 1H).

10 Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения соединения 222 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|---|-----------------------------|---|----------------|
| 223 |  | 587,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,62-7,51 (m, 2H), 7,07 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 1H). | I-A2 I-C24 |
| 224 |  | 583,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,61 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,95 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,26-3,10 (m, 5H), 2,78 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,58 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 1,36 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 1,15 (t, J = 7,3 Гц, 3H). | I-A2 I-C23 |
| 230 |  | 595,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD/CDCl ₃): δ 7,60-7,58 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 5,96-5,92 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,81-2,70 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 0,78-0,72 (m, 2H), 0,60-0,52 (m, 2H). | I-A2 I-C25 |

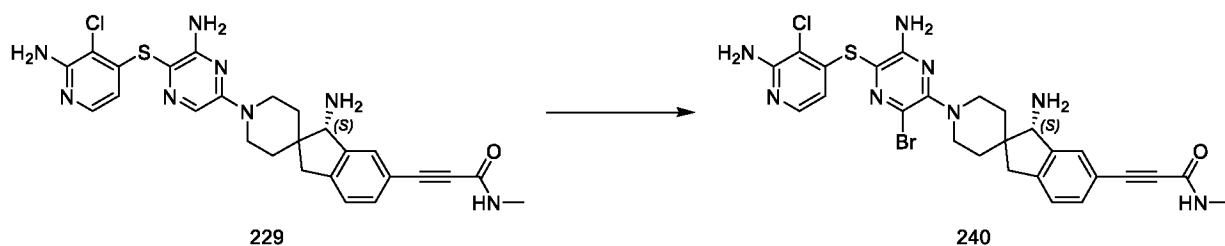
Соединение 239

(S)-3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-фторпиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламид

- 5 При 0°C в раствор (S)-3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламида (соединение 229; 165 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (2 мл) и MeCN (3 мл) добавляли NFSI (97 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью вода/MeOH) и тонкослойной хроматографии (элюировали ДХМ/MeOH) с
10 получением целевого продукта (28 мг, выход 16%). [M+H]⁺ 553,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,63-7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,99 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,26-3,01 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 4H), 1,95-1,72 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,35-1,31 (m, 1H).

15

Соединение 240

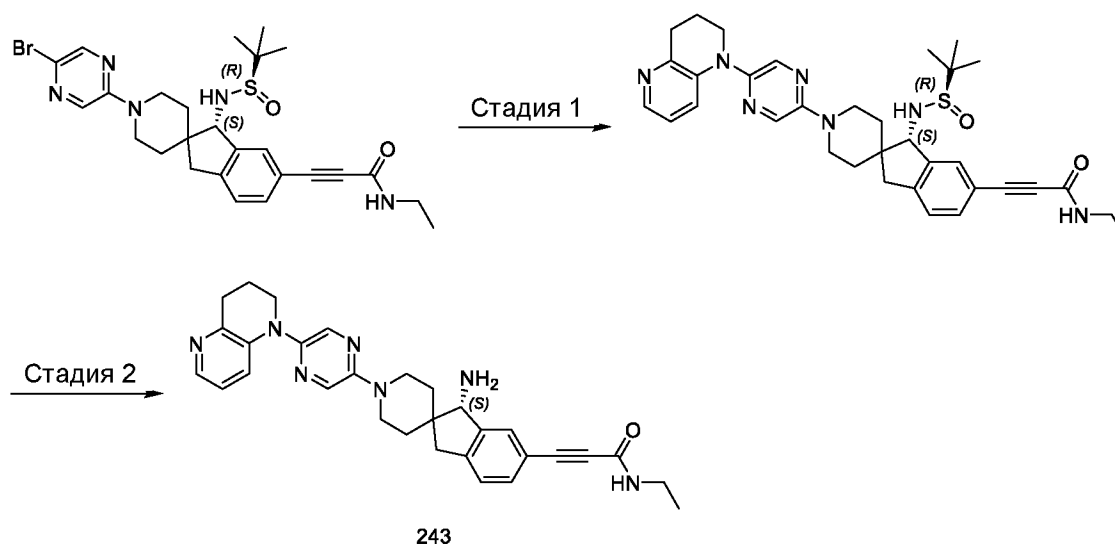
(S)-3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-бромпиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламид

- В раствор (S)-3-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-
20 ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-метилпропиоламида (соединение 229; 60 мг, 0,093 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли NBS (33 мг, 0,188 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Очищали реакционный раствор путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью вода/MeOH)

и тонкослойной хроматографии (элюировали ДХМ/MeOH) с получением целевого продукта (15 мг, выход 26%). $[M+H]^+$ 613.1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,62 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,96 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,09-3,91 (m, 3H), 3,24-3,09 (m, 3H), 2,87-2,73 (m, 4H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H).

Соединение 243

(S)-3-(1-амино-1'-((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1'-((S)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2H)-ил)пиперазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-этилпропиоламид



10 **Стадия 1: 3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1'-((S)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2H)-ил)пиперазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-этилпропиоламид**

В атмосфере N_2 помещали 3-((S)-1'-((S)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2H)-ил)пиперазин-2-ил)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-этилпропиоламид (80 мг, 0,14 ммоль; получали согласно стадии 1 получения соединения 1 из 2,5-дибромпиразина и промежуточного соединения I-C23), 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин (37 мг, 0,28 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9 мг, 0,01 ммоль), Xant-phos (12 мг, 0,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (91 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксан (10 мл). Нагревали реакционную смесь до $100^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов. После концентрирования в вакууме при пониженном давлении очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью вода/MeOH, 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого продукта.

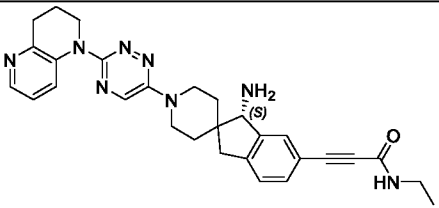
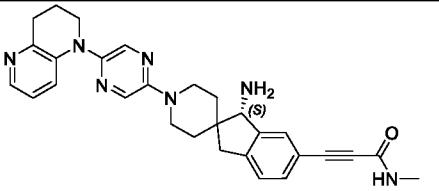
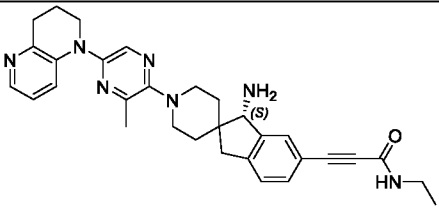
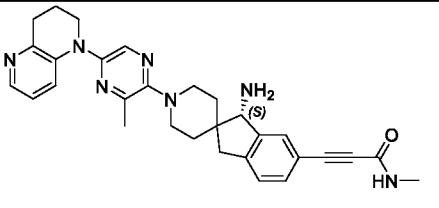
15

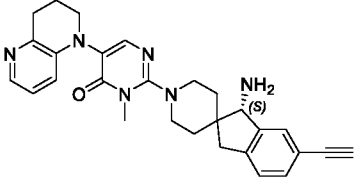
20

Стадия 2: (S)-3-(1-амино-1'-(5-(3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2H)-ил)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-N-этилпропиоламид

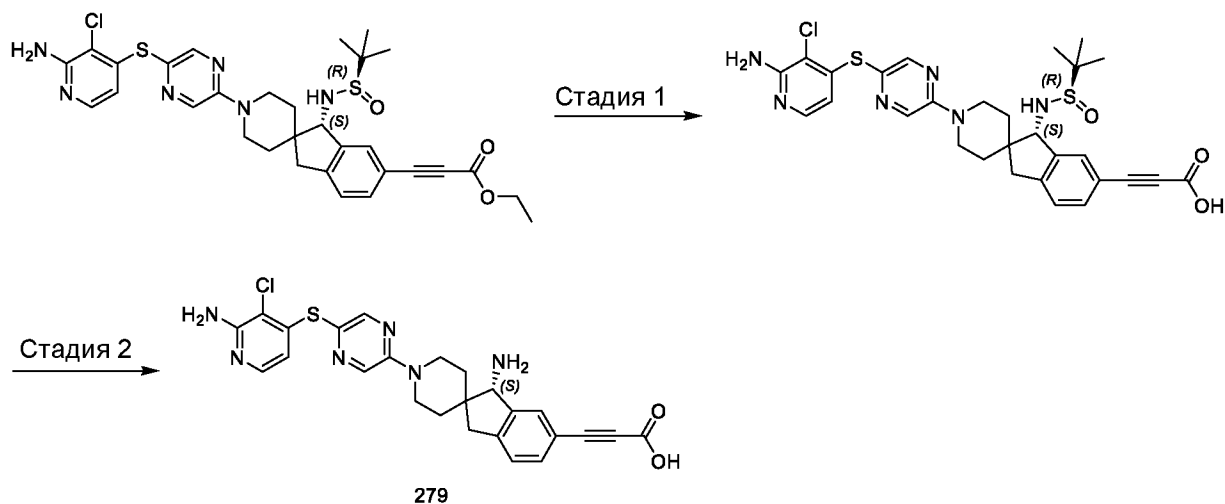
Получали целевой продукт согласно стадии 3 получения соединения 1 из соответствующих исходных веществ и реагентов (25 мг, выход 35%). [M+H]⁺ 508,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,83 (dd, J = 4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,29-3,14 (m, 5H), 2,99 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,81 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 2H), 1,60 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,37 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,16 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

10 Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения соединения 243 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|---|-----------------------------|--|----------------|
| 244 |  | 509,3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,37 (s, 1H), 7,94 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 5H), 2,99 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,81 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,93-1,70 (m, 2H), 1,58 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 1,34 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 1,15 (t, J = 7,3 Гц, 3H). | I-C23 |
| 251 |  | 494,3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,11-8,06 (m, 2H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 3H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 4H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H). | I-C20 |
| 258 |  | 522,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 4H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,25-1,11 (m, 3H). | I-C23 |
| 263 |  | 508,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,02-7,96 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 4H), 2,86-2,69 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H). | I-C20 |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|------|
| 287 |  | 467,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 4,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,3, 4,8$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,57-3,46 (m, 7H), 3,39 (s, 1H), 3,19-3,07 (m, 3H), 2,96 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,18-2,09 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H). | I-C3 |
|-----|---|-------|--|------|

Соединение 279

(S)-3-(1-амино-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропиоловая кислота

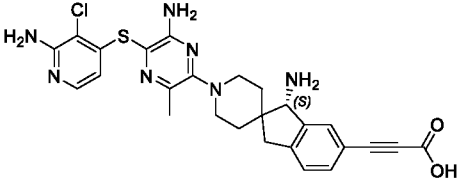
5 **Стадия 1: 3-((S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропиоловая кислота**

В раствор этил-3-((S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропиолата
 10 (320 мг, 0,5 ммоль; получали согласно стадии 1 получения соединения 1 из промежуточных соединений I-A15 и I-C30) в смеси EtOH/вода добавляли LiOH (120 мг, 5,0 ммоль). Перемешивали реакционный раствор при 70°C в течение 1 часа, доводили pH до 5 при помощи MeSO₃H. После концентрирования в вакууме при пониженном давлении очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали ДХМ/MeOH) с
 15 получением целевого продукта (80 мг, выход 26%).

Стадия 2: (S)-3-(1-амино-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропиоловая кислота

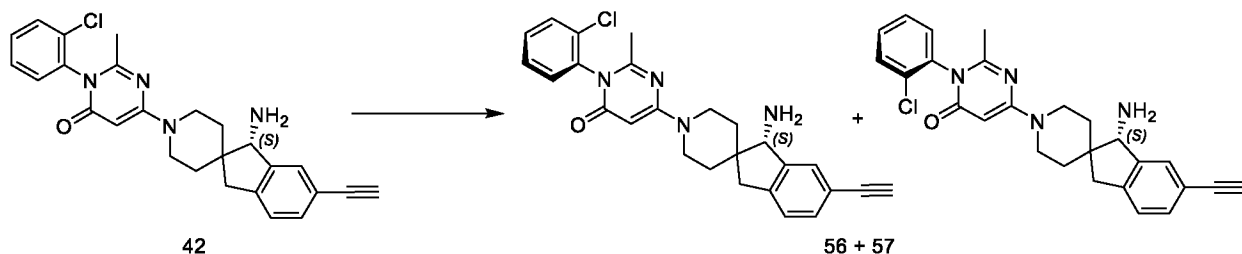
Получали целевой продукт согласно стадии 3 получения соединения 1 из соответствующих исходных веществ и реагентов (30 мг, выход 45%). [M+H]⁺ 507,2. ¹H ЯМР
 20 (400 МГц, CD₃OD): δ 8,45-8,30 (m, 2H), 7,73-7,54 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 1H), 6,00-5,91 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 4H).

Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения соединения 279 из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | Пром. соед. |
|------------|---|-----------------------------|---|----------------|
| 283 |  | 536,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 5,90 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H). | I-A11 I-C31 |

Соединения 56 и 57

Диастереомеры (S)-6-(1-амино-6-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-(2-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-она

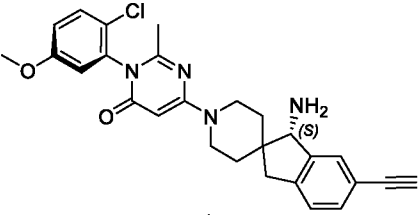
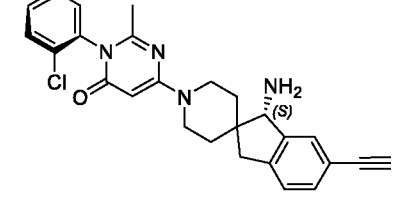
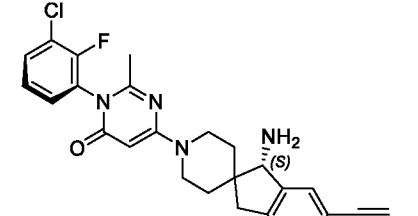
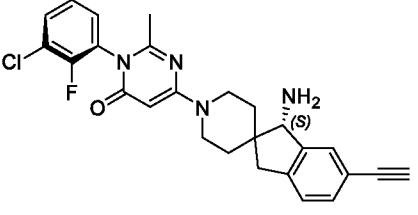


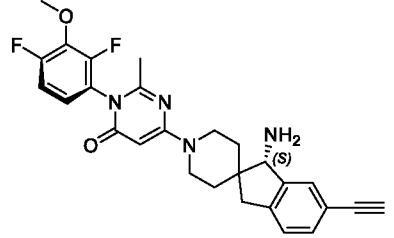
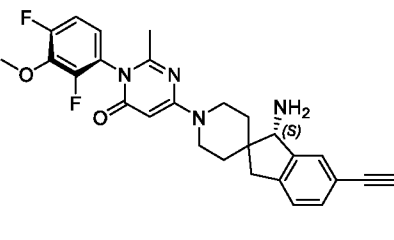
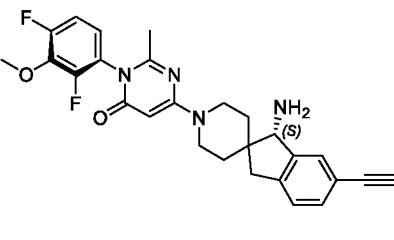
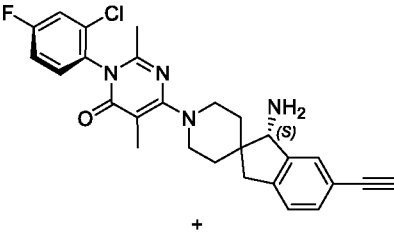
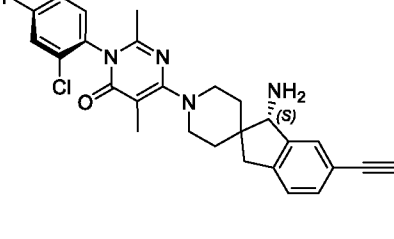
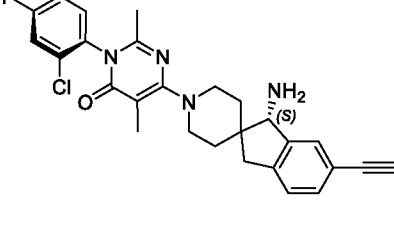
5 Разделяли (S)-6-(1-амино-6-этинил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-3-(2-хлорфенил)-2-метилпиримидин-4(3H)-он (соединение 42) путем хиральной ВЭЖХ с получением пары диастереомеров. Условия хиральной ВЭЖХ: колонка: IC (2 × 25 см); подвижная фаза: ацетонитрил/этанол = 10 : 90; расход: 15 мл/мин; детектор: УФ 254 нм.

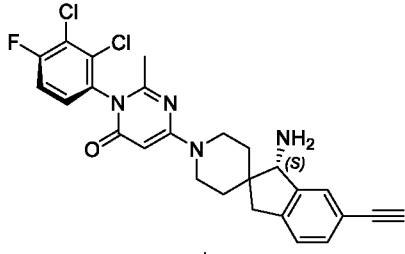
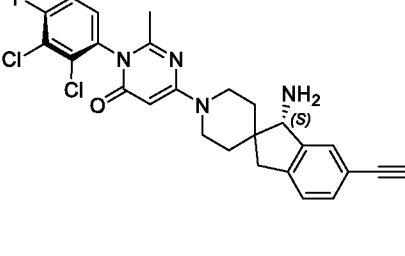
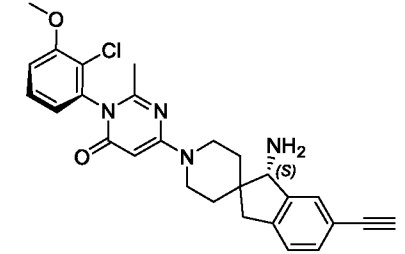
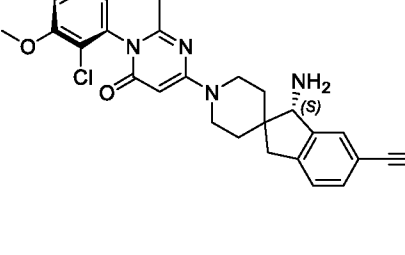
Первый элюат (соединение 56, RT = 6,942 минуты), д.и.% = 100%, [M+H]⁺ 445,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,65-7,59 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H).

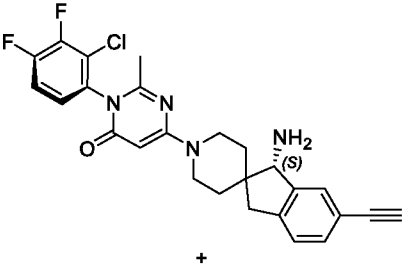
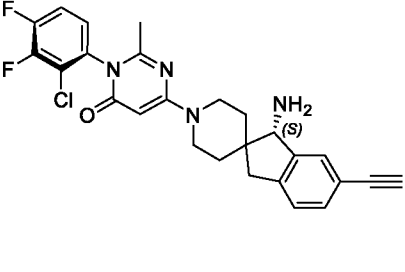
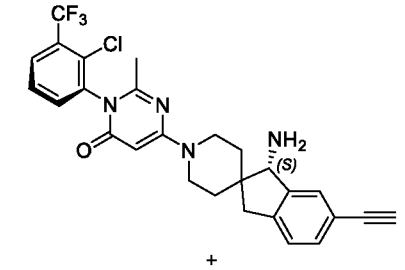
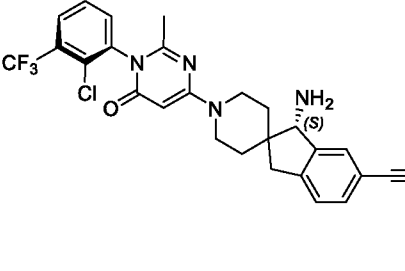
15 Второй элюат (соединение 57, RT = 9,352 минуты), д.и.% = 100%, [M+H]⁺ 445,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,66-7,60 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 3,93 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H).

