

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392676 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.23

(22) Дата подачи заявки
2022.03.24

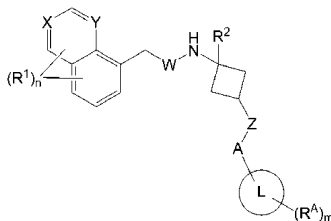
(51) Int. Cl. C07D 217/22 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ЗАМЕЩЕННОГО ЦИКЛОБУТИЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/166,289
(32) 2021.03.26
(33) US
(86) PCT/IB2022/052720
(87) WO 2022/201097 2022.09.29
(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Лю Дунлэй, Папийон Жюльен,
Пойкерт Штефан, Пауэрс Джеймс Дж.
(US)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены соединения и фармацевтические композиции, применимые для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных рецептором TRPV1. В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения глазных заболеваний или нарушений путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.



A1

202392676

202392676

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579314EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ЗАМЕЩЕННОГО ЦИКЛОБУТИЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям 1,3-замещенного циклобутила и фармацевтическим композициям и способам их применения для противодействия активности TRPV1, а также в лечении глазных заболеваний или нарушений (например, нарушение на поверхности глаза), таких как заболевание сухого глаза.

Предпосылки изобретения

Катионный канал переменного рецепторного потенциала, подсемейство V, представитель 1 (TRPV1), также известный как капсаициновый рецептор и ванилоидный рецептор 1 (VR1), представляет собой ионный канал, принадлежащий семейству каналов переходного рецепторного потенциала (TRP). TRPV1 представляет собой неселективный катионный канал, который может активироваться воздействием тепла, протонов и ванилоидных соединений (например, капсаицина). Активация TRPV1 приводит к высвобождению нейротрансмиттеров и вызывает боль и воспаление. Антагонисты TRPV1, которые могут облегчить воспаление и боль, обусловленные активацией TRPV1, делятся на две основные категории: те, что ингибируют активацию как капсаицином, так и протонами, и те, что ингибируют активацию капсаицином, но не протонами. Известно несколько таких антагонистов TRPV1, как описано Roberts и Connor (2006, Recent Patents on CNS Drug Discovery 1:65-76). Как рассмотрено в данном документе, антагонисты TRPV1 могут эффективно уменьшать боль в глазах и уменьшать симптомы сухости глаз, не вызывая анестезирующего эффекта на поверхности глаза.

Роль TRPV1 хорошо известна в моделях боли. TRPV1 также вовлечен в другие заболевания, где симптомы потенциально полностью или частично обусловлены гиперчувствительностью или гиперактивностью нейронов, из-за его роли в передаче сенсорных сигналов в периферических нервах. К таким заболеваниям относятся астма, ринит, кашель, гиперактивный мочевой пузырь, рефлюксный эзофагит, синдром раздраженного кишечника и мигрень. TRPV1, как предполагается, играет роль в афферентной сенсорной петле кашлевого рефлекса и повышенной чувствительности к кашлю, наблюдаемой при заболевании (Grace, Dubuis, Birrell, Belvisi (2012), TRP Channel Antagonists as Potential Antitussives, Lung 190: 11-15, и Gu and Lee (2011), Airway irritation and cough evoked by acid: from human to ion channel, Current Opinion in Pharmacology 11: 238-247). TRPV1 вовлечен в воспалительных реакциях, возникающих при синдроме сухого глаза (Pan, Wang, Yang, Zhang & Reinach (2010), TRPV1 Activation is Required for Hypertonicity Stimulated Inflammatory Cytokine Release in Human Corneal Epithelial Cells, Manuscript IOVS, 10-5801). TRPV1 также, как предполагается, играет роль в метаболических заболеваниях, таких как диабет и ожирение (Mottet A L & Ahern G P (2008) FEBS Letters 582, 2257-2262; Suri & Szallasi A (2007), The emerging role of TRPV1 in

diabetes and obesity, Trends in Pharm Sci, Rasavi et al (2006) Cell 127, 1123-1135.

Поверхность глаза, в частности роговица, обильно иннервирована чувствительными нервами. Активность роговичных нервов может быть модифицирована воспалением, обусловленным рядом факторов, таких как осмотический стресс и повреждение тканей, а также поражения нервов поверхности глаза. Симптомы на поверхности глаза представляют собой систему «тревожной сигнализации», указывающую на дисбаланс гомеостаза на поверхности глаза, приводящий к хронической боли на поверхности глаза вследствие непрерывного действия раздражителей, обуславливающих стресс и повышенную чувствительность поверхности глаза.

У пациентов, страдающих от боли на поверхности глаза, в частности хронической боли на поверхности глаза, наблюдается значительное снижение качества жизни. В исследованиях полезности, проведенных на настоящий момент, была установлена связь бремени сильной хронической боли на поверхности глаза со стенокардией от умеренной до тяжелой, диализом или инвалидизирующим переломом шейки бедра. Также было установлено, что сильная хроническая боль на поверхности глаза ассоциирована с депрессией и суицидальными мыслями. У многих пациентов боль на поверхности глаза остается неустранимой, несмотря на лечение первопричинного патологического состояния (например, недавней травмы или хирургической операции, инфекции или воспаления). Более того, средства для лечения, которые применяют для кратковременного контроля глазной боли (например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, стероиды), не могут применяться для долговременной терапии. Таким образом, существует назревшая и неудовлетворенная потребность в безопасных, эффективных средствах для лечения боли на поверхности глаза, в частности хронической боли на поверхности глаза, в случае, если нет других вариантов улучшения качества жизни пациентов или дополнения существующих средств для лечения.

Другие подходы к лечению глазной боли, такие как локальное местное применение анестетиков на глазах, NSAID или топических кортикостероидов, являются нежелательными по причине побочных эффектов при длительном применении. Глазная боль проявляется при ряде состояний, включая заболевание сухого глаза, синдром Шегрена, дисфункцию слезных желез из-за аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Шегрена или системная красная волчанка, трансплантацию органов, например, болезнь «трансплантат против хозяина», или просто в результате старения, формы нейропатии роговицы (включая формы LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), формы дистрофии роговицы (включая рецидивирующие формы дистрофии роговицы), дистрофию эпителиальной базальной мембраны, формы эрозии или истирание роговицы (включая рецидивирующие формы эрозии или истирание роговицы), заболевания поверхности глаза, блефарит, мейбомит, дисфункцию мейбомиевых желез, глаукому, конъюнктивохалазис, кератопатию, инфекцию роговицы и т. д. У таких пациентов существует необходимость в более эффективных методах лечения боли в глазах.

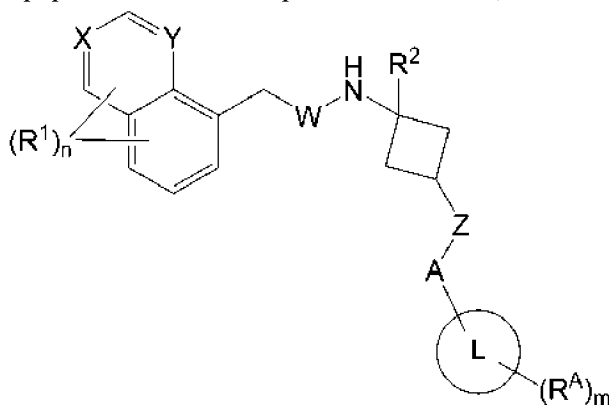
Настоящее изобретение предусматривает соединения для лечения или облегчения

боли в целом и боли на поверхности глаза в частности.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям, эффективным в качестве антагонистов TRPV1, их фармацевтически приемлемым солям, их композициям и способам их применения в терапии состояний и для целей, подробно описанных в данном документе.

В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

W представляет собой C(=O) или отсутствует;

X представляет собой N или N-оксид;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A представляет собой CH_2 или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_6 - C_{10} арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкила, SF_5 , C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_p-NR^3R^4$ и $-C(=O)-O-(C_1-C_6$ алкил),

где каждый C_3 - C_6 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1} ;

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и C_1 - C_6 галогеналкила;

R^1 в каждом случае независимо выбран из гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила и NR^3R^4 ,

где каждый C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR^3R^4 и $-C(=O)-OH$;

R^2 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из $-SO_2R^5$, водорода, $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкила)

и C₁-C₆алкила;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из NH₂ и C₁-C₆алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p равняется 0, 1 или 2.

Во втором аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В третьем аспекте предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения глазного заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где глазное заболевание или нарушение опосредовано TRPV1.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения нарушения на поверхности глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы) у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения гиперемии глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы).

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении гиперемии глаза.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения на поверхности глаза.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения глазного заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении глазного заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1.

В дополнительном аспекте предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных(дополнительных) терапевтическое(терапевтических) средство(средств).