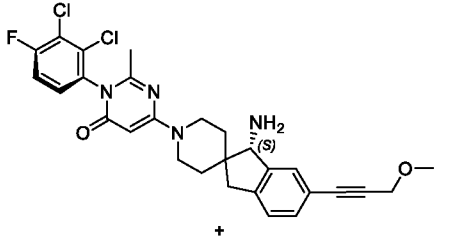
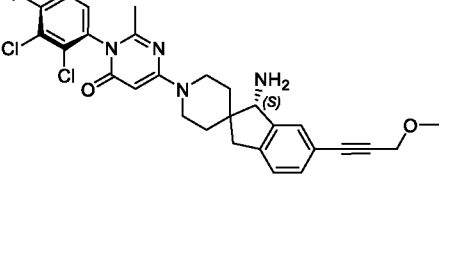
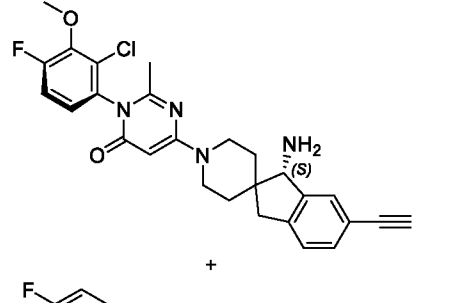
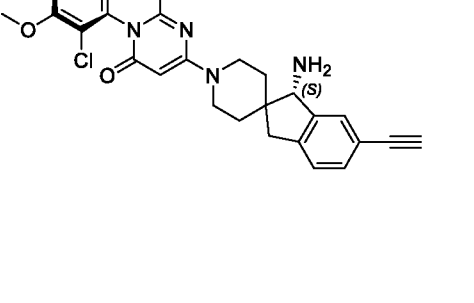
20 Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно условиям хирального разделения соединений 56 и 57:

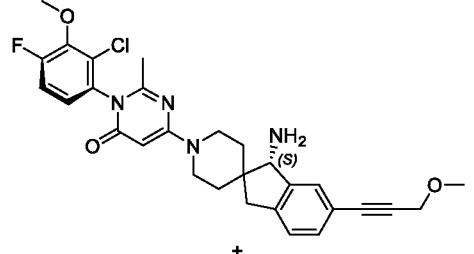
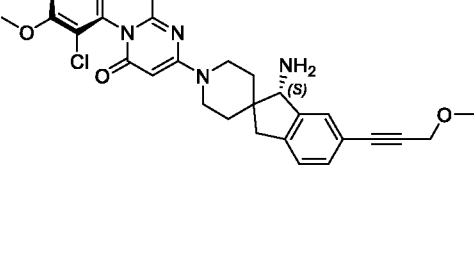
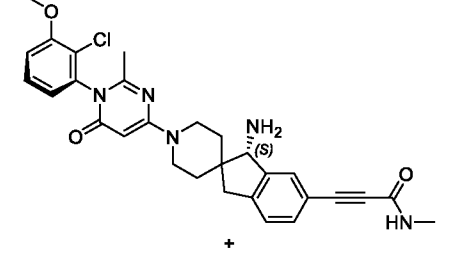
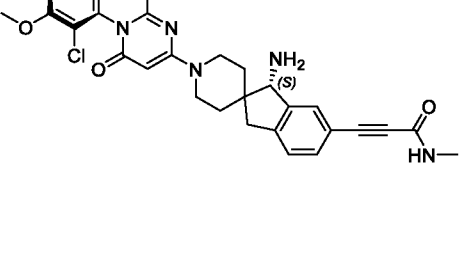
| Соединения | Структурная формула | ЖХ-МС [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР | |
|------------|---|-----------------------------|--|---|
| 58 |  | 475,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 3,92 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,11 (m, 3H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 44 |
| 59 |  | 475,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 3,92 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | |
| 65 |  | 463,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,66-7,63 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89-1,65 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 16 |
| 66 |  | 463,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,68-7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,40-4,16 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,27-2,96 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 2H). | |

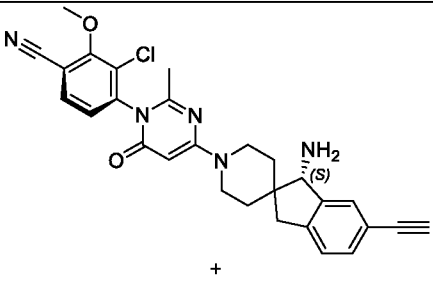
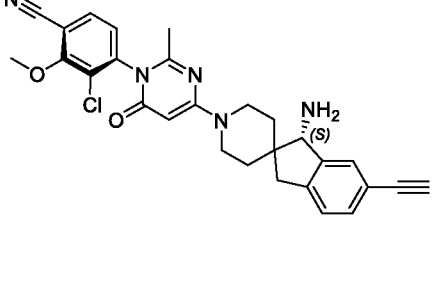
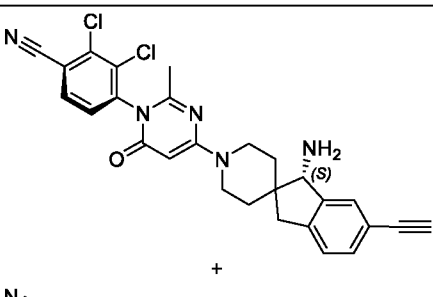
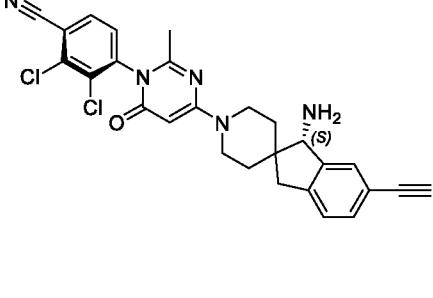
| | | | | |
|-----|--|-------|---|---|
| 88 |  +  | 477,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,44 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 78 |
| 89 |  | 477,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,51-7,44 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,24-3,13 (m, 3H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H). | |
| 102 |  +  | 477,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,53-7,36 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,07 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,08-1,74 (m, 8H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 54 |
| 103 |  | 477,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,62-7,39 (m, 3H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,27-3,08 (m, 3H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,09-1,74 (m, 8H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | |

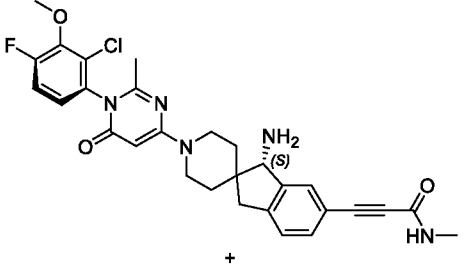
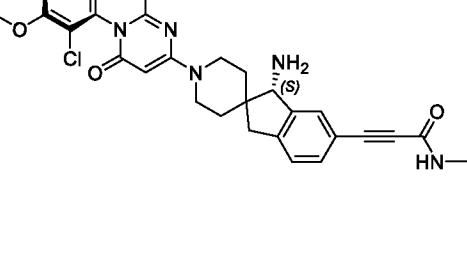
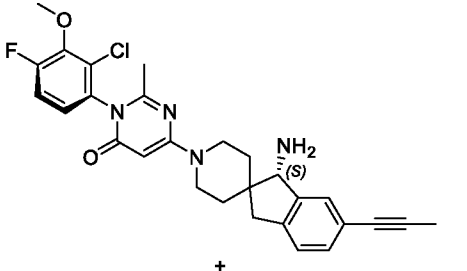
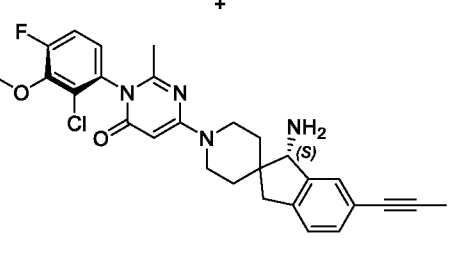
| | | | | |
|-----|---|-------|--|---|
| 108 |  | 497,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,53-7,38 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 3,94 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,67 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,39-1,35 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 69 |
| 109 |  | 497,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,55-7,41 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,28 (ушир., 2H), 3,95 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,27-3,09 (m, 3H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,63 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 1H). | |
| 110 |  | 475,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,55-7,20 (m, 5H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,63 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 90 |
| 111 |  | 475,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52-7,18 (m, 5H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,20 (ушир., 2H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 3,26-3,16 (m, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,63 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H). | |

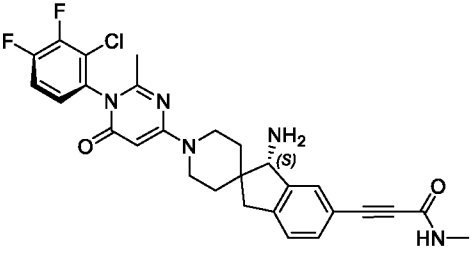
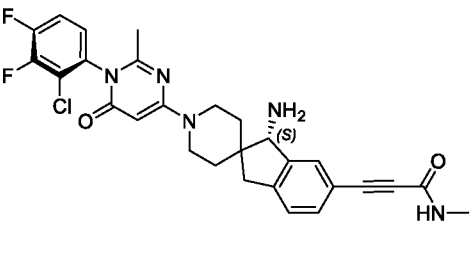
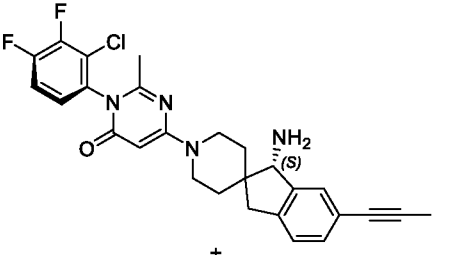
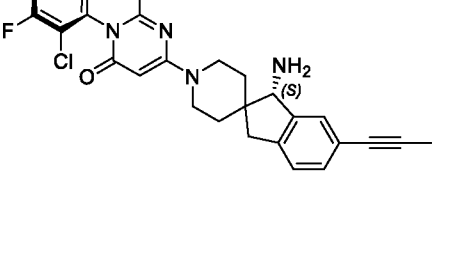
| | | | | |
|-----|--|-------|--|--|
| 113 |  + | 481,1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,51-7,42 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 77 |
| 114 |  + | 481,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,53-7,39 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 3,92 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | |
| 118 |  + | 513,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,08-7,93 (m, 1H), 7,83-7,64 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,32-3,17 (m, 3H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 106 |
| 119 |  + | 513,2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,05-7,98 (m, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,32-3,16 (m, 3H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 1H). | |

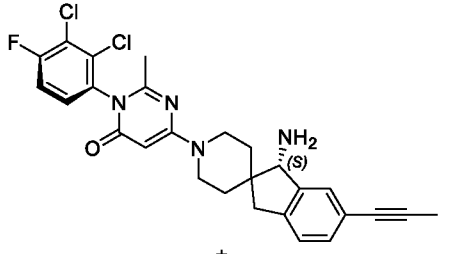
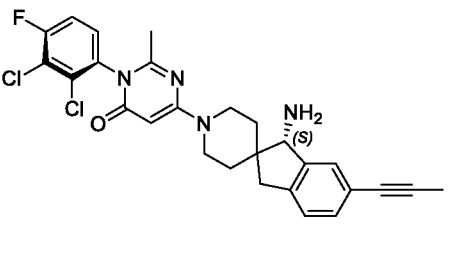
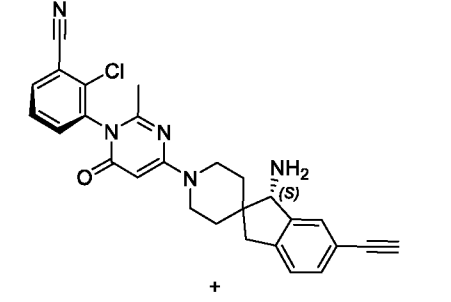
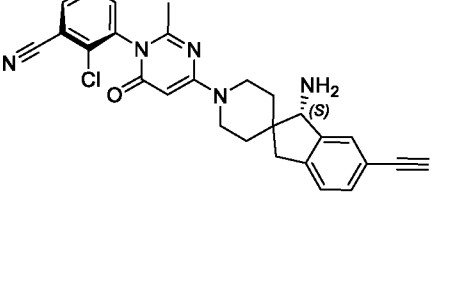
| | | | | |
|-----|---|-------|--|---|
| 124 |  | 541,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,53-7,42 (m, 3H), 7,32-7,18 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,50-4,10 (m, 4H), 3,93 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H). | Получали из I-B30 и I-C7 согласно стадиям получения соединения 12 |
| 125 |  | 541,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,51-7,42 (m, 3H), 7,31-7,18 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,40-4,20 (m, 4H), 3,93 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,09 (m, 3H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,86-1,65 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,39-1,35 (m, 1H). | и путем дополнительного разделения |
| 161 |  | 493,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,51-7,45 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,28 (ушир., 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 157 |
| 162 |  | 493,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,50-7,45 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,28 (ушир., 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,25-3,14 (m, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|--|
| 163 |  | 537,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,48-7,41 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,30 (ушир., 4H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 158 |
| 164 |  | 537,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,41 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,30 (ушир., 4H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | |
| 181 |  | 532,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,69 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,48-4,20 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,30-3,14 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,54 (m, 4H). | Получали из I-B34 и I-C20 согласно стадиям получения соединения 12 |
| 182 |  | 532,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,64 (s, 1H), 7,57-7,34 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,48-4,20 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,29-2,99 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,83-1,50 (m, 4H). | и путем дополнительного разделения |

| | | | | |
|-----|---|-------|--|--|
| 190 |  | 500,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,86 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,32-3,17 (m, 3H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,93-1,72 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H). | Получали путем разделения соединения 183 |
| 191 |  | 500,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,98 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,33-3,14 (m, 3H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,93-1,71 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,42 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H). | |
| 192 |  | 504,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,01 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,32-3,11 (m, 3H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H). | Получали путем разделения соединения 184 |
| 193 |  | 504,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,01 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,32-3,16 (m, 3H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,94-1,70 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H). | |

| | | | | |
|-----|---|-------|---|---|
| 200 |  | 550,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,45-4,10 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,86-2,73 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 1,35 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H). | Получали из I-B41 и I-C20 согласно стадиям получения соединения 12 и путем дополнительного разделения |
| 201 |  | 550,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,45-4,10 (m, 2H), 4,01 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,86-2,73 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 1,35 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H). | |
| 207 |  | 507,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (s, 1H), 7,23-7,08 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,15 (ушир., 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 6H), 1,87-1,67 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H). | Получали из I-B41 и I-C17 согласно стадиям получения соединения 12 и путем дополнительного разделения |
| 208 |  | 507,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,38-7,27 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 3H), 5,46 (s, 1H), 4,21 (ушир., 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,24-3,05 (m, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 6H), 1,84-1,64 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H). | |

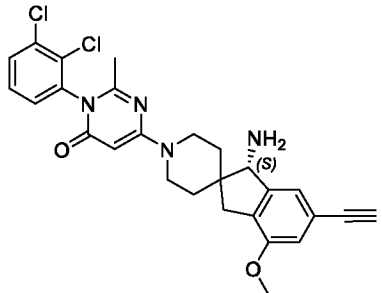
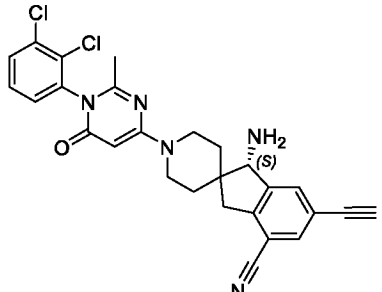
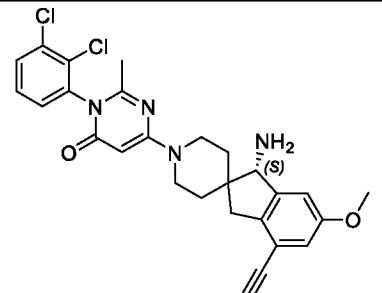
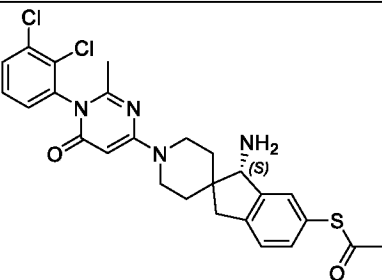
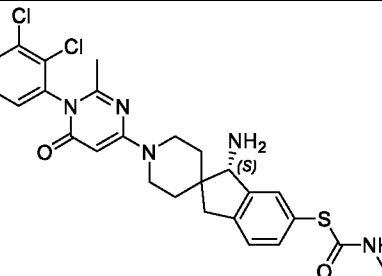
| | | | | |
|-----|---|-------|---|--|
| 209 |  | 538,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,56-7,53 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,27 (ушир., 2H), 3,95 (s, 1H), 3,27-3,15 (m, 3H), 2,85-2,74 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 202 |
| 210 |  | 538,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,57-7,53 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,25 (ушир., 2H), 3,96 (s, 1H), 3,27-3,15 (m, 3H), 2,86-2,76 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H). | |
| 217 |  | 495,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 3,90 (s, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 214 |
| 218 |  | 495,1 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,26 (ушир., 2H), 3,91 (s, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,41-1,33 (m, 1H). | |

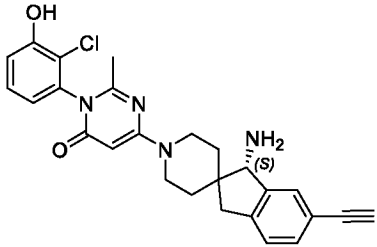
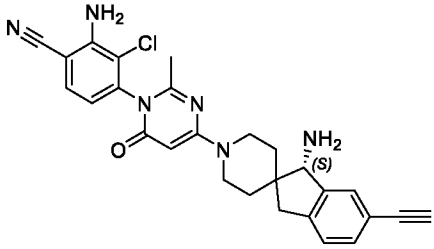
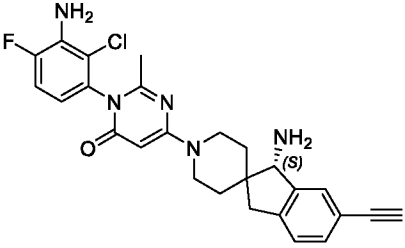
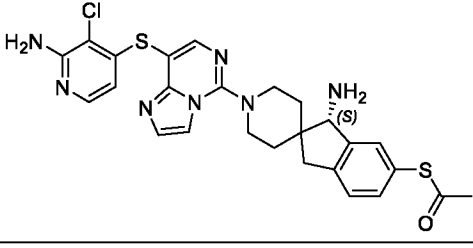
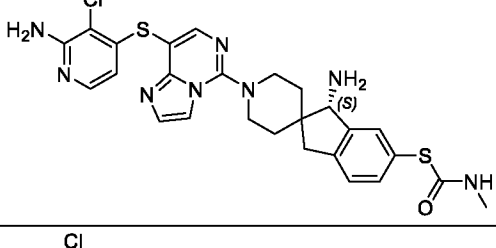
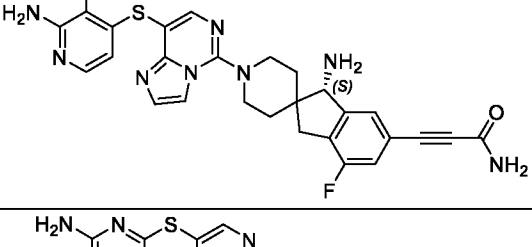
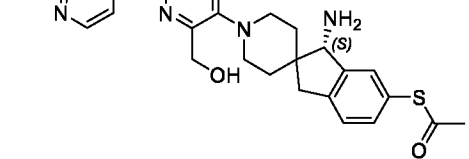
| | | | | |
|-----|---|-------|--|---|
| 220 |  | 511,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,59-7,33 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,25 (ушир., 2H), 3,95 (s, 1H), 3,27-3,05 (m, 3H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,18-1,92 (m, 6H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H). | Получали из I-B30 и I-C17 согласно стадиям получения соединения 12 и путем дополнительного разделения |
| 221 |  | 511,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,54-7,28 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,24 (ушир., 2H), 3,89 (s, 1H), 3,26-3,06 (m, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 6H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). | |
| 267 |  | 470,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,00-7,94 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,50-3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H). | Получали путем разделения соединения 34 |
| 268 |  | 470,2 | ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,01-7,94 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,47-4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 1H). | |