Подробное описание изобретения

Соединения, раскрытые в данном документе, являются эффективными в качестве антагонистов TRPV1. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что раскрытые соединения способны обеспечивать лечение нарушений, ассоциированных с TRPV1, включая лечение боли или дискомфорта, ассоциированных с такими расстройствами. В конкретных примерах боль представляет собой боль на поверхности глаза, в частности, индуцированную боль роговицы или поверхности глаза и хроническую боль на поверхности глаза.

Определения

Если не указано иное, термины «соединения по настоящему изобретению», «соединения по настоящему изобретению» или «соединение по настоящему изобретению» относятся к соединениям формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (I-i), (I-ii), иллюстративным соединениям, их солям, в частности их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, а также всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно меченым соединениям (включая замещения дейтерием), а также фрагментам, образованным естественным путем.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁-C₁₀алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. В целом, для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная группа представляет собой точку присоединения радикала, например, «алкиларил» означает одновалентный радикал формулы алкил-арил-, тогда как «арилалкил» означает одновалентный радикал формулы арил-алкил-.

Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, традиционные определения терминов имеют преимущественную силу, и

традиционные значения валентности устойчивых атомов подразумеваются и обеспечиваются во всех формулах и группах. Форма единственного числа относится к одному или нескольким (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам формы. Например, «элемент» означает один элемент или несколько элементов.

Термин «и/или» означает либо «и», либо «или», если не указано иное.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеют один или несколько подходящих заместителей, причем заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому в ариле посредством связи или путем конденсирования с арилом, когда они имеют два или более общих атома.

Используемый в данном документе термин «С₁-С₆алкил» относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до шести атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термины «С₁-С₃алкил» и «С₁-С₅алкил» следует истолковывать соответственно. Примеры С₁-С₆алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил, 1-метилпропил (*втор*-бутил), 2-метилпропил (изобутил), 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил), *n*-пентил и *n*-гексил.

Используемый в данном документе термин «С₁-С₆алкоксил» означает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой С₁-С₆алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры С₁-С₆алкоксила включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, пентокси и гексокси.

Используемый в данном документе термин «С₁-С₆галогеналкил» означает С₁-С₆алкильный радикал, определенный выше, замещенный одним или несколькими радикалами, представляющими собой атом галогена, определенными в данном документе. Примеры С₁-С₆галогеналкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 1,1-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторпропил, 3,3-дифторпропил и 1-фторметил-2-фторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

Используемый в данном документе термин «С₁-С₆галогеналкоксил» означает С₁-С₆алкоксильную группу, определенную в данном документе, замещенную одним или несколькими радикалами, представляющими собой атом галогена. Примеры С₁-С₆галогеналкоксильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, фторметокси, трихлорметокси, 1,1-дифторэтоксиды, 2,2-дифторэтоксиды, 2,2,2-трифторэтоксиды, 1-фторметил-2-фторэтоксиды, пентафторэтоксиды, 2-фторпропокси, 3,3-дифторпропокси и 3-дибромпропокси. Предпочтительно один или несколько радикалов, представляющих собой атом галогена, в составе С₁-С₆галогеналкоксила представляют собой фтор. Предпочтительно С₁-С₆галогеналкоксил выбран из трифторметокси, дифторметокси, фторметокси, 1,1-дифторэтоксиды, 2,2-дифторэтоксиды, 2,2,2-трифторэтоксиды,

1-фторметил-2-фторэтокси и пентафторэтокси.

Термин «галоген» или «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» означает моноциклическое или полициклическое насыщенное или частично ненасыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода, где нет делокализованных π -электронов (ароматичности), общих для атомов углерода кольца. Термин «C₃-C₆циклоалкил» следует истолковывать соответствующим образом. Термин полициклический охватывает мостиковый (например, нонборнан), сочлененный (например, декалин) и спироциклический циклоалкил. Предпочтительно циклоалкил, например, C₃-C₆циклоалкил, представляет собой моноциклическую или мостиковую углеводородную группу, состоящую из 3-6 атомов углерода.

Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, бицикло[1.1.1]пентанил и их производные.

Примеры C₃-C₆циклоалкила включают без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

«Гетероциклил» означает насыщенное или частично насыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы (O, N и S), и в котором нет делокализованных π -электронов (ароматичности), общих для атомов углерода кольца или гетероатомов. Термин «4-6-членный гетероциклил» следует истолковывать соответствующим образом. Гетероциклильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Гетероциклил может быть связан посредством атома углерода или гетероатома. Термин «полициклический» охватывает мостиковый, конденсированный и спироциклический гетероциклил.

Примеры гетероциклильных колец включают без ограничения оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, изоксазолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинила S-оксид, тиоморфолинила S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, дигидроизоксазолинил, пирролинил, пиразолинил, оксазепинил, дитиоланил, гомотропанил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил), оксаспирогептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил) и т. п.

Примеры 4-6-членного гетероциклила включают без ограничения азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, пиперидинил, пиперазинил, дигидроизоксазолинил, тетрагидропиранил, морфолинил, дигидропиранил (например, 3,6-дигидро-2H-пиранил) и оксаспирогептанил (например, 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил).

Используемый в данном документе термин «арил», если он используется в данном документе, означает моноциклические, бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца. Примеры арила включают без ограничения фенил, нафтил (например, нафт-1-ил, нафт-2-ил), антрил (например, антр-1-ил, антр-9-ил), фенантрил (например, фенантр-1-ил, фенантр-9-ил) и т. п. Также подразумевается, что арил включает моноциклические, бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца, замещенные карбоциклическими ароматическими кольцами. Иллюстративными примерами являются бифенил (например, бифенил-2-ил, бифенил-3-ил, бифенил-4-ил), фенилнафтил (например, 1-фенилнафт-2-ил, 2-фенилнафт-1-ил) и т. п. Также подразумевается, что арил включает частично насыщенные бициклические или полициклические карбоциклические кольца с по меньшей мере одним ненасыщенным фрагментом (например, бензо-фрагментом). Иллюстративными примерами являются инданил (например, индан-1-ил, индан-5-ил), инденил (например, инден-1-ил, инден-5-ил), 1,2,3,4-тетрагидронафтил (например, 1,2,3,4-тетрагидронафт-1-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафт-6-ил), 1,2-дигидронафтил (например, 1,2-дигидронафт-1-ил, 1,2-дигидронафт-4-ил, 1,2-дигидронафт-6-ил), флуоренил (например, флуорен-1-ил, флуорен-4-ил, флуорен-9-ил) и т. п. Также подразумевается, что арил включает частично насыщенные бициклические или полициклические карбоциклические ароматические кольца, содержащие один или два мостика. Иллюстративными примерами являются бензонорборнил (например, бензонорборн-3-ил, бензонорборн-6-ил), 1,4-этан-1,2,3,4-тетрагидронафтил (например, 1,4-этан-1,2,3,4-тетрагидронафт-2-ил, 1,4-этан-1,2,3,4-тетрагидронафт-10-ил) и т. п. Термин «C₆-C₁₀арил» следует понимать соответственно.

Примеры арила включают без ограничения инденил, (например, инден-1-ил, инден-5-ил) фенил (C₆H₅), нафтил (C₁₀H₇) (например, нафт-1-ил, нафт-2-ил), инданил (например, индан-1-ил, индан-5-ил) и тетрагидронафталинил (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил). Термин C₆-C₁₀арил следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C₆-C₁₀арила включают моноциклическое или бициклическое карбоциклическое ароматическое кольцо.

Примеры C₆-C₁₀арила включают без ограничения фенил и нафтил. В одном варианте осуществления C₆-C₁₀арил представляет собой фенил.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин «гетероарил» включают моноциклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются пирролил, фуранил, тиенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, изооксазолил, триазолил (например, 1,2,4-триазолил), оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, пиранил, пиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил,

тиадиазинил, азепинил, азецинил и т. п.

Подразумевается, что гетероарил также включает бициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, индазол, бензопиранил, бензимидазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензоксазинил, бензотриазол, нафтиридинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, хиनाзолинил, циннолинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, оксазолопиридинил, изооксазолопиридинил, пирролопиридинил, фуропиридинил, тиенопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пиразолотриазинил, тиазолопиридинил, тиазолопиримидинил, имдазотиазол, триазолопиридинил, триазолопиримидинил и т. п.

Подразумевается, что гетероарил также включает полициклические гетероциклические ароматические кольца, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются карбазол, феноксазинил, феназинил, акридинил, фенотиазинил, карболилин, фенантролинил и т. п.

Гетероарильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Гетероарильное кольцо может быть связано посредством атома углерода или гетероатома.