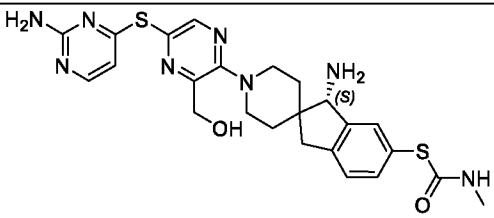
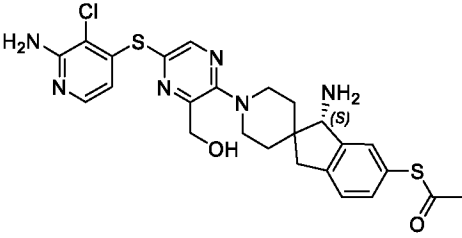
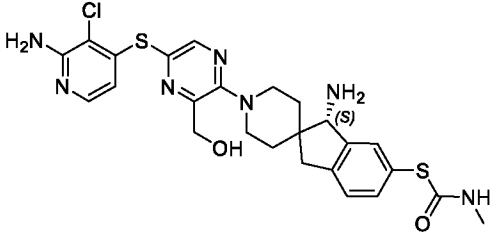
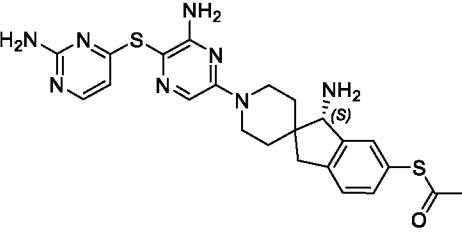
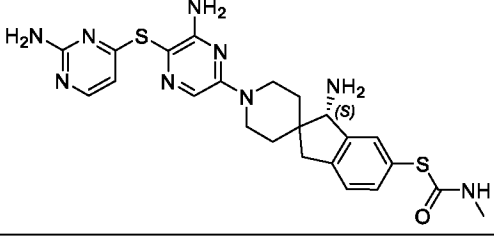
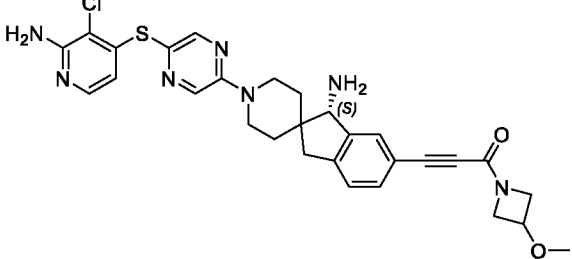
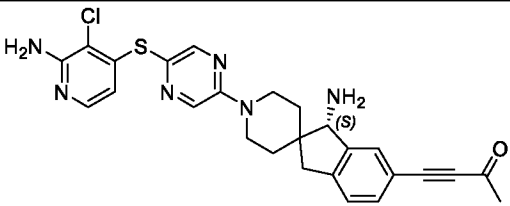
Диастереомеры, приведенные в таблице, получали путем хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (расход: 15 мл/мин; детектор: УФ 254 нм):

| Соединения | Колонка | Подвижная фаза | RT/минуты | д.и.% |
|------------|-----------------|-------------------------------|-----------|--------|
| 58 | IC (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 7,180 | 100% |
| 59 | | | 9,684 | 100% |
| 65 | IC (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 6,427 | 100% |
| 66 | | | 7,045 | 100% |
| 88 | IC (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 6,136 | 93,39% |
| 89 | | | 6,832 | 93,92% |
| 102 | ODH (2 × 25 см) | н-гептан/этанол = 50:50 | 10,838 | 100% |
| 103 | | | 12,127 | 99,30% |
| 108 | IC (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 6,311 | 96,97% |
| 109 | | | 7,702 | 97,01% |
| 110 | ODH (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 14,376 | 100% |
| 111 | | | 23,609 | 100% |
| 113 | IC (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 5,515 | 100% |
| 114 | | | 6,581 | 100% |
| 118 | IC (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 40:60 | 4,193 | 97,78% |
| 119 | | | 4,660 | 97,17% |
| 124 | IC (2 × 25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 8,555 | 100% |
| 125 | | | 10,658 | 96,90% |
| 161 | IC (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 6,693 | 99,01% |
| 162 | | | 8,071 | 95,18% |
| 163 | IC (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 9,344 | 100% |
| 164 | | | 11,191 | 93,96% |
| 181 | ODH (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 50:50 | 5,810 | 100% |
| 182 | | | 7,066 | 100% |
| 190 | IA (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 12,754 | 100% |
| 191 | | | 19,343 | 100% |
| 192 | ADH (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 5,340 | 100% |
| 193 | | | 14,222 | 100% |
| 200 | IA (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 5,599 | 100% |
| 201 | | | 10,573 | 100% |
| 207 | IC (2×25 см) | Этанол | 18,586 | 99,815 |
| 208 | | | 25,797 | 99,57% |
| 209 | IC (2×25 см) | Этанол | 10,679 | 100% |
| 210 | | | 14,798 | 100% |
| 217 | IC (2×25 см) | Этанол | 10,544 | 100% |
| 218 | | | 15,425 | 100% |
| 220 | IA (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 6,682 | 100% |
| 221 | | | 13,507 | 100% |
| 267 | ODH (2×25 см) | Ацетонитрил/этанол = 10:90 | 7,894 | 100% |
| 268 | | | 14,016 | 100% |

Получали соединения в приведенной ниже таблице согласно стадиям получения приведенных выше соединений из соответствующих промежуточных соединений и реагентов:

| Соединения | Структурная формула | Молекулярная масса |
|------------|--|--------------------|
| 136 |  | 509,43 |
| 137 |  | 504,42 |
| 138 |  | 509,43 |
| 139 |  | 529,48 |
| 140 |  | 544,50 |

| | | |
|-----|--|--------|
| 141 |  | 460,96 |
| 142 |  | 484,99 |
| 143 |  | 477,97 |
| 144 |  | 552,11 |
| 145 |  | 567,13 |
| 146 |  | 563,05 |
| 149 |  | 509,65 |

| | | |
|-----|--|--------|
| 150 |  | 524,66 |
| 151 |  | 543,10 |
| 152 |  | 558,12 |
| 153 |  | 494,64 |
| 154 |  | 509,65 |
| 304 |  | 576,12 |
| 305 |  | 505,04 |

Пример 2 Исследование активности полноразмерной фосфатазы SHP2

1. Реагенты и материалы

- Полноразмерный рекомбинантный белок SHP2 человека: BPS Bioscience, кат.№ 79018;

- Субстрат SHP2 DiFMUP (1 мМ): BPS Bioscience, кат.№ 79769;

- SHP2-активирующий пептид (100 мкМ): BPS Bioscience, кат.№ 79319-2;

5 • DTT: Merck, кат.№ DTT-RO;

- 384-луночный планшет: Corning, кат.№ 3575;

- 96-луночный планшет: Thermo Fisher Scientific, кат.№ 249952;

- Прибор: EnVision 2104, PerkinElmer.

2. Получение реакционных растворов

10 • Растворяли исследуемое соединение в ДМСО и разбавляли ДМСО до 100,0 мкМ, и дополнительно разбавляли соединение в 3 раза в ДМСО до: 100,00, 33,33, 11,11, 3,70, 1,23, 0,41, 0,14 и 0,05 мкМ. Затем добавляли 4 мкл разбавленного соединения в разных концентрациях в 96 мкл буфера для ферментной реакции с получением 4X исследуемого соединения, при этом концентрация ДМСО составляла 4% (конечная концентрация ДМСО

15 составляла 1%).

- Получение 1X буфера для ферментной реакции: разбавляли 5X реакционный буфер (250 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, 2,5 мМ ЭДТА, 0,005% Brij-35 и 0,01% БСА, pH 7,2) в 5 раз деионизированной водой, а затем добавляли DTT, чтобы в результате 1X буфер для ферментной реакции содержал 5 мМ DTT.

20 • Получение 4X смешанного раствора фермента SHP2/активирующего пептида: разбавляли фермент SHP2 (75,5 нМ) и активирующий пептид (100 мкМ) буфером для ферментной реакции с получением 4X смешанного раствора фермента SHP2/активирующего пептида (0,12 нМ SHP2 и 2 мкМ активирующего пептида), чтобы в результате конечные концентрации фермента SHP2 и активирующего пептида составляли

25 0,03 нМ и 0,5 мкМ в ферментной реакционной системе, соответственно.

- Получение 2X субстрата DiFMUP: разбавляли 1 мМ DiFMUP в 100 раз буфером для ферментной реакции с получением 2X субстрата (10 мкМ), чтобы в результате конечная концентрация субстрата DiFMUP составляла 5 мкМ в ферментной реакционной системе.

3. Стадии эксперимента

- В соответствующие лунки 384-луночного планшета добавляли 2,5 мкл 4X исследуемого соединения или 2,5 мкл 4% раствора ДМСО и проводили центрифугирование при 1000 об./мин в течение 30 секунд.
- 5
- В лунку с исследуемым соединением и в лунку положительного контроля добавляли 2,5 мкл 4X смешанного раствора фермента SHP2/активирующего пептида, при этом в лунку отрицательного контроля добавляли 2,5 мкл 1X буфера для ферментной реакции; проводили центрифугирование при 1000 об./мин в течение 30 секунд и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут.
- 10
- В каждую лунку добавляли 5 мкл 2X субстрата DiFMUP для инициирования ферментной реакции, затем периодически перемешивали планшет и центрифугировали при 1000 об./мин в течение 30 секунд и закрывали 384-луночный планшет герметизирующей мембраной, и инкубировали при 25°C на низкоскоростном шейкере (100 об./мин) без доступа света в течение 60 минут.
- 15
- Измеряли значение флуоресценции (относительные единицы флуоресценции, ОЕФ) в каждой лунке на EnVision2104 (возбуждение: 355 нм, испускание: 460 нм).

4. Анализ данных

$$\text{Уровень ингибирования (\%)} = 100 - \frac{\text{ОЕФ в лунке с соединением} - \text{ОЕФ в лунке отрицательного контроля}}{\text{ОЕФ в лунке положительного контроля} - \text{ОЕФ в лунке отрицательного контроля}} \times 100$$

где

- ОЕФ в лунке с соединением относится к сигналу флуоресценции, определенному при 460 нм, в лунке, содержащей исследуемые соединения;
- 20
- ОЕФ в лунке отрицательного контроля относится к сигналу флуоресценции, определенному при 460 нм, в фоновой лунке, содержащей 1% ДМСО и буфер для ферментной реакции;
- ОЕФ в лунке положительного контроля относится к сигналу флуоресценции,
- 25
- определенному при 460 нм, в лунке, содержащей 1% ДМСО и смешанный раствор фермента SHP2/активирующего пептида.

Вычисляли значения IC_{50} согласно формуле 205: $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/X)^D)))$, при помощи программного обеспечения XL-Fit 5.0.

5. Результаты исследований

| № соединения | IC_{50} (мкМ) | № соединения | IC_{50} (мкМ) | № соединения | IC_{50} (мкМ) | № соединения | IC_{50} (мкМ) |
|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| 1 | 0,002 | 23 | 0,757 | 45 | 0,011 | 67 | 0,001 |
| 2 | 0,005 | 24 | 0,412 | 46 | 0,096 | 68 | 0,130 |
| 3 | 0,009 | 25 | 0,012 | 47 | 0,011 | 69 | 0,005 |
| 4 | 0,004 | 26 | 0,158 | 48 | 0,063 | 70 | 0,002 |
| 5 | 0,002 | 27 | 0,001 | 49 | 0,003 | 71 | 0,001 |
| 6 | 0,420 | 28 | > 1 | 50 | 0,015 | 72 | 0,978 |
| 7 | 0,010 | 29 | 0,025 | 51 | 0,001 | 73 | 0,253 |
| 8 | 0,003 | 30 | 0,002 | 52 | < 0,0005 | 74 | 0,004 |
| 9 | 0,004 | 31 | 0,005 | 53 | 0,018 | 75 | 0,002 |
| 10 | 0,035 | 32 | 0,001 | 54 | 0,003 | 76 | 0,002 |
| 11 | 0,097 | 33 | 0,310 | 55 | 0,026 | 77 | 0,005 |
| 12 | 0,001 | 34 | 0,004 | 56 | 0,002 | 78 | 0,003 |
| 13 | > 1 | 35 | 0,017 | 57 | 0,028 | 79 | 0,001 |
| 14 | > 1 | 36 | 0,006 | 58 | 0,013 | 80 | 0,004 |
| 15 | 0,008 | 37 | 0,044 | 59 | 0,248 | 81 | 0,002 |
| 16 | 0,004 | 38 | 0,046 | 60 | 0,013 | 82 | 0,002 |
| 17 | 0,018 | 39 | 0,021 | 61 | 0,003 | 83 | 0,001 |
| 18 | > 1 | 40 | 0,002 | 62 | 0,005 | 84 | 0,067 |
| 19 | > 1 | 41 | 0,021 | 63 | 0,004 | 85 | 0,050 |
| 20 | 0,012 | 42 | 0,006 | 64 | 0,184 | 86 | 0,002 |
| 21 | 0,541 | 43 | 0,006 | 65 | 0,002 | 87 | 0,001 |
| 22 | 0,348 | 44 | 0,060 | 66 | 0,024 | 88 | 0,0008 |
| 89 | 0,015 | 101 | 0,012 | 114 | 0,053 | 126 | 0,002 |
| 90 | 0,0011 | 102 | 0,002 | 115 | 0,002 | 127 | 0,0006 |
| 91 | 0,0007 | 103 | 0,017 | 116 | 0,0005 | 128 | 0,0009 |
| 92 | 0,011 | 104 | 0,004 | 117 | 0,002 | 129 | 0,0006 |
| 93 | 0,016 | 106 | 0,009 | 118 | 0,003 | 130 | > 1,0 |
| 94 | 0,007 | 107 | 0,739 | 119 | 0,178 | 131 | 0,003 |
| 95 | 0,003 | 108 | 0,001 | 120 | 0,045 | 132 | 0,003 |
| 96 | 0,005 | 109 | 0,118 | 121 | > 1,0 | 133 | 0,029 |
| 97 | 0,002 | 110 | 0,249 | 122 | 0,0006 | 134 | 0,0014 |
| 98 | 0,003 | 111 | 0,002 | 123 | 0,0006 | 135 | 0,005 |
| 99 | 0,002 | 112 | 0,002 | 124 | 0,0013 | 147 | 0,003 |
| 100 | 0,002 | 113 | 0,002 | 125 | 0,096 | 148 | 0,004 |
| 155 | 0,001 | 193 | 0,001 | 231 | <0,0005 | 269 | 0,0009 |
| 156 | 0,006 | 194 | 0,001 | 232 | 0,002 | 270 | 0,0004 |
| 157 | 0,002 | 195 | 0,001 | 233 | 0,0011 | 271 | 0,001 |
| 158 | 0,003 | 196 | 0,003 | 234 | 0,0028 | 272 | 0,017 |
| 159 | 0,001 | 197 | 0,003 | 235 | 0,0017 | 273 | 0,001 |
| 160 | 0,013 | 198 | 0,016 | 236 | 0,0013 | 274 | 0,001 |

| | | | | | | | |
|-----|-------|-----|-------|-----|---------|-----|--------|
| 161 | 0,001 | 199 | 0,001 | 237 | 0,0039 | 275 | 0,0005 |
| 162 | 0,034 | 200 | 0,025 | 238 | 0,0013 | 276 | 0,002 |
| 163 | 0,001 | 201 | 0,001 | 239 | 0,003 | 277 | 0,001 |
| 164 | 0,042 | 202 | 0,001 | 240 | 0,0015 | 278 | 0,005 |
| 165 | 0,006 | 203 | 0,002 | 241 | 0,0012 | 279 | 0,0004 |
| 166 | 0,006 | 204 | 0,006 | 242 | 0,0007 | 280 | 0,011 |
| 167 | 0,025 | 205 | 0,012 | 243 | 0,0007 | 281 | 0,010 |
| 168 | 0,010 | 206 | 0,003 | 244 | 0,011 | 282 | 0,001 |
| 169 | 0,006 | 207 | 0,002 | 245 | <0,0005 | 283 | 0,001 |
| 170 | 0,009 | 208 | 0,058 | 246 | 0,133 | 284 | 0,002 |
| 171 | 0,006 | 209 | 0,001 | 247 | 0,001 | 285 | 0,085 |
| 172 | 0,001 | 210 | 0,052 | 248 | <0,0005 | 286 | 0,002 |
| 173 | 0,001 | 211 | 0,017 | 249 | 0,001 | 287 | 0,012 |
| 174 | 0,006 | 212 | 0,023 | 250 | 0,001 | 288 | 0,002 |
| 175 | 0,014 | 213 | 0,068 | 251 | 0,001 | 289 | 0,002 |
| 176 | 0,038 | 214 | 0,004 | 252 | 0,001 | 290 | 0,001 |
| 177 | 0,002 | 215 | 0,025 | 253 | 0,001 | 291 | 0,001 |
| 178 | 0,002 | 216 | 0,001 | 254 | 0,003 | 292 | 0,0009 |
| 179 | 0,004 | 217 | 0,001 | 255 | 0,003 | 293 | 0,001 |
| 180 | 0,013 | 218 | 0,104 | 256 | 0,004 | 294 | 0,001 |
| 181 | 0,044 | 219 | 0,003 | 257 | <0,0005 | 295 | 0,002 |
| 182 | 0,001 | 220 | 0,317 | 258 | 0,010 | 296 | 0,0003 |
| 183 | 0,002 | 221 | 0,001 | 259 | 0,004 | 297 | 0,0003 |
| 184 | 0,003 | 222 | 0,004 | 260 | 0,001 | 298 | 0,0003 |
| 185 | 0,014 | 223 | 0,004 | 261 | 0,0009 | 299 | 0,001 |
| 186 | 0,042 | 224 | 0,009 | 262 | 0,0003 | 300 | 0,001 |
| 187 | 0,001 | 225 | 0,002 | 263 | 0,009 | 301 | 0,0004 |
| 188 | 0,005 | 226 | 0,001 | 264 | 0,0006 | 302 | 0,0004 |
| 189 | 0,001 | 227 | 0,001 | 265 | 0,0004 | 303 | 0,0005 |
| 190 | 0,253 | 228 | 0,203 | 266 | 0,005 | | |
| 191 | 0,001 | 229 | 0,001 | 267 | >0,1 | | |
| 192 | >1,0 | 230 | 0,010 | 268 | 0,001 | | |

**Пример 3 Исследование внутриклеточного фосфорилирования pERK1/2
(Thr202/Tyr204)**

1. Реагенты и материалы

- 5
- Набор pERK1/2 (Thr202/Tyr204) HTRF: Cisbio, кат.№ 64ERKPEH;
 - Клеточная линия: Мiараса2, ATCC, CRL-1420;
 - 384-луночный планшет OptiPlate™: PerkinElmer, кат.№ 6007299;
 - 96-луночный планшет: Corning, кат.№ 353072;

- Инструмент: EnVision2104, PerkinElmer.

2. Получение реакционных растворов

• Растворяли исследуемое соединение в ДМСО и разбавляли ДМСО до 600,0 мкМ, и дополнительно разбавляли соединение в 3 раза в ДМСО до: 600,0, 200,0, 66,7, 22,2, 7,4, 5 2,5, 0,82 и 0,27 мкМ. Затем добавляли 10 мкл разбавленного соединения в разных концентрациях в 190 мкл среды DMEM с получением 10X исследуемого соединения, при этом концентрация ДМСО составляла 5% (конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%).

• 1X буфер для клеточного лизиса: Разбавляли 4X маточный раствор для клеточного лизиса (обеспеченный в наборе) в 4 раза деионизированной водой, а затем 10 добавляли 1% 100X блокирующий маточный раствор (обеспеченный в наборе).

• Раствор для детектирования pERK1/2 (получали непосредственно перед применением): разбавляли антитело к pERK1/2 d2 (обеспечено в наборе) и антитело к pERK1/2 Cruptate (обеспечено в наборе) раствором для детектирования (обеспечен в наборе) при отношении 1 : 1 : 38.

15 3. Стадии эксперимента

• Инокулировали клетки Miarasa2 в 96-луночный планшет при плотности 10000 клеток/лунка в количестве 90 мкл/лунка и культивировали в клеточном инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C в течение ночи.

• Добавляли 10 мкл 10X исследуемого соединения к 90 мкл клеточной культуры в 20 96-луночном планшете; в лунку положительного контроля клеток добавляли 10 мкл 5% раствора культуры в ДМСО; и культивировали планшет в клеточном инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C в течение 2 часов.

• Удаляли среду из 96-луночного планшета; в каждую лунку добавляли по 50 мкл 1X буфера для клеточного лизиса; помещали планшет в шейкер для микропланшетов; и 25 проводили лизис при встряхивании при 900 об./мин при комнатной температуре в течение 1 часа.

• Помещали 16 мкл буфера для лизиса в 96-луночный планшет и переносили в 384-луночный планшет, и проводили центрифугирование при 1000 об./мин в течение 30 секунд; затем в каждую лунку добавляли 4 мкл раствора для детектирования pERK1/2 и проводили 30 центрифугирование при 1000 об./мин в течение 30 секунд; и закрывали 384-луночный

планшет герметизирующей мембраной, и инкубировали при 25°C на низкоскоростном шейкере (100 об./мин) без доступа света в течение 2 часов.

- Измеряли значение флуоресценции (относительные единицы флуоресценции, ОЕФ) в каждой лунке на EnVision2104 (испускание 1: 665 нм, испускание 2: 615 нм).

5 **4. Анализ данных**

$$\text{Отношение флуоресценции} = \frac{\text{ОЕФ}_{665 \text{ нм}}}{\text{ОЕФ}_{615 \text{ нм}}}$$

$$\text{Уровень ингибирования (\%)} = 100 - \frac{\text{Отношение флуоресценции в лунке с соединением} - \text{отношение флуоресценции в лунке отрицательного контроля}}{\text{Отношение флуоресценции в лунке положительного контроля} - \text{отношение флуоресценции в лунке отрицательного контроля}} \times 100$$

где

- отношение флуоресценции в лунке с соединением относится к отношению флуоресценции в лунке, содержащей исследуемые соединения;

- 10
- отношение флуоресценции в лунках отрицательного контроля относится к отношению флуоресценции в фоновых лунках, содержащих буфер для клеточного лизиса и не содержащих клетки Мiараса2;

- отношение флуоресценции в лунках положительного контроля относится к отношению флуоресценции в лунках, содержащих 0,5% ДМСО и клетки Мiараса2.

- 15
- Вычисляли значения **IC₅₀** согласно формуле 205: $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/X)^D)))$, при помощи программного обеспечения XL-Fit 5.0.

5. Результаты исследований

| № соединения | IC ₅₀ (мкМ) | № соединения | IC ₅₀ (мкМ) | № соединения | IC ₅₀ (мкМ) | № соединения | IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|
| 1 | 0,018 | 32 | 0,006 | 55 | 0,388 | 78 | 0,043 |
| 2 | 0,023 | 34 | 0,244 | 56 | 0,085 | 79 | 0,060 |
| 3 | 0,081 | 35 | 0,274 | 57 | 0,526 | 80 | 0,125 |
| 4 | 0,160 | 36 | 0,033 | 58 | 0,260 | 81 | 0,089 |
| 5 | 0,023 | 37 | 0,599 | 60 | > 1,0 | 82 | 0,043 |
| 6 | > 3 | 38 | 0,343 | 61 | 0,078 | 83 | 0,057 |
| 7 | 0,028 | 39 | 0,294 | 62 | 0,105 | 84 | > 1 |

| | | | | | | | |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 8 | 0,008 | 40 | 0,006 | 63 | 0,177 | 85 | 0,785 |
| 9 | 0,038 | 41 | 0,115 | 64 | 0,891 | 86 | 0,006 |
| 10 | 0,220 | 42 | 0,133 | 65 | 0,060 | 87 | 0,002 |
| 11 | 1,148 | 43 | 0,117 | 66 | 0,271 | 88 | 0,026 |
| 12 | 0,007 | 44 | 0,415 | 67 | 0,039 | 89 | 0,153 |
| 15 | 0,087 | 45 | 0,261 | 68 | 0,510 | 90 | 0,053 |
| 16 | 0,034 | 46 | 0,648 | 69 | 0,066 | 91 | 0,017 |
| 17 | 0,203 | 47 | 0,115 | 70 | 0,141 | 92 | 0,117 |
| 20 | 0,052 | 48 | 0,231 | 71 | 0,022 | 93 | 0,301 |
| 25 | 0,151 | 49 | 0,018 | 72 | > 1,0 | 94 | 0,155 |
| 26 | > 3 | 50 | 0,318 | 73 | > 1,0 | 95 | 0,002 |
| 27 | 0,011 | 51 | 0,021 | 74 | 0,223 | 96 | 0,055 |
| 29 | 0,489 | 52 | 0,037 | 75 | 0,046 | 97 | 0,011 |
| 30 | 0,008 | 53 | 0,364 | 76 | 0,004 | 98 | 0,020 |
| 31 | 0,037 | 54 | 0,036 | 77 | 0,056 | 99 | 0,040 |
| 100 | 0,012 | 108 | 0,007 | 115 | 0,026 | 122 | 0,007 |
| 101 | 0,096 | 109 | 0,259 | 116 | 0,001 | 123 | 0,004 |
| 102 | 0,012 | 110 | 0,959 | 117 | 0,024 | 124 | 0,015 |
| 103 | 0,080 | 111 | 0,015 | 118 | 0,040 | 125 | 0,175 |
| 104 | 0,040 | 112 | 0,006 | 119 | 0,698 | 126 | 0,042 |
| 106 | 0,084 | 113 | 0,014 | 120 | 0,385 | 127 | 0,013 |
| 107 | > 1,0 | 114 | 0,284 | 121 | > 1,0 | 128 | 0,015 |
| 129 | 0,003 | 131 | 0,004 | 132 | 0,009 | 133 | 0,147 |
| 134 | 0,005 | 135 | 0,056 | 147 | 0,010 | 148 | 0,013 |
| 155 | 0,002 | 193 | 0,024 | 231 | 0,007 | 269 | 0,007 |
| 156 | 0,010 | 194 | 0,018 | 232 | 0,008 | 270 | 0,002 |
| 157 | 0,025 | 195 | 0,011 | 233 | 0,014 | 271 | 0,004 |
| 158 | 0,031 | 196 | 0,008 | 234 | 0,153 | 272 | 0,252 |
| 159 | 0,005 | 197 | 0,029 | 235 | 0,009 | 273 | 0,005 |
| 160 | 0,056 | 198 | 0,191 | 236 | 0,003 | 274 | 0,006 |
| 161 | 0,013 | 199 | 0,005 | 237 | 0,004 | 275 | 0,002 |
| 162 | 0,155 | 200 | 0,512 | 238 | 0,004 | 276 | 0,004 |
| 163 | 0,014 | 201 | 0,006 | 239 | 0,015 | 277 | 0,011 |
| 164 | 0,154 | 202 | 0,040 | 240 | 0,018 | 278 | 0,034 |
| 165 | 0,039 | 203 | 0,007 | 241 | 0,010 | 279 | 0,183 |
| 166 | 0,038 | 204 | 0,054 | 242 | 0,013 | 280 | 0,035 |
| 167 | 0,124 | 205 | 0,029 | 243 | 0,019 | 281 | 0,167 |
| 168 | 0,034 | 206 | 0,069 | 244 | 0,139 | 282 | 0,003 |
| 169 | 0,125 | 207 | 0,009 | 245 | 0,012 | 283 | 0,737 |
| 170 | 0,143 | 208 | 0,187 | 246 | 0,688 | 284 | 0,005 |
| 171 | 0,038 | 209 | 0,019 | 247 | 0,003 | 285 | 0,962 |
| 172 | 0,008 | 210 | 0,527 | 248 | 0,002 | 286 | 0,010 |
| 173 | 0,018 | 211 | 0,161 | 249 | 0,031 | 287 | 0,140 |
| 174 | 0,033 | 212 | 0,223 | 250 | 0,072 | 288 | 0,004 |
| 175 | 0,122 | 213 | 0,447 | 251 | 0,024 | 289 | 0,004 |
| 176 | 0,041 | 214 | 0,100 | 252 | 0,003 | 290 | 0,004 |
| 177 | 0,007 | 215 | 0,167 | 253 | 0,010 | 291 | 0,009 |
| 178 | 0,048 | 216 | 0,045 | 254 | 0,011 | 292 | 0,006 |

| | | | | | | | |
|-----|-------|-----|-------|-----|--------|-----|-------|
| 179 | 0,112 | 217 | 0,049 | 255 | 0,008 | 293 | 0,005 |
| 180 | 0,251 | 218 | 0,944 | 256 | 0,012 | 294 | 0,018 |
| 181 | 0,447 | 219 | 0,007 | 257 | 0,001 | 295 | 0,022 |
| 182 | 0,023 | 220 | >1 | 258 | 0,188 | 296 | 0,002 |
| 183 | 0,050 | 221 | 0,015 | 259 | 0,023 | 297 | 0,001 |
| 184 | 0,067 | 222 | 0,006 | 260 | 0,005 | 298 | 0,001 |
| 185 | >1,0 | 223 | 0,023 | 261 | 0,007 | 299 | 0,002 |
| 186 | >1,0 | 224 | 0,020 | 262 | 0,007 | 300 | 0,013 |
| 187 | 0,003 | 225 | 0,006 | 263 | 0,204 | 301 | 0,005 |
| 188 | 0,014 | 226 | 0,002 | 264 | 0,002 | 302 | 0,005 |
| 189 | 0,007 | 227 | 0,002 | 265 | 0,0009 | 303 | 0,009 |
| 190 | 0,672 | 228 | >1 | 266 | 0,026 | | |
| 191 | 0,021 | 229 | 0,002 | 267 | >1 | | |
| 192 | >1,0 | 230 | 0,031 | 268 | 0,063 | | |

Пример 4 Исследование пролиферации клеток с использованием 3D сфероидов Миараса2

1. Реагенты и материалы

- 5 • Набор для исследования жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® 3D: Promega, кат.№ G9683;
- 96-луночный планшет CellCarrier Spheroid ULA: Corning, кат.№ 4515;
- Прибор: Envision, Perkinelmer;
- Клеточная линия: Миараса2, ATCC, кат.№ CRL-1420.

10 2. Получение реакционных растворов

- Растворяли исследуемое соединение в ДМСО и разбавляли ДМСО до 3000,0 мкМ, и дополнительно разбавляли соединение в 3 раза в ДМСО до: 1000,0, 333,3, 111,1, 37,0, 12,3, 4,1, 0,82 и 1,4 мкМ. Затем добавляли 2 мкл разбавленного соединения в разных концентрациях в 198 мкл среды 1640 с получением 10X исследуемого соединения, при этом концентрация ДМСО составляла 1% (конечная концентрация ДМСО составляла 0,1%).

15 3. Процедура эксперимента

- День 0: Выдерживали клетки в среде и подсчитывали количество клеток. Инокулировали клетки Миараса2 в 96-луночный планшет ULA для сфероидов при

плотности 300 клеток/лунка в объеме 100 мкл/лунка и культивировали в клеточном инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C.

- День 2: Клеточные сфероиды образовались на 2 день. Добавляли 10 мкл 10X исследуемых соединений в 96-луночный планшет. В лунку положительного контроля клеток добавляли 10 мкл 1% ДМСО в среде 1640. Инкубировали клеточные сфероиды в клеточном инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C еще 5 дней.
- Исследование жизнеспособности клеток: Добавляли по 50 мкл реагента CellTiter-Glo в каждую лунку, помещали планшет в шейкер для микропланшетов и проводили лизис при встряхивании при 900 об./мин при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем инкубировали планшет при комнатной температуре без доступа света в течение 30 минут.
- Измеряли сигнал люминесценции в каждой лунке на Envision2104.

4. Анализ данных

- Выживаемость клеток, % = (люм(обработка, д7)–люм(клетки, д2))/(люм(клетки, д7)–люм(клетки, д2))×100

Где:

- люм(обработка, д7) относится к сигналу люминесценции в клетках, обработанных исследуемым соединением, на 7 день;
- люм(клетки, д2) относится к сигналу люминесценции в клетках Miarasa2, обработанных 0,1% ДМСО, на 2 день;
- люм(клетки, д7) относится к сигналу люминесценции в клетках Miarasa2, обработанных 0,1% ДМСО, на 7 день;

Вычисляли значения IC₅₀ согласно формуле 205: $y=A+((B-A)/(1+((C/X)^D)))$, при помощи программного обеспечения XL-Fit 5.0.

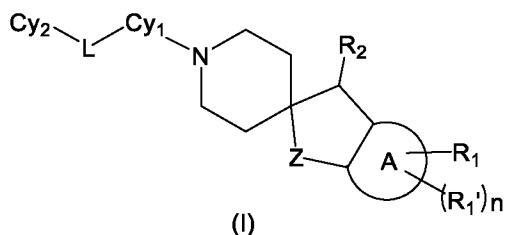
5. Результаты исследований

| № соединения | IC ₅₀ (мкМ) | № соединения | IC ₅₀ (мкМ) | № соединения | IC ₅₀ (мкМ) | № соединения | IC ₅₀ (мкМ) |
|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|
| 135 | 0,095 | 191 | 0,058 | 237 | 0,0024 | 271 | 0,002 |
| 147 | 0,048 | 193 | 0,090 | 238 | 0,001 | 273 | 0,002 |

| | | | | | | | |
|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| 148 | 0,047 | 194 | 0,036 | 239 | 0,0021 | 274 | 0,003 |
| 155 | 0,0009 | 195 | 0,030 | 240 | 0,005 | 275 | 0,002 |
| 156 | 0,031 | 196 | 0,021 | 241 | 0,0038 | 276 | 0,003 |
| 157 | 0,028 | 197 | 0,038 | 242 | 0,002 | 277 | 0,005 |
| 158 | 0,032 | 199 | 0,012 | 243 | 0,015 | 278 | 0,016 |
| 159 | 0,006 | 201 | 0,018 | 244 | 0,041 | 279 | 0,042 |
| 160 | 0,041 | 202 | 0,046 | 245 | 0,017 | 280 | 0,035 |
| 161 | 0,008 | 203 | 0,016 | 247 | 0,001 | 281 | 0,024 |
| 163 | 0,020 | 204 | 0,121 | 248 | 0,0004 | 282 | 0,002 |
| 165 | 0,071 | 205 | 0,068 | 249 | 0,019 | 283 | 0,243 |
| 166 | 0,110 | 206 | 0,078 | 250 | 0,014 | 284 | 0,004 |
| 168 | 0,077 | 207 | 0,035 | 251 | 0,029 | 286 | 0,009 |
| 170 | 0,162 | 209 | 0,038 | 252 | 0,001 | 288 | 0,002 |
| 171 | 0,039 | 216 | 0,028 | 253 | 0,002 | 289 | 0,002 |
| 172 | 0,009 | 217 | 0,062 | 254 | 0,010 | 290 | 0,0003 |
| 173 | 0,024 | 219 | 0,006 | 255 | 0,003 | 291 | 0,0003 |
| 174 | 0,053 | 221 | 0,063 | 256 | 0,006 | 292 | 0,001 |
| 175 | 0,100 | 222 | 0,015 | 257 | 0,0003 | 293 | 0,0009 |
| 176 | 0,097 | 225 | 0,002 | 259 | 0,005 | 294 | 0,009 |
| 177 | 0,004 | 226 | 0,0004 | 260 | 0,002 | 295 | 0,004 |
| 178 | 0,041 | 227 | 0,0004 | 261 | 0,002 | 296 | 0,0007 |
| 179 | 0,065 | 229 | 0,0005 | 262 | 0,001 | 297 | 0,0003 |
| 182 | 0,018 | 230 | 0,0074 | 264 | 0,0004 | 298 | 0,0003 |
| 183 | 0,068 | 231 | 0,0008 | 265 | 0,0004 | 299 | 0,001 |
| 184 | 0,096 | 232 | 0,0009 | 266 | 0,010 | 300 | 0,016 |
| 187 | 0,003 | 233 | 0,0032 | 268 | 0,017 | 301 | 0,001 |
| 188 | 0,047 | 235 | 0,0009 | 269 | 0,003 | 302 | 0,001 |
| 189 | 0,015 | 236 | 0,001 | 270 | 0,0006 | | |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь,
5 энантиомер, диастереомер или таутомер, где

кольцо A представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо;

Z представляет собой CH₂, O, S или NH;

R₁ выбран из C₂₋₆ алкинила, -NR₃R₄, -SR₅ и -SR₆, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно
замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂,
10 C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила),
-O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈
циклоалкила), -S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH-CN,
-NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и
R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆
15 алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-CN, C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила;
R₃ независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆
алкил)-O-(C₁₋₆ алкила) и -(C₁₋₆ алкил)-CN; каждый R₄ и R₅ независимо выбран из C₃₋₈
циклоалкила, фенила, 4-8-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила; R₆ выбран
из -CO(C₁₋₆ алкила), -CO(C₃₋₈ циклоалкила), -CO(4-8-членного гетероциклила), -CONH₂,
20 -CONH(C₁₋₆ алкила), -CONH(C₃₋₈ циклоалкила), -CONH(4-8-членного гетероциклила),
-CON(C₁₋₆ алкил)₂, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-NH(C₁₋₆
алкила), -(C₁₋₆ алкил)-N(C₁₋₆ алкил)₂ и -(C₁₋₆ алкил)-NHCO(C₁₋₆ алкила), причем C₁₋₆ алкил в
R₆ необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена,
-CN, -OH и -O(C₁₋₆ алкила); и каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил, фенил, 4-8-
25 членный гетероциклил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одной или более
группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -CONH₂, -OH, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкила,
C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆

алкила), $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$;

R_1' независимо выбран из галогена, $-CN$, $-CONH_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероцикла, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-O(C_{3-8} \text{ циклоалкила})$, $-O(4-8\text{-членного гетероцикла})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, при этом каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более атомами галогенов;

n равен 0, 1, 2 или 3;

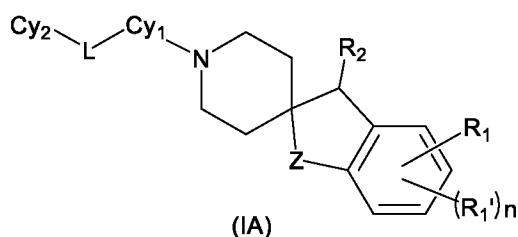
10 R_2 выбран из $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, оксо и $-OH$;

Su_1 представляет собой 5-12-членный гетероцикл или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-CONH_2$, $-OH$, оксо, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероцикла, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-O(C_{3-8} \text{ циклоалкила})$, $-O(4-8\text{-членного гетероцикла})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-NHCO(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-CONH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-CON(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, при этом каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более атомами галогенов;

20 Su_2 представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-CONH_2$, $-OH$, оксо, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-O(C_{3-8} \text{ циклоалкила})$, $-O(4-8\text{-членного гетероцикла})$, $-S(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-NR_7R_8$, $-NHCO(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-CONH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-CON(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-O-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-CN$, C_{3-8} циклоалкила, фенила, 3-8-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила; и

30 L отсутствует, или L представляет собой S, O, NH, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (IA):



5 3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по пп. 1 или 2, отличающееся тем, что Z представляет собой CH₂ или O; и, предпочтительно, Z представляет собой CH₂.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R₁ выбран из C₂₋₆ алкинила, -NR₃R₄ и -SR₅, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈ циклоалкила), -S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂,
15 -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; R₃ независимо выбран из водорода и C₁₋₆ алкила; каждый R₄ и R₅ независимо выбран из C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила; и каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил,
20 4-8-членный гетероциклил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -CONH₂, -OH, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила).