Термин «5-10 членный гетероарил» следует истолковывать соответствующим образом.

Примеры 5-10-членного гетероарила включают без ограничения индолил, имидазопиридинил, изохинолинил, бензоксазолонил, пиридинил, пиримидинил, пиридинонил, бензотриазол, пиридазинил, пиразолотриазинил, индазол, бензимидазол, хинолинил, триазол (например, 1,2,4-триазол), пиразол, тиазол, оксазол, изооксазол, пирролил, оксадиазол, (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), имидазол, пирролопиридинил, тетрагидроиндазол, хиноксалинил, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиразинил, оксазолопиридинил, пиразолопиримидинил, бензоксазол, индолинил, изооксазолопиридинил, дигидропиридооксазинил, тетразол.

Подразумевается, что термин «частично насыщенный гетероцикл» включает частично насыщенные моноциклические, бициклические или полициклические гетероциклы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы (O, N и S). Иллюстративными примерами являются имидазолинил, индолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, дигидробензопиранил, дигидропиридооксазинил, дигидробензодиоксинил (например, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил), бензодиоксол (например, бензо[d][1,3]диоксол), дигидробензоксазинил (например, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин),

тетрагидроиндазолил, тетрагидробензимидазолил, тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохиноксалинил и т. п.

Термин «6-10-членный частично насыщенный гетероцикл» следует истолковывать соответствующим образом.

Примеры 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла включают без ограничения индолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, дигидробензопиранил, дигидропиридооксазинил, дигидробензодиоксинил (например, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил), бензодиоксолил (например, бензо[d][1,3]диоксол), дигидробензооксазинил (например, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин), тетрагидроиндазолил, тетрагидробензимидазолил, тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тетрагидрохиноксалинил.

«Рецептор TRPV1» относится к ванилоидному рецептору с транзиторным рецепторным потенциалом 1 типа, характеристики которого были определены посредством молекулярного клонирования и фармакологического анализа. См., например, Caterina MJ, et al., Nature 1997; 389:816-824. Активность рецептора TRPV1 измеряли, как описано в WO2005/120510, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Термин «антагонист TRPV1» и «ингибитор TRPV1» включает любое средство, которое способно ингибировать активность TRPV1 (например, блокировать TRPV1-опосредованный сигнальный каскад).

Выражение «эффективное количество» соединений, описанных в данном документе, относится к количеству терапевтического соединения, необходимому или достаточному для осуществления его предназначенной функции у млекопитающего. Эффективное количество терапевтического соединения может варьироваться в соответствии с факторами, такими как количество этиологического фактора, уже присутствующего у млекопитающего, возраст, пол и вес млекопитающего, и способность терапевтических соединений по настоящему изобретению обеспечивать лечение состояний, в которых играет роль TRPV1.

Фраза «офтальмологически совместимый» относится к составам, полимерам и другим материалам и/или лекарственным формам, которые подходят для применения в контакте с тканями глаза человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или, как используется в данном документе, «поверхность глаза» относится к наружной поверхности глаза, которая анатомически включает в себя роговицу (с эпителием, боуменовым слоем, стромой, десцеметовой мембраной, эндотелием), конъюнктиву, конъюнктивальный мешок и корнеосклеральное соединение, т. е. лимб роговицы.

Используемые в данном документе термины «лечить», «осуществлять лечение» или «лечение» в отношении заболевания или нарушения относятся в некоторых вариантах осуществления к уменьшению интенсивности проявлений заболевания или нарушения (т. е. замедлению, или остановке, или ослаблению развития заболевания или по меньшей

мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термины «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» относятся к облегчению или снижению тяжести по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут не ощущаться пациентом. В еще одном варианте осуществления «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» означает модулирование заболевания или нарушения либо физическим путем (например, стабилизацию явно выраженного симптома), физиологическим путем (например, стабилизацию физического параметра) либо с помощью и того, и другого. В еще одном варианте осуществления «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» относятся к предупреждению или задержке начала проявления, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения или его симптома.