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 4, отличающееся тем,
25 что R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -OH, -O(C₁₋₆ алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHCONH₂, -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила, где каждый C₃₋₈ циклоалкил и 4-8-членный

гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила и $-O(C_{1-6}$ алкила); предпочтительно, R_1 представляет собой C_{2-6} алкинил, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-OH$, $-CONH_2$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$,
5 $-NHCONH_2$, $-CONH(C_{1-6}$ алкила), $-CONH(C_{1-6}$ алкил)- $O(C_{1-6}$ алкила), $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$,
 $-CON(C_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкила), $-CONH(C_{3-8}$ циклоалкила), $-COOH$, $-COO(C_{1-6}$ алкила),
10 $-CO(C_{1-6}$ алкила), $-CO(4-8$ -членного гетероциклила) и $-CO(4-8$ -членный гетероциклил)- $O(C_{1-6}$ алкила); более предпочтительно, R_1 представляет собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или замещен $-OH$,
15 $-CONH_2$, $-OCH_3$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCONH_2$, $-CONH(C_{1-3}$ алкилом), $-CONH(CH_2CH_2)-O-(CH_3)$,
 $-CON(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)(CH_2CH_2-O-CH_3)$, $-CONH(циклопропилом)$, $-COOH$,
 $-COO(CH_3)$, $-CO(CH_3)$, $-CO(азетидинилом)$ или $-CO(азетидинил)-O-(CH_3)$; и наиболее предпочтительно, R_1 представляет собой этинил или этинил, замещенный $-CONH(C_{1-3}$ алкилом).

15 6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 4, отличающееся тем, что R_1 выбран из $-NR_3R_4$ и $-SR_5$, при этом R_3 независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила; и каждый R_4 и R_5 независимо выбран из C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила и
20 5-6-членного гетероарила, причем каждый C_{3-8} циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R_1' выбран из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-6}$ алкила) и $-S(C_{1-6}$ алкила), и n
25 равен 0 или 1; предпочтительно, R_1' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более предпочтительно, n равен 0.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R_2 выбран из $-NH_2$ и оксо; и предпочтительно, R_2 представляет собой $-NH_2$.
30

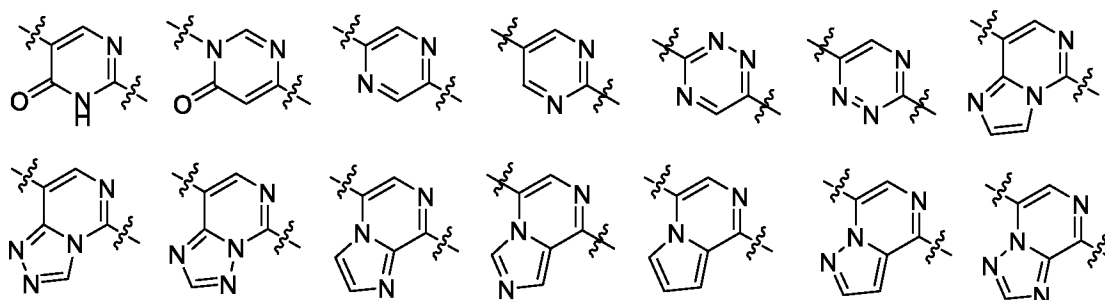
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что Su_1 представляет собой 5-12-членный гетероциклил или 5-12-

членный гетероарил, предпочтительно 5-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, и более предпочтительно 5-6-членный гетероцикл или 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо

5 ОН.

10 **10.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 9, отличающееся тем, что Su_1 выбран из 1,6-дигидропиримидила, пиазинила, пиримидила, 1,2,4-триазинила, имидазопиримидила, триазолопиримидила, имидазопиазинила, пирролопиазинила, пиазолопиазинила и триазолопиазинила, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо

15 **11.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 10, отличающееся тем, что Su_1 выбран из



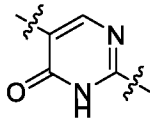
каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо

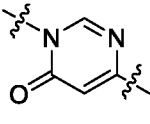
предпочтительно, Su_1 выбран из

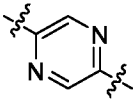
20 каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо

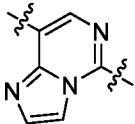
более предпочтительно, Su_1 выбран из

каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH_2 , C_{1-6} алкила и $\text{-(C}_{1-6}\text{ алкил)-OH}$;

еще более предпочтительно, Su_1 представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH_2 и C_{1-6}

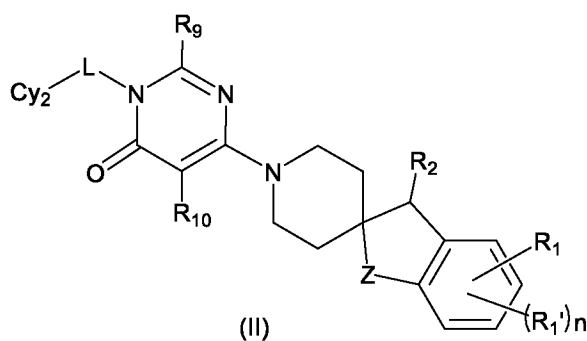
5 алкила; или Su_1 представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила; или Su_1 представляет собой

, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH_2 , C_{1-6} алкила и $\text{-(C}_{1-6}\text{ алкил)-OH}$; или Su_1 представляет собой

10 , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -NH_2 и C_{1-6} алкила.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что Su_2 представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно фенил, 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN , -OH , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $\text{-O(C}_{1-6}\text{ алкила)}$, $\text{-S(C}_{1-6}\text{ алкила)}$ и $\text{-NR}_7\text{R}_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $\text{-(C}_{1-6}\text{ алкил)-OH}$, $\text{-(C}_{1-6}\text{ алкил)-O-(C}_{1-6}\text{ алкила)}$, $\text{-(C}_{1-6}\text{ алкил)-CN}$ и C_{3-8} циклоалкила.

20 13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (II):



где

Z представляет собой CH_2 или O; и, предпочтительно, Z представляет собой CH_2 ;

R_1 выбран из C_{2-6} алкинила, $-\text{NR}_3\text{R}_4$ и $-\text{SR}_5$, при этом C_{2-6} алкинил необязательно
 5 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$,
 C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ галогеналкила),
 $-\text{O}(\text{C}_{3-8}$ циклоалкила), $-\text{O}(4-8\text{-членного гетероциклила})$, $-\text{S}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $-\text{S}(\text{C}_{3-8}$
 циклоалкила), $-\text{S}(4-8\text{-членного гетероциклила})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{NH-CN}$,
 $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{COOR}_c$ и $-\text{COR}_d$, причем каждый R_a , R_b , R_c и
 10 R_d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(\text{C}_{1-6}$ алкил)- $\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ алкила), $-(\text{C}_{1-6}$ алкил)-
 OH , C_{3-8} циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; R_3 независимо выбран из водорода и
 C_{1-6} алкила; каждый R_4 и R_5 независимо выбран из C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного
 гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; и каждый вышеупомянутый C_{3-8} циклоалкил,
 4-8-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или
 15 более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила и $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкила);
 предпочтительно, R_1 представляет собой C_{2-6} алкинил, при этом C_{2-6} алкинил необязательно
 замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$
 алкила), $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкила), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-6}$ алкила) и $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$; еще
 более предпочтительно, R_1 представляет собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из
 20 которых является незамещенным или замещен $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ или $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; и более предпочтительно, R_1 представляет собой этинил;

R_1' выбран из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкила) и $-\text{S}(\text{C}_{1-6}$ алкила), и n равен 0 или 1;
 предпочтительно, R_1' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более
 предпочтительно, n равен 0;

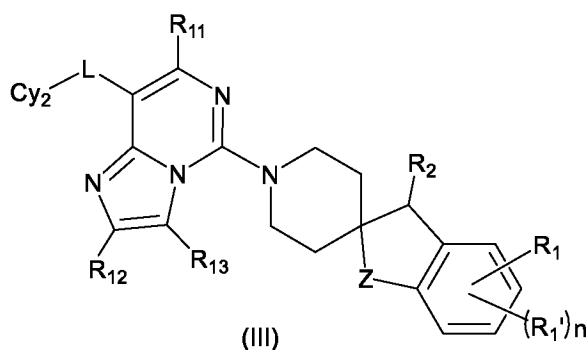
25 R_2 представляет собой $-\text{NH}_2$;

каждый R_9 и R_{10} независимо выбран из водорода, $-NH_2$, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и предпочтительно каждый R_9 и R_{10} независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

Cy_2 представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно фенил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)- OH , $-(C_{1-6}$ алкил)- $O-(C_{1-6}$ алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и

10 L отсутствует.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (III):



15 где

Z представляет собой CH_2 ;

R_1 выбран из C_{2-6} алкинила, $-NR_3R_4$ и $-SR_5$, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-O(C_{1-6}$ галогеналкила), $-O(C_{3-8}$ циклоалкила), $-O(4-8-членного гетероциклила)$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{3-8}$ циклоалкила), $-S(4-8-членного гетероциклила)$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NH-CN$, $-NHCONH_2$, $-NHCO(C_{1-6}$ алкила), $-CONR_aR_b$, $-COOR_c$ и $-COR_d$, причем каждый R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)- $O-(C_{1-6}$ алкила), $-(C_{1-6}$ алкил)- OH , C_{3-8} циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; R_3 независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила; каждый R_4 и R_5 независимо выбран из C_{3-8} циклоалкила, 4-8-членного

гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; и каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил, 4-8-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила); предпочтительно, R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -OH, -CONH₂, -O(C₁₋₆ алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -CONH(C₁₋₆ алкила) и -CON(C₁₋₆ алкил)₂; еще более предпочтительно, R₁ представляет собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или замещен -OH, -CONH₂, -OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂ или -CONH(CH₃); и более предпочтительно, R₁ представляет собой этинил;

10 R₁' выбран из галогена, -CN, -O(C₁₋₆ алкила) и -S(C₁₋₆ алкила), и n равен 0 или 1; предпочтительно, R₁' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более предпочтительно, n равен 0;

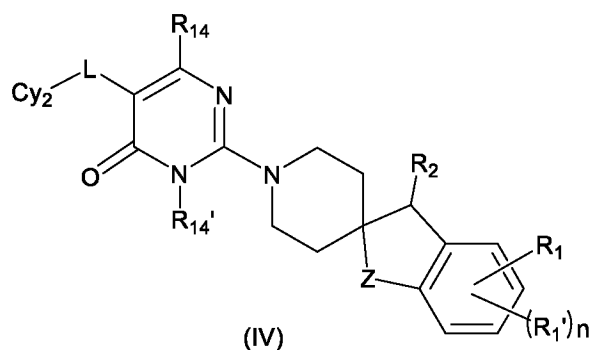
R₂ выбран из -NH₂ и оксо; и предпочтительно R₂ представляет собой -NH₂;

15 каждый R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбран из водорода, -NH₂, -CN, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила; предпочтительно, каждый R₁₁, R₁₂ и R₁₃ независимо выбран из водорода и C₁₋₆ алкила; и более предпочтительно, все R₁₁, R₁₂ и R₁₃ представляют собой водород;

20 Су₂ представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -S(C₁₋₆ алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила) и C₃₋₈ циклоалкила; и

L отсутствует, или L представляет собой S; и предпочтительно L представляет собой S.

25 **15.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV):



где

Z представляет собой CH₂ или O; и, предпочтительно, Z представляет собой CH₂;

R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен
 5 одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₃₋₈
 циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -O(C₃₋₈
 циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈ циклоалкила),
 -S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH-CN, -NHCONH₂,
 -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и R_d независимо
 10 выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, C₃₋₈
 циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил и
 4-8-членный гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо
 выбранными из: C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила); предпочтительно, R₁ представляет собой C₂₋₆
 алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами,
 15 независимо выбранными из: -OH, -O(C₁₋₆ алкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂,
 -CONH(C₁₋₆ алкила) и -CON(C₁₋₆ алкил)₂; еще более предпочтительно, R₁ представляет
 собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или
 замещен -OH, -OCH₃, -NH(CH₃) или -N(CH₃)₂; и более предпочтительно, R₁ представляет
 собой этинил;

20 R₁' выбран из галогена, -O(C₁₋₆ алкила) и -S(C₁₋₆ алкила), и n равен 0 или 1;
 предпочтительно, R₁' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более
 предпочтительно, n равен 0;

R₂ представляет собой -NH₂;

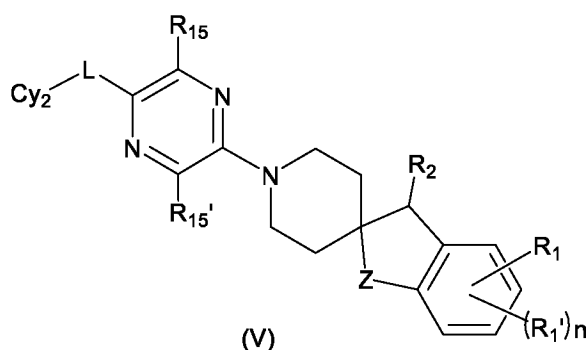
R₁₄ выбран из водорода, -NH₂ и C₁₋₆ алкила; предпочтительно, R₁₄ представляет собой
 25 водород или -NH₂; и более предпочтительно, R₁₄ представляет собой водород;

R₁₄' представляет собой C₁₋₆ алкил;

Cy₂ представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -S(C₁₋₆ алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C₁₋₆ алкил)-OH и -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила); и

L отсутствует, или L представляет собой S; и предпочтительно L представляет собой S.

10 **16.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (V):



где

15 Z представляет собой CH₂ или O; и, предпочтительно, Z представляет собой CH₂;

R₁ представляет собой C₂₋₆ алкинил, при этом C₂₋₆ алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₃₋₈ циклоалкила, 4-8-членного гетероциклила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -O(C₃₋₈ циклоалкила), -O(4-8-членного гетероциклила), -S(C₁₋₆ алкила), -S(C₃₋₈ циклоалкила), -S(4-8-членного гетероциклила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NH-CN, -NHCONH₂, -NHCO(C₁₋₆ алкила), -CONR_aR_b, -COOR_c и -COR_d, причем каждый R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -(C₁₋₆ алкил)-O-(C₁₋₆ алкила), -(C₁₋₆ алкил)-OH, -(C₁₋₆ алкил)-CN, C₃₋₈ циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила; и каждый вышеупомянутый C₃₋₈ циклоалкил и 4-8-членный гетероциклил необязательно замещен

25 одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила и -O(C₁₋₆ алкила);

предпочтительно, R_1 представляет собой C_{2-6} алкинил, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-OH$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHCONH_2$, $-CONR_aR_b$, $-COOR_c$ и $-COR_d$, причем каждый R_a , R_b , R_c и R_d независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}$ алкил)- O -(C_{1-6} алкила), C_{3-8} циклоалкила и 4-8-членного гетероциклила, где каждый C_{3-8} циклоалкил и 4-8-членный гетероциклил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила и $-O(C_{1-6}$ алкила); более предпочтительно, R_1 представляет собой C_{2-6} алкинил, при этом C_{2-6} алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-OH$, $-CONH_2$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-NHCONH_2$, $-CONH(C_{1-6}$ алкила), $-CONH(C_{1-6}$ алкил)- O -(C_{1-6} алкила), $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-CON(C_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкил- O - C_{1-6} алкила), $-CONH(C_{3-8}$ циклоалкила), $-COOH$, $-COO(C_{1-6}$ алкила), $-CO(C_{1-6}$ алкила), $-CO(4-8$ -членного гетероциклила) и $-CO(4-8$ -членный гетероциклил)- O -(C_{1-6} алкила); еще более предпочтительно, R_1 представляет собой этинил, пропинил или бутинил, каждый из которых является незамещенным или замещен $-OH$, $-CONH_2$, $-OCH_3$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCONH_2$, $-CONH(C_{1-3}$ алкилом), $-CONH(CH_2CH_2)-O-(CH_3)$, $-CON(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)(CH_2CH_2-O-CH_3)$, $-CONH$ (циклопропилом), $-COOH$, $-COO(CH_3)$, $-CO(CH_3)$, $-CO$ (азетидинилом) или $-CO$ (азетидинил)- O -(CH_3); и наиболее предпочтительно R_1 представляет собой этинил, замещенный $-CONH(CH_3)$, $-CONH(CH_2CH_3)$ или $-CONH(CH_2CH_2)-O-(CH_3)$;

R_1' выбран из галогена, $-O(C_{1-6}$ алкила) и $-S(C_{1-6}$ алкила), и n равен 0 или 1; предпочтительно, R_1' представляет собой галоген, и n равен 0 или 1; и более предпочтительно, n равен 0;

R_2 представляет собой $-NH_2$;

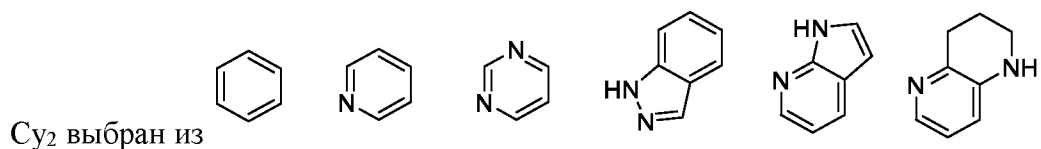
каждый R_{15} и R_{15}' независимо выбран из водорода, $-NH_2$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6}$ алкил)- OH ; предпочтительно, каждый R_{15} и R_{15}' независимо выбран из водорода, $-NH_2$, C_{1-6} алкила и $-(C_{1-6}$ алкил)- OH ; и более предпочтительно R_{15} и R_{15}' оба представляют собой водород;

Su_2 представляет собой фенил или 5-14-членный гетероарил, предпочтительно фенил или 5-10-членный гетероарил и более предпочтительно 5-6-членный гетероарил или 9-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-S(C_{1-6}$ алкила) и $-NR_7R_8$, при этом каждый R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, $-(C_{1-6}$ алкил)- OH , $-(C_{1-6}$ алкил)- O -(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и

L отсутствует, или L представляет собой S; и предпочтительно L представляет собой S.

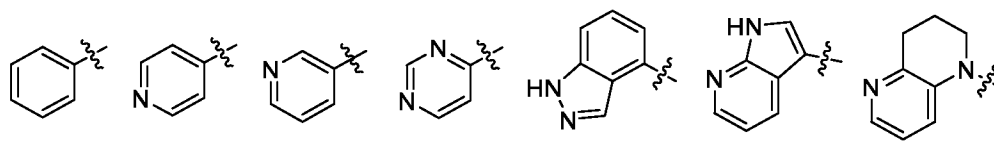
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что S_{y2} представляет собой фенил, пиридил, пиримидил, индазолил, пирролопиридил или 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридилил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -O(C_{1-6} алкила), -S(C_{1-6} алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH, -(C_{1-6} алкил)-O-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 17, отличающееся тем, что



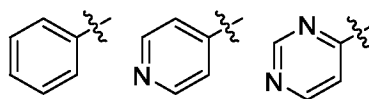
15 каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -O(C_{1-6} алкила), -S(C_{1-6} алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH, -(C_{1-6} алкил)-O-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила;

предпочтительно, S_{y2} выбран из



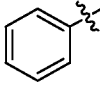
20

каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -O(C_{1-6} алкила), -S(C_{1-6} алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH, -(C_{1-6} алкил)-O-(C_{1-6} алкила) и C_{3-8} циклоалкила; и

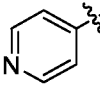


более предпочтительно, S_{y2} выбран из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -O(C_{1-6} алкила), -S(C_{1-6} алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH, -(C_{1-6} алкил)-O-
5 (C₁₋₆ алкила) и C₃₋₈ циклоалкила.

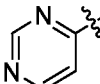
19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 18, отличающееся тем, что

S_{y2} представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -O(C_{1-6} алкила) и -S(C_{1-6} алкила);
10

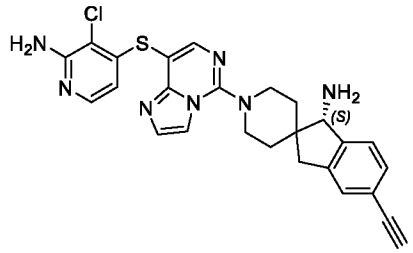
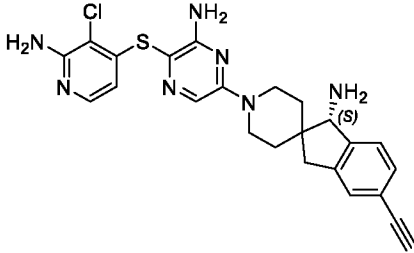
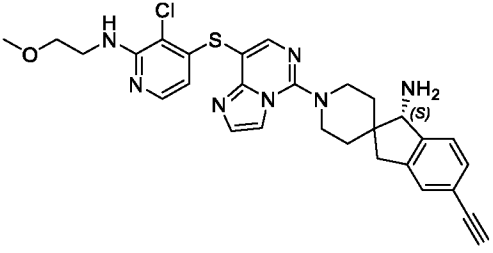
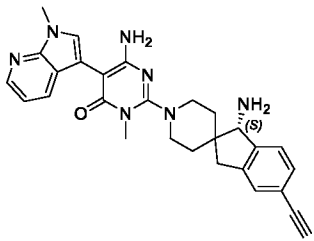
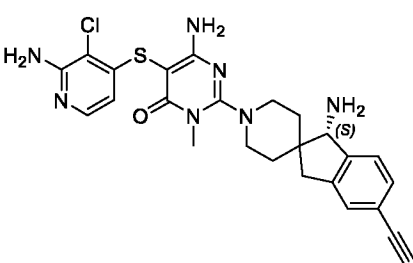
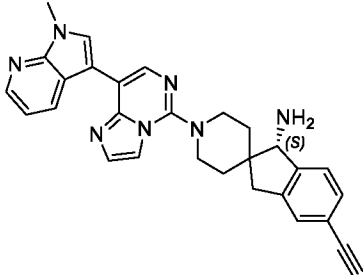
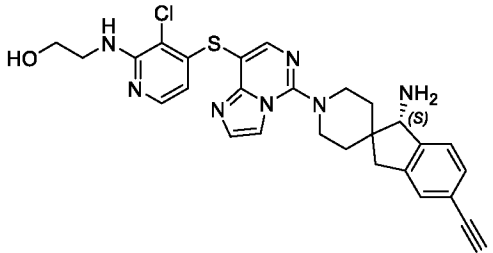
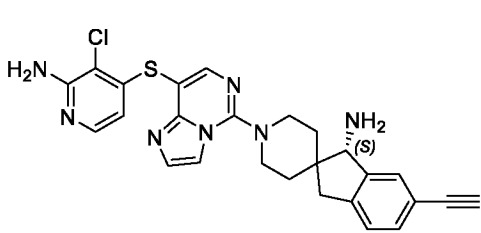
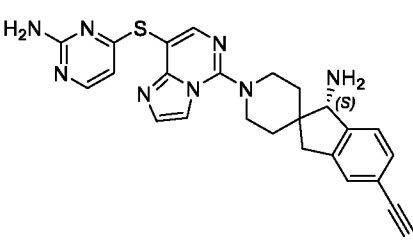
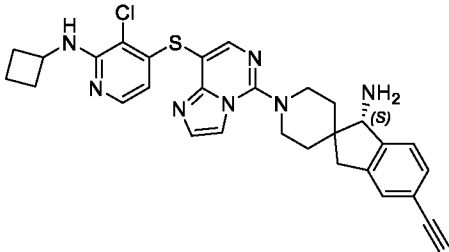
или

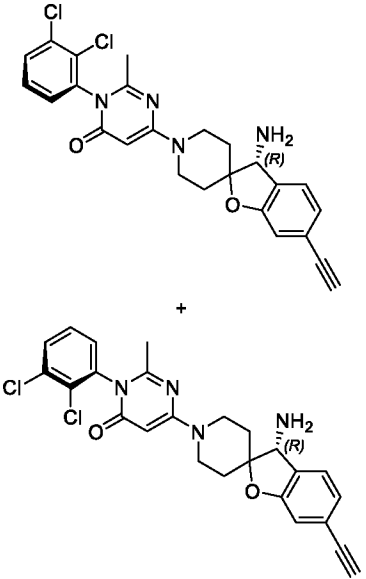
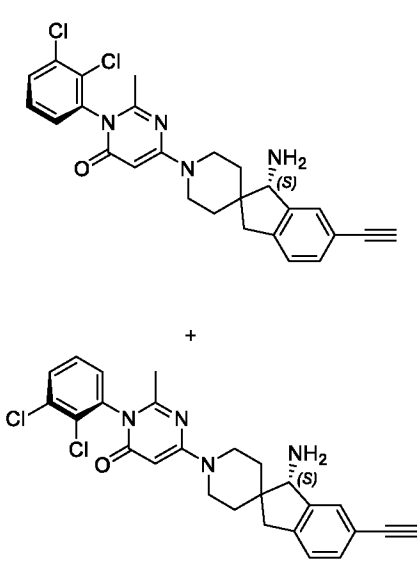
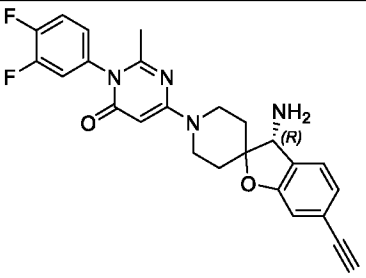
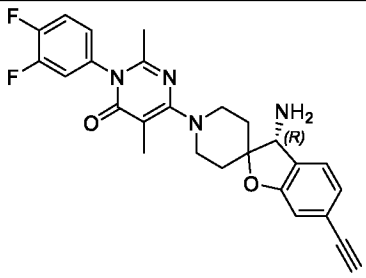
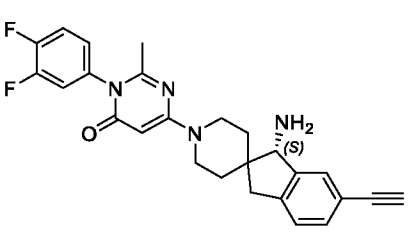
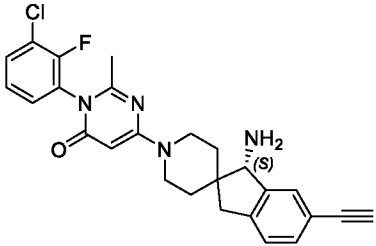
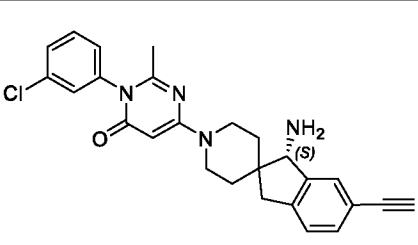
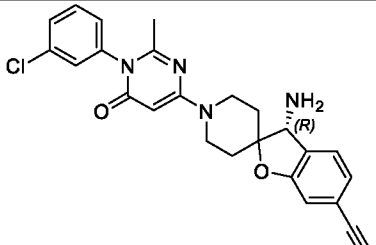
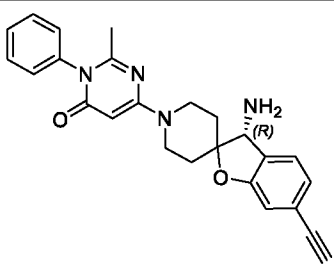
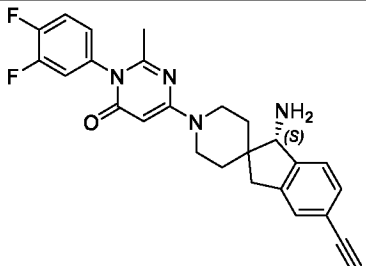
S_{y2} представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила, -O(C_{1-6} алкила) и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH, -(C_{1-6} алкил)-O-(C_{1-6} алкила) и C₃₋₈ циклоалкила; и предпочтительно R₇ и R₈ оба представляют собой водород;
15

или

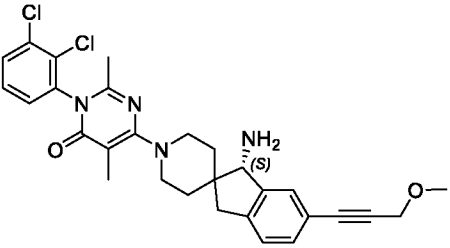
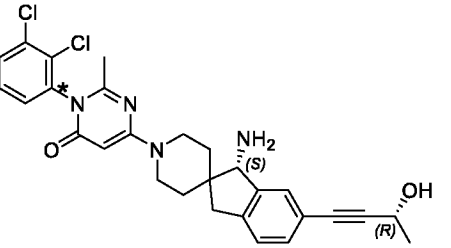
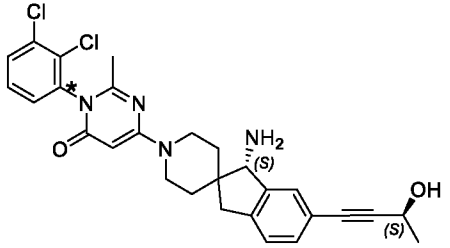
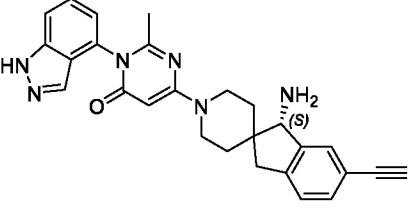
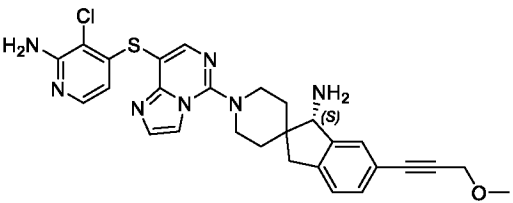
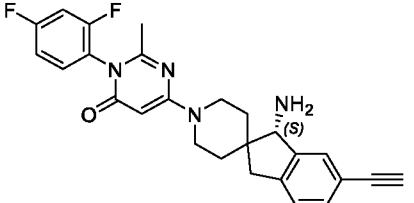
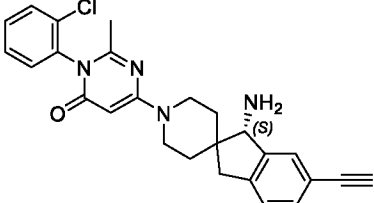
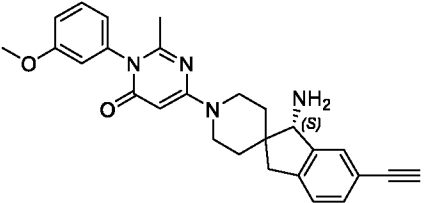
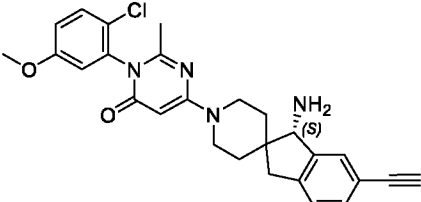
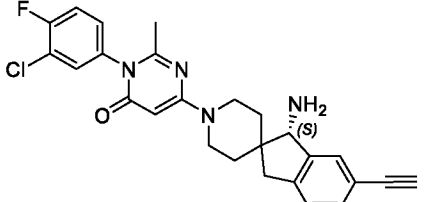
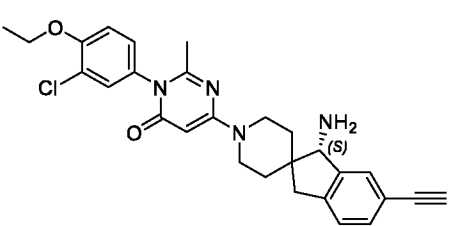
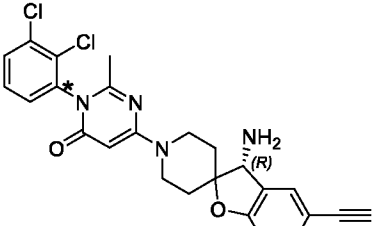
S_{y2} представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C_{1-6} алкила и -NR₇R₈, при этом каждый R₇ и R₈ независимо выбран из водорода, -(C_{1-6} алкил)-OH и -(C_{1-6} алкил)-O-(C_{1-6} алкила); и предпочтительно R₇ и R₈ оба представляют собой водород.
20

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, которое выбрано из:

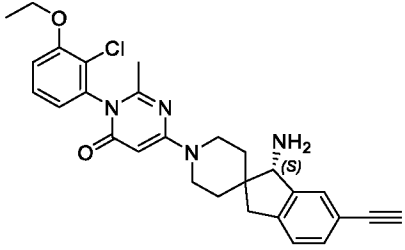
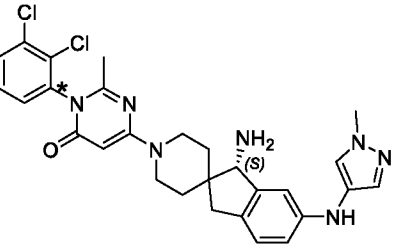
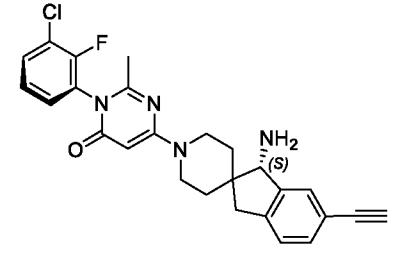
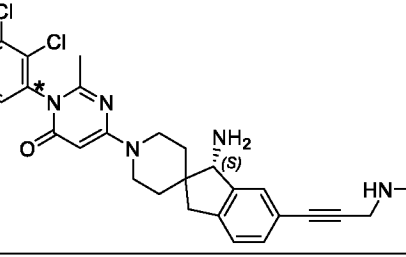
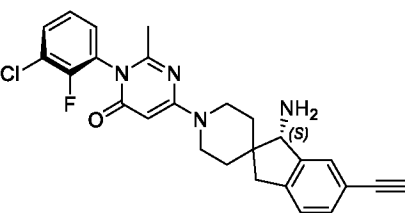
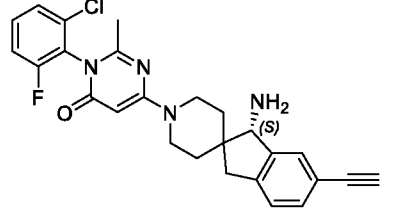
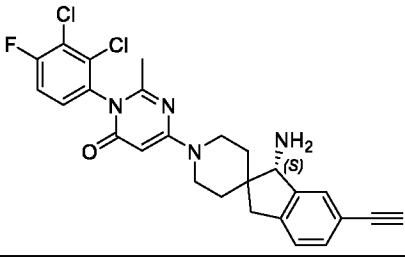
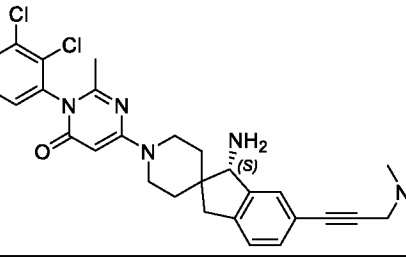
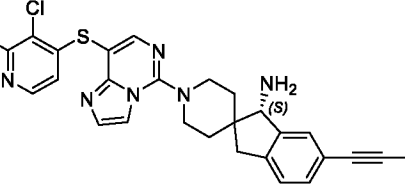
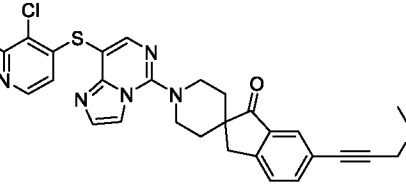
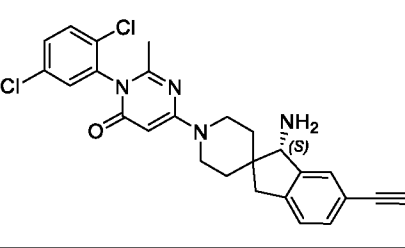
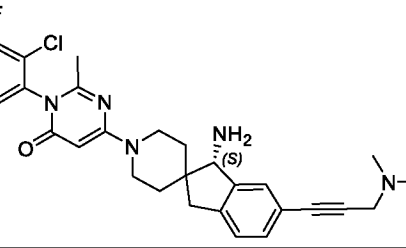
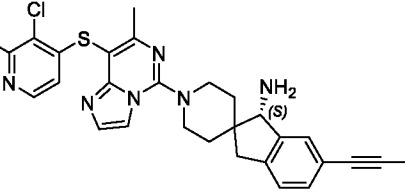
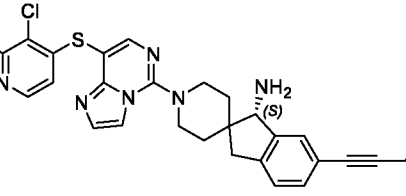
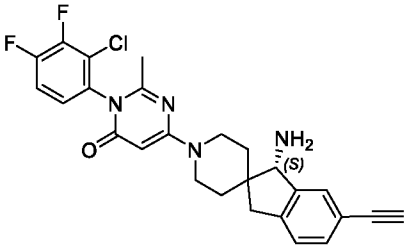
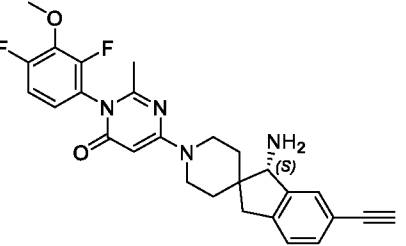
| № | Структурная формула | № | Структурная формула |
|---|---|----|--|
| 1 |  | 2 |  |
| 3 |  | 4 |  |
| 5 |  | 6 |  |
| 7 |  | 8 |  |
| 9 |  | 10 |  |

| | | | |
|--------------------|---|------------------------|---|
| <p>11 и 28</p> |  | <p>12 и 64</p> |  |
| <p>13</p> |  | <p>14</p> |  |
| <p>15</p> |  | <p>16</p> |  |
| <p>17</p> |  | <p>18</p> |  |
| <p>19</p> |  | <p>21</p> |  |