Используемые в данном документе термины «субъект» или «пациент» относятся к человеку и к отличным от человека млекопитающим, в том числе без ограничения к приматам, кроликам, свиньям, лошадям, собакам, кошкам, овцам и коровам. В конкретных вариантах осуществления субъект или пациент является человеком. В некоторых вариантах осуществления термин «пациент» или «субъект» относится к человеку, который поражен состоянием (т. е. заболеванием или нарушением), описанным в данном документе, и который получит пользу от лечения. Как используется в данном документе, субъект «нуждается в» лечении, если в результате такого лечения такой субъект (пациент) получит положительный эффект с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества его жизни. В конкретных вариантах осуществления субъект является взрослым человеком в возрасте по меньшей мере приблизительно 18 лет. В конкретных вариантах осуществления субъект является взрослым человеком в возрасте от приблизительно 18 до приблизительно 75 лет. В конкретных вариантах осуществления субъектом является ребенок человека в возрасте до примерно 18 лет.

Как используется в данном документе, «поверхность глаза» относится к наружной поверхности глаза, которая анатомически включает в себя роговицу (с эпителием, боуменовым слоем, стромой, десцеметовой мембраной, эндотелием), конъюнктиву, конъюнктивальный мешок и корнеосклеральное соединение, т. е. лимб роговицы.

Как используется в данном документе, глазное введение включает введение во все части глаза, в том числе все части поверхности глаза, такие как роговица, конъюнктив, конъюнктивальный мешок и корнеосклеральное соединение, т. е. лимб роговицы.

Как используется в данном документе, «боль» относится к постоянному или прерывистому ощущению фактической боли, без ограничения описываемой как режущая, ноющая, острая или тупая. Боль также может относиться к аналогичным связанным дескрипторам, таким как без ограничения дискомфорт, жжение, резкая боль, ощущение песка, ощущение инородного тела, сухость, ощущение зернистости, усталость, зуд, раздражение, чувствительность к свету.

Как используется в данном документе, «боль на поверхности глаза» относится к боли, локализованной на поверхности глаза, например, на роговице. Глазная боль может

являться ноцицептивной болью, которая, как правило, вызвана внешними физическими или химическими повреждающими раздражителями, такими как хирургическая операция на роговице, воспаление или другие повреждения поверхности роговицы. Глазная боль также может быть обусловлена нейропатической болью, которая может появляться вследствие непосредственного повреждения нейронов в организме, в результате чего болевые сообщения передаются в центральную нервную систему и головной мозг вне зависимости от наличия болевых раздражителей. Как используется в данном документе, «боль на поверхности глаза» включает в себя как ноцицептивную боль, так и нейропатическую боль.

Боль на поверхности глаза можно измерять с помощью различных шкал. Например, «визуально-аналоговая шкала» (VAS) является мерой интенсивности боли, где субъект обычно отмечает место на шкале, которое соотносится с его уровнем боли. Боль обозначается в диапазоне от «отсутствия боли» (0 баллов) и до «наихудшей боли из возможных» или «наихудшей боли, которую только можно представить» (100 баллов). См., например, Hawker, et al., *Arthritis Care & Research* 63(11), pp. S240-S252 (November 2011). Существует несколько других хорошо проработанных шкал оценки боли, которые могут использоваться для помощи в оценке степени выраженности боли. Часто используется цифровая оценочная шкала (NRS), в которой субъекты используют числа для оценки боли. Числовая шкала может охватывать диапазон 1-10 или 1-100. В шкале Вонга-Бейкера для оценки боли по изображению лица объединены рисунки и числа для оценивания боли. Она может использоваться у детей в возрасте от 3 лет и у взрослых. Шесть лиц изображают разные выражения лица, находящиеся в диапазоне от счастливого до чрезвычайно расстроенного. Каждому присваивается числовая оценка от 0 (улыбающееся) и до 10 (плачущее). В вербальной шкале интенсивности боли используются словесные формулировки на шкале для оценки интенсивности боли: отсутствие боли/легкая боль/умеренная боль/сильная боль/очень сильная боль/наихудшая боль из возможных.

Шкала ощущений в глазах представляет собой специальную шкалу для оценки боли, разработанную для измерения тяжести офтальмологической боли. См. Caudle L.E. et al., *Optom Vis Sci.* 2007 Aug; 84(8):752-62. По данной шкале боль, дискомфорт или чувствительность к свету обычно измеряют с помощью 5 обозначений категории «чрезвычайная», «сильная», «умеренная», «легкая» или «отсутствующая».

Опросник для оценки глазной боли (OPAS) представляет собой количественную многоаспектную анкету, специально разработанную для оценки боли в роговице и на поверхности глаза и изменений качества жизни (QoL). В OPAS оцениваются интенсивность боли, частота появления глазной и неглазной боли, изменения QoL, усугубляющие факторы, сопутствующие факторы и количественная характеристика облегчения симптомов, что позволяет осуществлять мониторинг ответов на лечение. См. Qazi et al., *Ophthalmology* July 123(7):1458-1468 (2016).