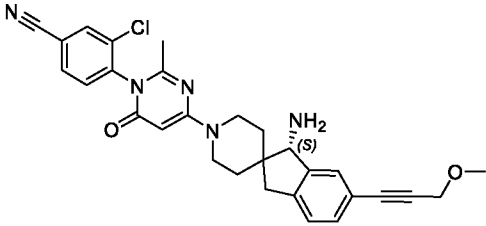
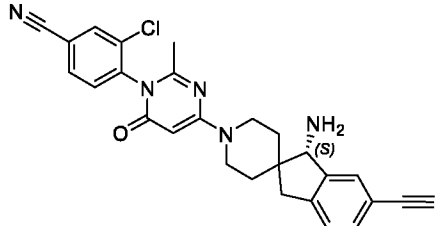
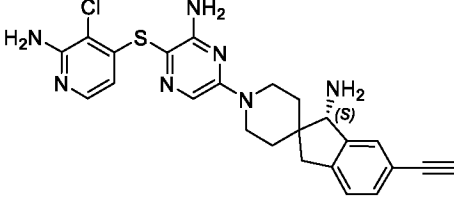
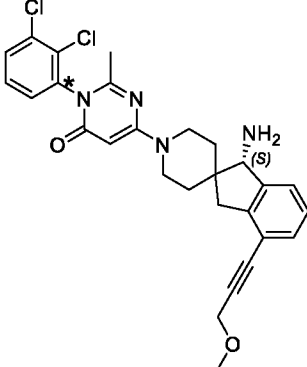
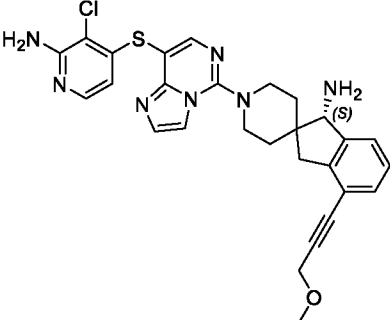
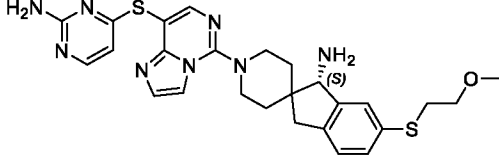
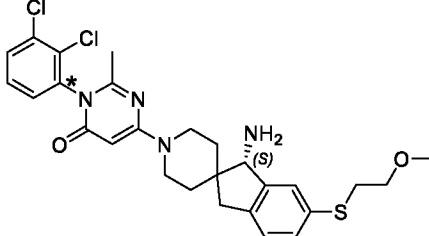
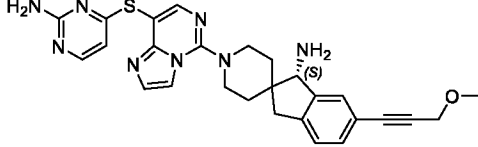
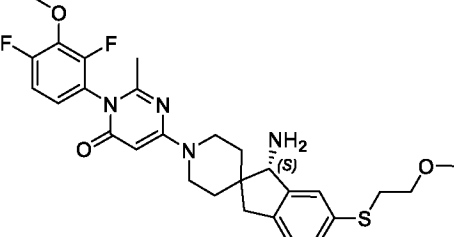
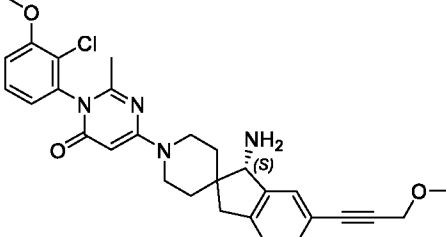
| | | |
|--------------------|----------|-----------|
| <p>20 и 24</p> | | <p>22</p> |
| | <p>+</p> | <p>23</p> |
| <p>25</p> | | <p>26</p> |
| <p>27</p> | | <p>29</p> |
| <p>30</p> | | <p>31</p> |
| <p>32</p> | | <p>33</p> |
| <p>34</p> | | <p>35</p> |

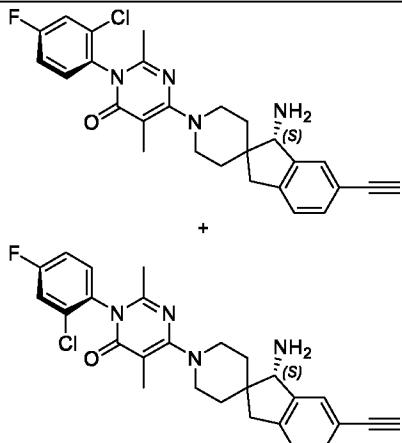
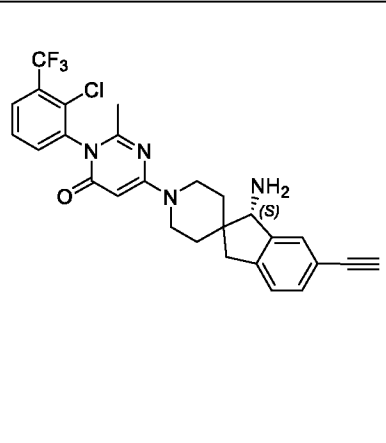
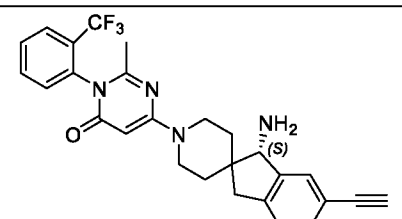
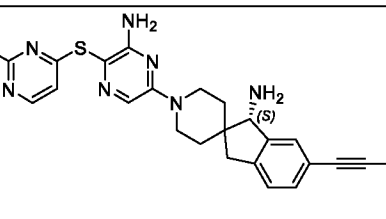
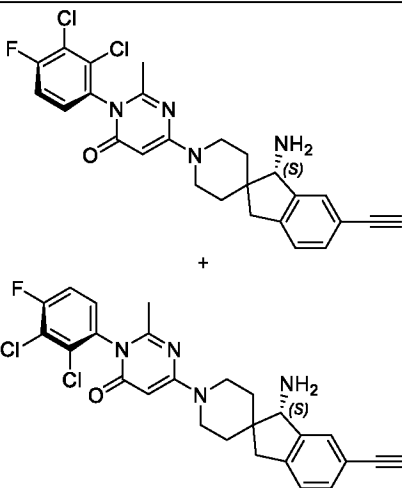
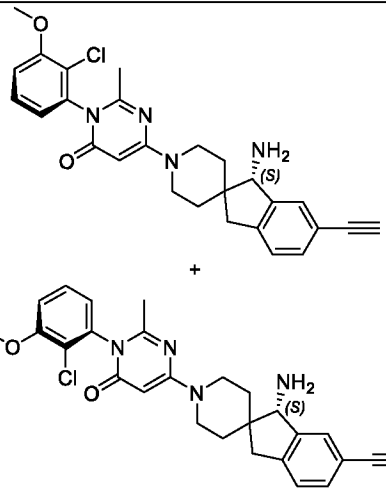
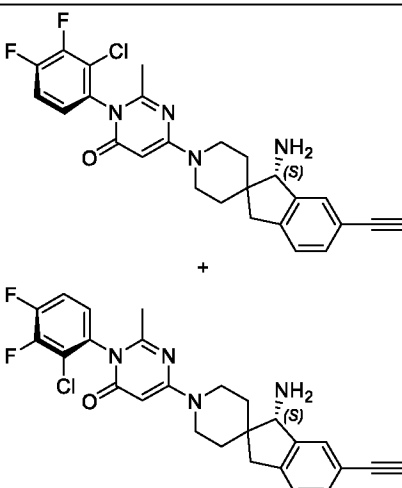
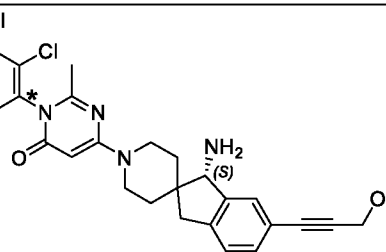
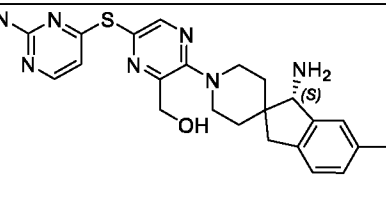
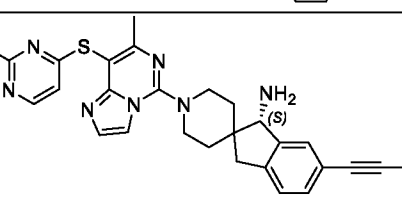
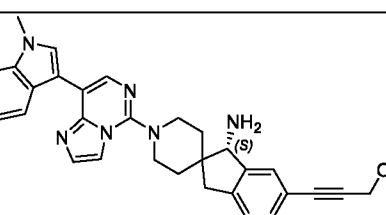
| | | | |
|----|---|----|--|
| 36 |  | 37 |  |
| 38 |  | 39 |  |
| 40 |  | 41 |  |
| 42 |  | 43 |  |
| 44 |  | 45 |  |
| 46 |  | 47 |  |

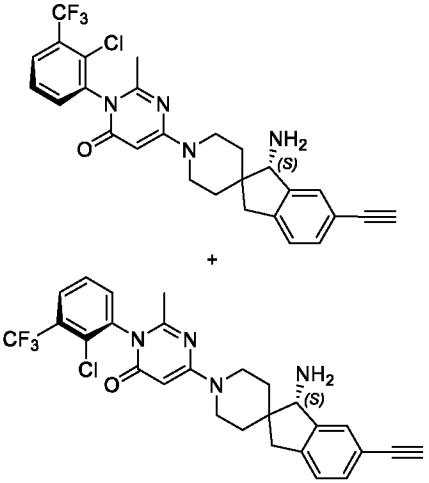
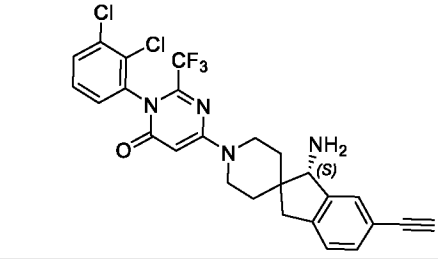
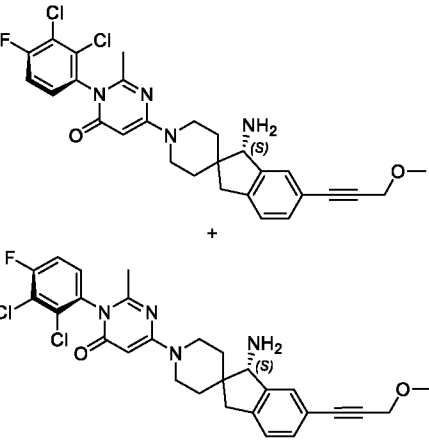
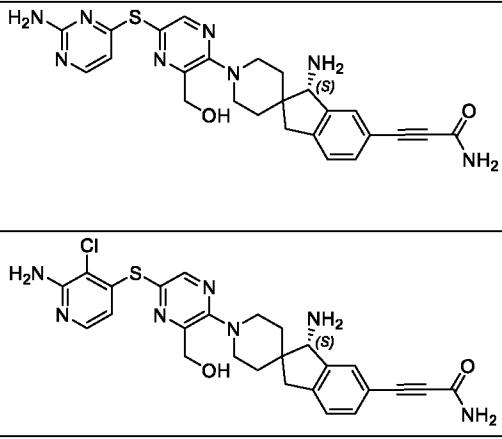
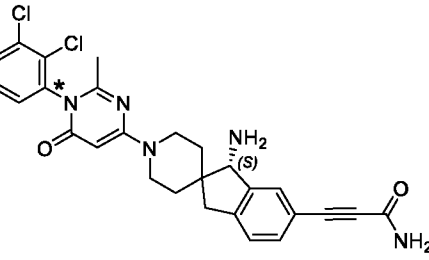
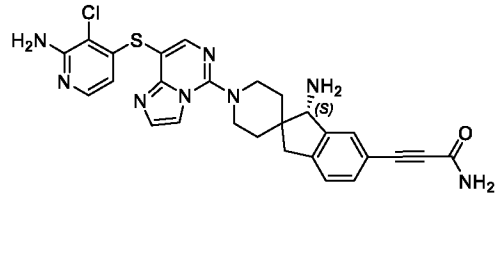
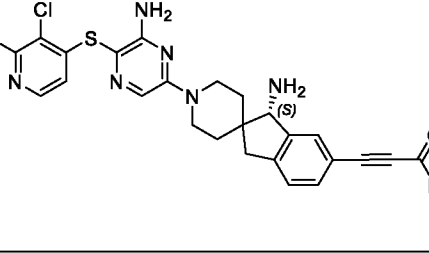
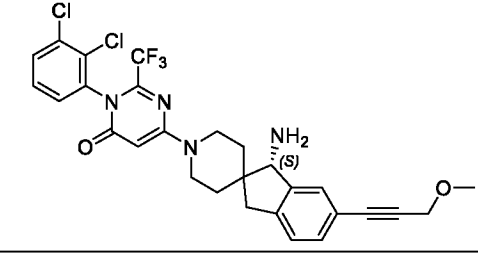
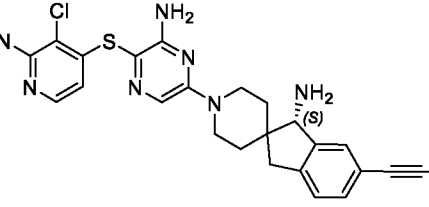
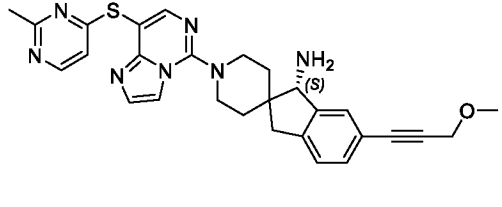
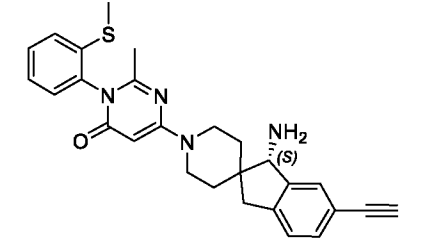
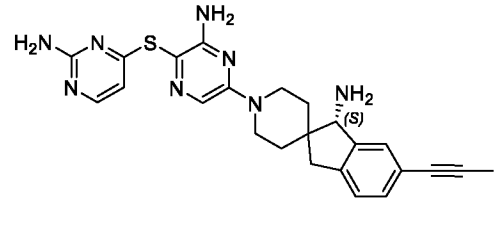
| | | | |
|--------------------|--|------------------------|--|
| <p>48 и 49</p> | | <p>50 и 51</p> | |
| <p>52</p> | | <p>53</p> | |
| <p>54</p> | | <p>55</p> | |
| <p>56 и 57</p> | | <p>58 и 59</p> | |
| <p>60</p> | | <p>61</p> | |

| | | | |
|------------|---|----|--|
| 62 |  | 63 |  |
| 65 и 66 |  | 67 |  |
| |  | 68 |  |
| 69 |  | 70 |  |
| 71 |  | 72 |  |
| 73 |  | 74 |  |
| 75 |  | 76 |  |
| 77 |  | 78 |  |

| | | | |
|---------|--|----|--|
| 79 | | 80 | |
| 81 | | 82 | |
| 83 | | 84 | |
| 85 | | 86 | |
| 87 | | 90 | |
| 88 и 89 | | 91 | |
| | | 92 | |

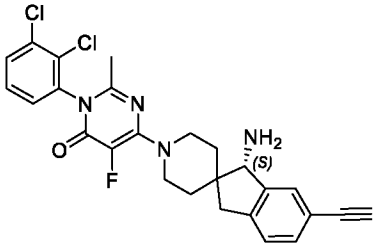
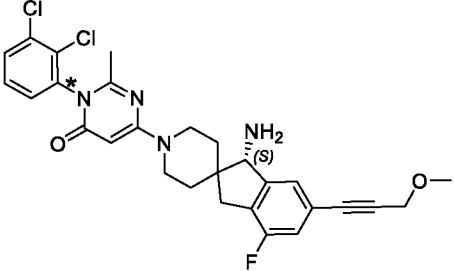
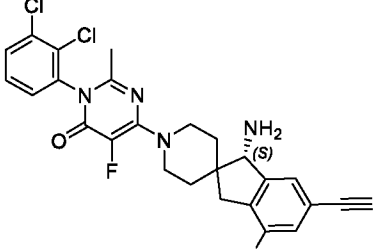
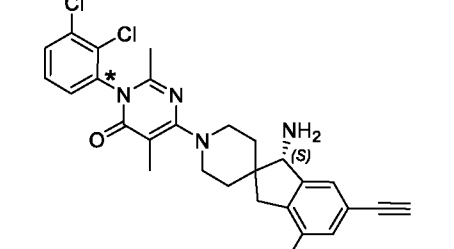
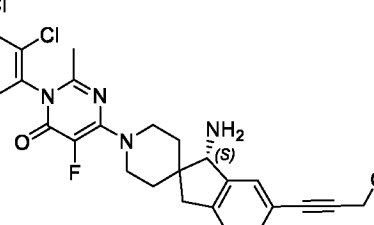
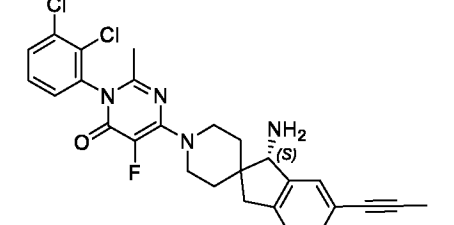
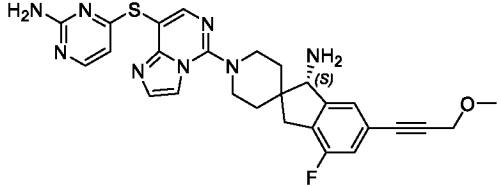
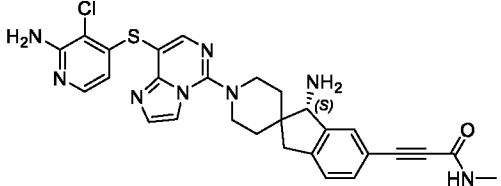
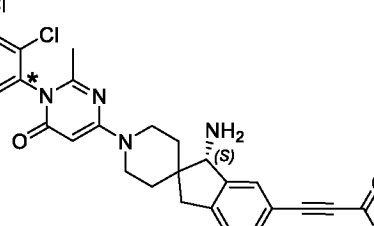
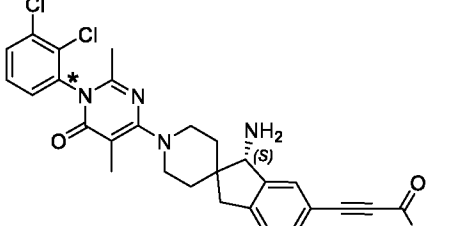
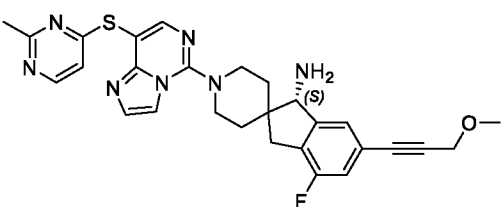
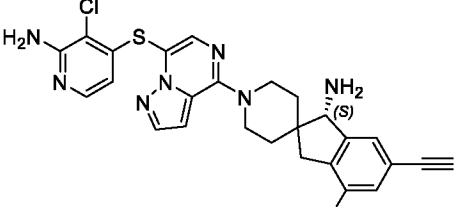
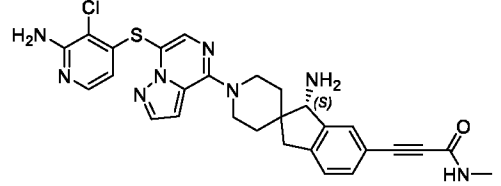
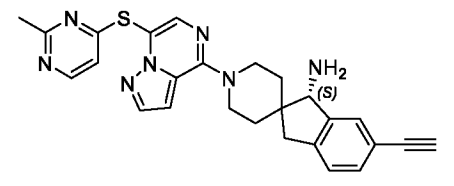
| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 93 |  | 94 |  |
| 95 |  | 96 |  |
| 97 |  | 98 |  |
| 99 |  | 100 |  |
| 101 |  | 104 |  |

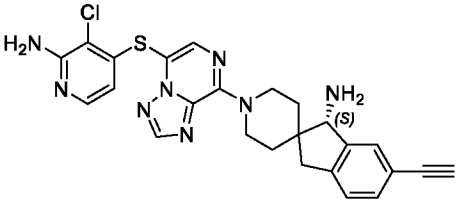
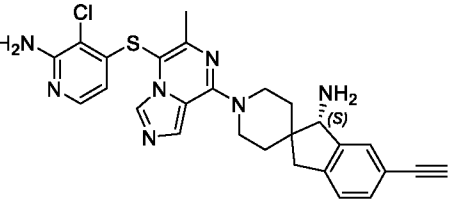
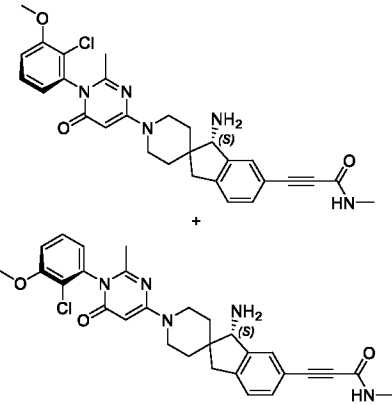
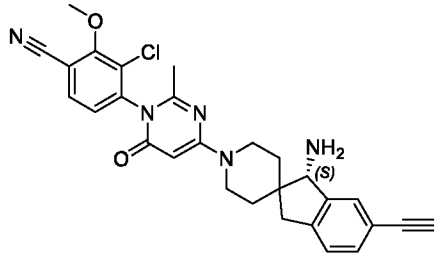
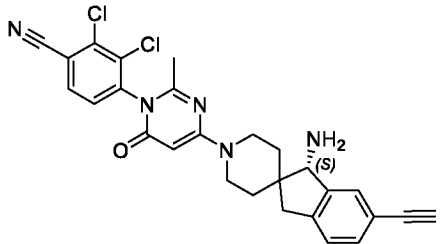
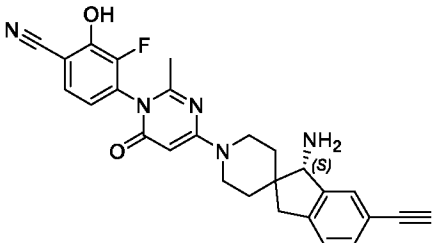
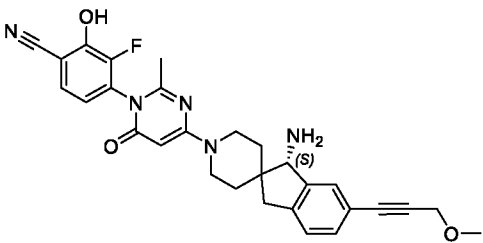
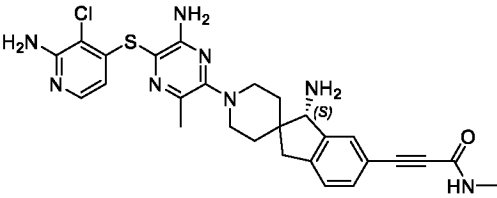
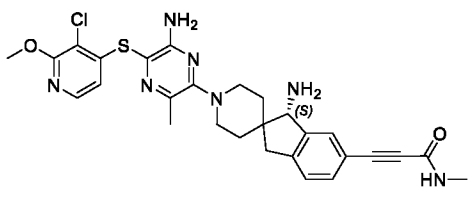
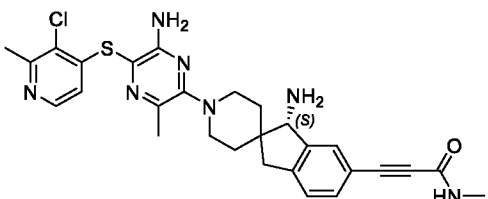
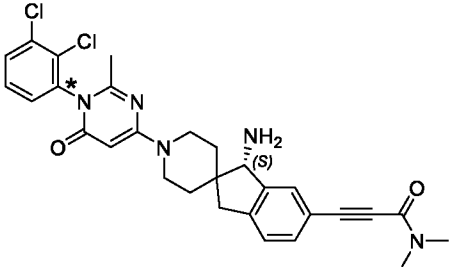
| | | | |
|--------------------------|---|--------------------------|--|
| <p>102 и 103</p> |  | <p>106</p> |  |
| <p>107</p> |  | <p>112</p> |  |
| <p>108 и 109</p> |  | <p>110 и 111</p> |  |
| <p>113 и 114</p> |  | <p>115</p> |  |
| | | <p>116</p> |  |
| <p>117</p> |  | <p>120</p> |  |

| | | | | |
|-----------------|---|-----|--|--|
| 118 и 119 |  | 121 |  | |
| 124 и 125 |  | 122 | 123 |  |
| 127 |  | 126 | 128 |  |
| 129 |  | 130 |  | |
| 131 |  | 132 |  | |
| 133 |  | 134 |  | |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 135 | | 136 | |
| 137 | | 138 | |
| 139 | | 140 | |
| 141 | | 142 | |
| 143 | | 144 | |
| 145 | | 146 | |
| 147 | | 148 | |

| | | | |
|-----------------|--|-----------------|--|
| 149 | | 150 | |
| 151 | | 152 | |
| 153 | | 154 | |
| 155 | | 156 | |
| 157 | | 158 | |
| 159 | | 160 | |
| 161 и 162 | | 163 и 164 | |

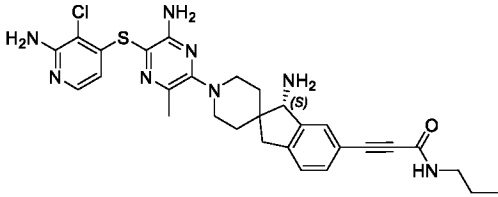
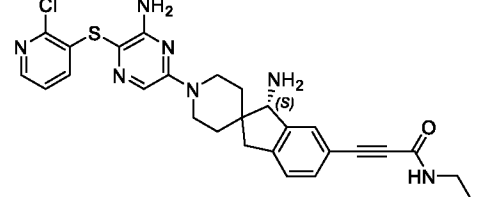
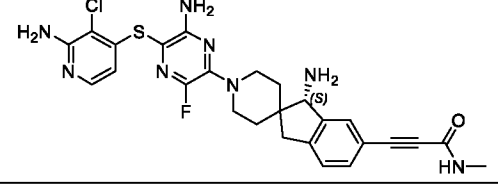
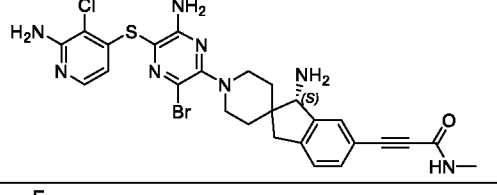
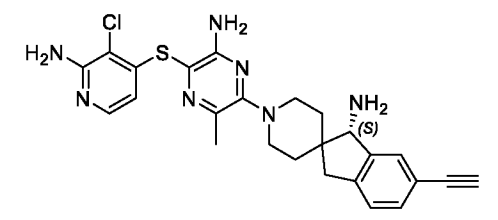
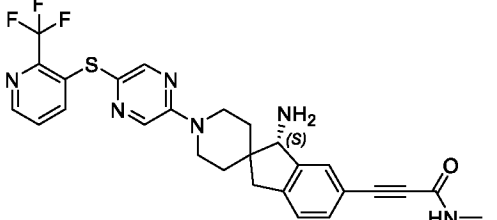
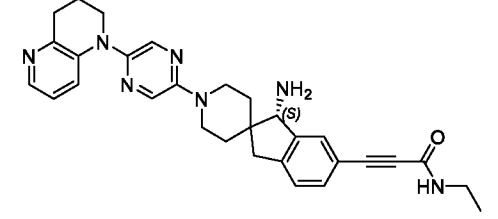
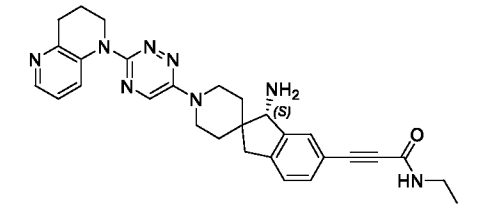
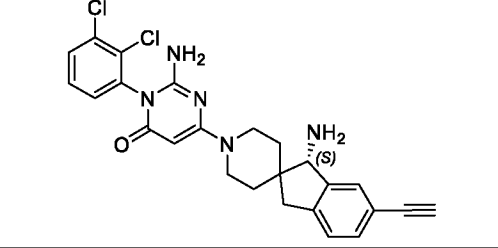
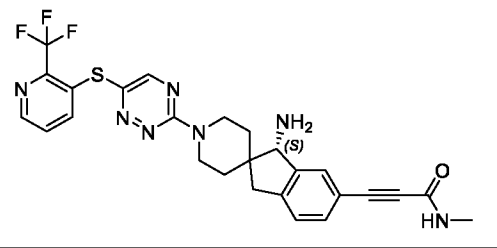
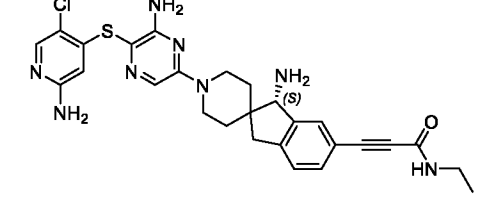
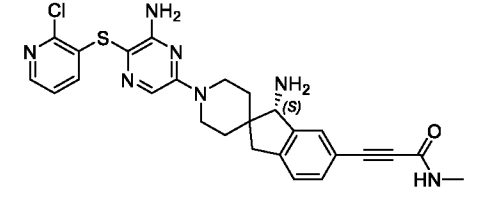
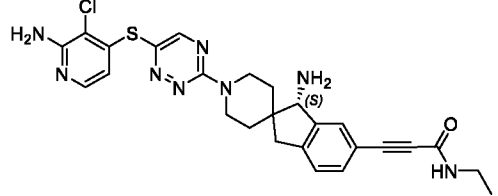
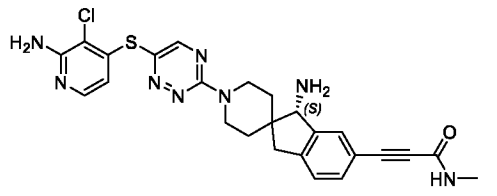
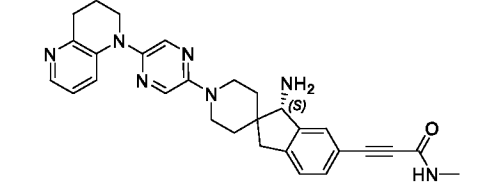
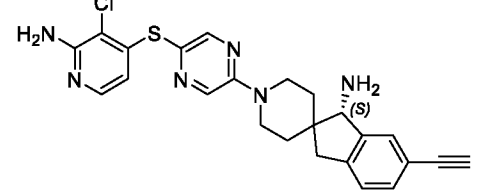
| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 165 |  | 166 |  |
| 167 |  | 168 |  |
| 169 |  | 170 |  |
| 171 |  | 172 |  |
| 173 |  | 174 |  |
| 175 |  | 176 |  |
| 177 |  | 178 |  |

| | | | |
|-----------------|---|-----|--|
| 179 |  | 180 |  |
| 181 и 182 |  | 183 |  |
| | | 184 |  |
| 185 |  | 186 |  |
| 187 |  | 188 |  |
| 189 |  | 194 |  |

| | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| <p>190 и 191</p> | | | <p>192 и 193</p> |
| <p>195</p> | | <p>196</p> | |
| <p>197</p> | | <p>198</p> | |
| <p>199</p> | | <p>200 и 201</p> | |
| <p>202</p> | | | |
| <p>203</p> | | <p>204</p> | |

| | | | |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| 205 | | 206 | |
| 207 и 208 | <p style="text-align: center;">+</p> | 209 и 210 | <p style="text-align: center;">+</p> |
| 211 | | 212 | |
| 213 | | 214 | |
| 215 | | 216 | <p style="text-align: center;">+</p> |
| 217 и 218 | <p style="text-align: center;">+</p> | 220 и 221 | <p style="text-align: center;">+</p> |

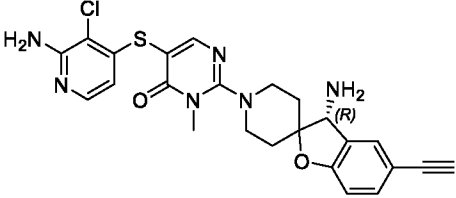
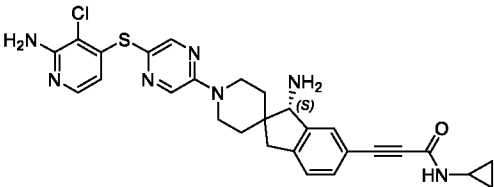
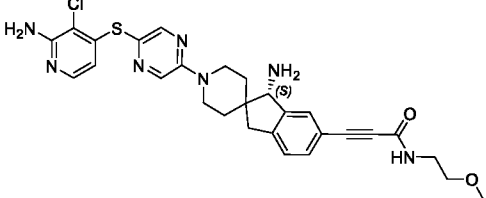
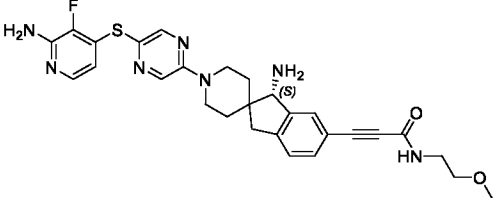
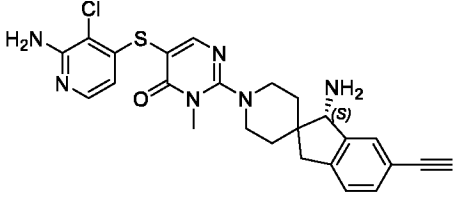
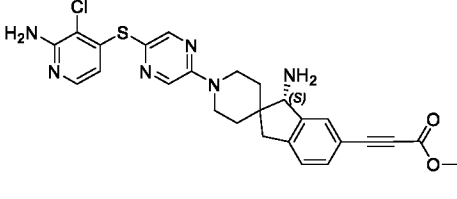
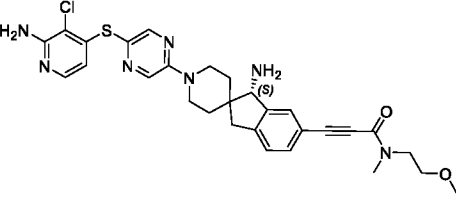
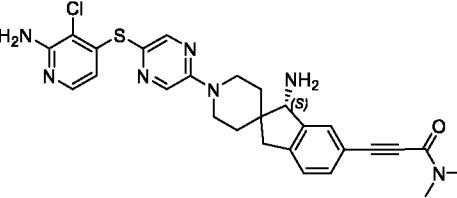
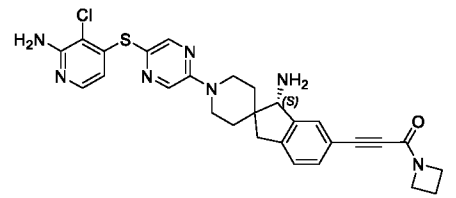
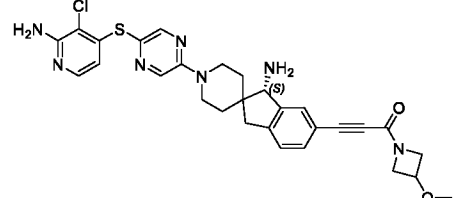
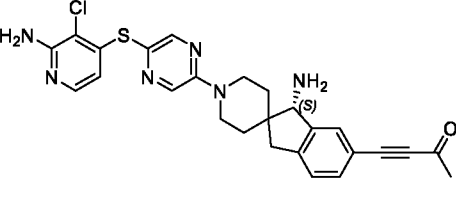
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 219 | | 222 | |
| 223 | | 224 | |
| 225 | | 226 | |
| 227 | | 228 | |
| 229 | | 230 | |
| 231 | | 232 | |
| 233 | | 234 | |
| 235 | | 236 | |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 237 |  | 238 |  |
| 239 |  | 240 |  |
| 241 |  | 242 |  |
| 243 |  | 244 |  |
| 245 |  | 246 |  |
| 247 |  | 248 |  |
| 249 |  | 250 |  |
| 251 |  | 252 |  |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 253 | | 254 | |
| 255 | | 256 | |
| 257 | | 258 | |
| 259 | | 260 | |
| 261 | | 262 | |
| 263 | | 264 | |
| 265 | | 266 | |

| | | | |
|--------------------------|--|------------|--|
| <p>267 и 268</p> | | <p>269</p> | |
| | | <p>270</p> | |
| <p>271</p> | | <p>272</p> | |
| <p>273</p> | | <p>274</p> | |
| <p>275</p> | | <p>276</p> | |
| <p>277</p> | | <p>278</p> | |
| <p>279</p> | | <p>280</p> | |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 281 | | 282 | |
| 283 | | 284 | |
| 285 | | 286 | |
| 287 | | 288 | |
| 289 | | 290 | |
| 291 | | 292 | |
| 293 | | 294 | |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 295 |  | 296 |  |
| 297 |  | 298 |  |
| 299 |  | 300 |  |
| 301 |  | 302 |  |
| 303 |  | 304 |  |
| 305 |  | | |

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из пп. 1-20 и необязательно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

22. Способ ингибирования активности SHP2 *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение SHP2 в контакт с эффективным количеством соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-20.

23. Применение соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-20 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2, и предпочтительно для лечения или предотвращения рака, синдрома Нунан и синдрома LEOPARD, где рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лейкоз, лимфому и миелому; и рак более предпочтительно выбран из рака молочной железы, меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака головы и шеи (такого как плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рака печени, рака почки, рака яичника, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака эндометрия, карциномы щитовидной железы, саркомы, карциномы надпочечника, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), ювенильного острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (В-ОЛЛ), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), крупноклеточной В-клеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелодиспластического синдрома и миеломы (такой как множественная миелома).

24. Способ лечения или предотвращения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой заболевание, опосредованное SHP2 или опосредованное по меньшей мере отчасти SHP2, и заболевание предпочтительно представляет собой рак, синдром Нунан и синдром LEOPARD, где рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное новообразование, включая лейкоз, лимфому и миелому; и рак более предпочтительно выбран из рака молочной железы, меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака головы и шеи (такого как плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рака печени, рака

почки, рака яичника, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака эндометрия, карциномы щитовидной железы, саркомы, карциномы надпочечника, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), ювенильного острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (В-ОЛЛ), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), крупноклеточной В-клеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелодиспластического синдрома и миеломы (такой как множественная миелома).

25. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-20 для применения в качестве лекарственного средства.

26. Соединение и/или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-20 для применения для лечения или предотвращения заболевания, опосредованного SHP2 или опосредованного по меньшей мере отчасти SHP2, и предпочтительно для применения для лечения или предотвращения рака, синдрома Нунан и синдрома LEOPARD, где рак предпочтительно представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное образование, включая лейкоз, лимфому и миелому; и рак более предпочтительно выбран из рака молочной железы, меланомы, глиобластомы, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака головы и шеи (такого как плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рака печени, рака почки, рака яичника, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака эндометрия, карциномы щитовидной железы, саркомы, карциномы надпочечника, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), ювенильного острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (В-ОЛЛ), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), крупноклеточной В-клеточной лимфомы (LBCL), В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, миелодиспластического синдрома и миеломы (такой как множественная миелома).

27. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-20 и по меньшей мере один

дополнительный терапевтический агент, где дополнительный терапевтический агент предпочтительно выбран из: антинеопластического активного агента, противовоспалительного агента или иммуномодулятора, при этом антинеопластический активный агент включает химиотерапевтический агент, ингибитор или агонист иммунных контрольных точек и терапевтический агент нацеленного действия.