Как используется в данном документе, «гиперемия глаза» относится к

покраснению поверхности глаза. гиперемия глаза может являться клиническим маркером воспаления и/или раздражения глаз. Гиперемия глаз можно измерять с использованием визуальной шкалы, такой как шкала МакМонни с диапазоном значений от 0 до 5, на основе стандартных фотографий или с использованием фотографий, сделанных в стандартизированных условиях освещения, которые можно проанализировать в цифровом виде полу- или полностью автоматическим способом для получения показаний или любым соответствующим способом.

Термины «заболевание поверхности глаза» или «нарушение на поверхности глаза» охватывают нозологические единицы, а также связанные с ними симптомы, которые обусловлены рядом аномалий, включающих аномальные анатомические характеристики или функционирование века, аномальные или измененные выработку или состав слезной жидкости и связанные с ними субклинические или клинические признаки. Многие заболевания могут вызывать нарушения на поверхности глаза. У пациентов с нарушениями поверхности глаза могут проявляться клинические признаки, характерные для нескольких заболеваний, и они включают без ограничения хроническую точечную кератопатию, нитчатую кератопатию, рецидивирующую эрозию роговицы, бактериальный конъюнктивит, конъюнктивит с отрицательным результатом культивирования, конъюнктивит, вызывающий образование шрамов (рубцующий), персистирующий эпителиальный дефект, инфекционный кератит, размягчение роговицы и недостаточность тканей поверхности глаза. Наиболее распространенные нарушения на поверхности глаза являются следствием аномалий слезной пленки и/или дисфункции мейбомиевых желез или блефарита.

Используемый в данном документе термин «приблизительно» относится к диапазону значений +/- 10% от указанного значения.

Как используется в данном документе, фармацевтическая композиция представляет собой композицию, подходящую для фармацевтического применения. Композиция, подходящая для фармацевтического применения, может быть стерильной, гомогенной и/или изотонической. Фармацевтические составы могут быть получены в определенных вариантах осуществления в водной форме, например, в предварительно заполненном шприце или в другом одно- или многодозовом контейнере. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция является офтальмологически совместимой и подходящей для офтальмологического введения субъекту-человеку, например, посредством местного или других известных способов доставки. Такие способы включают без ограничения включение соединений, раскрытых в данном документе, в глазной вкладыш или глазную пленку, которая растворяется и высвобождает соединения в течение продолжительных периодов времени.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не

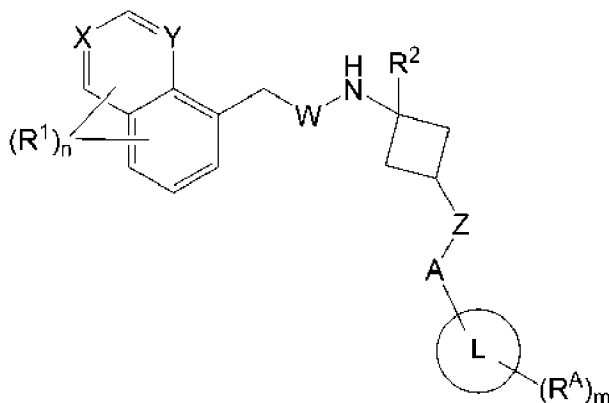
указано иное, или это явно не противоречит контексту.

В данном документе описаны различные перечисленные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к веществу, применяемому при получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие всасывание, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связывающие вещества, вспомогательные вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, стр. 1049-1070).

Пронумерованные варианты осуществления

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

W представляет собой $C(=O)$ или отсутствует;

X представляет собой N или N -оксид;

Y представляет собой N или CH ;

Z представляет собой NH , O или S ;

A представляет собой CH_2 или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N , O и S , C_6 - C_{10} арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N , O и S ;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, $-CN$, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкила, SF_5 , C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 галогеналкоксила, 4-6-членного

гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^3\text{R}^4$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{-O}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$,

где каждый $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1} ;

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила;

R^1 в каждом случае независимо выбран из гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила и NR^3R^4 ,

где каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил независимо замещены 0-4 $\text{R}^{1\text{a}}$;

$\text{R}^{1\text{a}}$ в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR^3R^4 и $-\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$;

R^2 выбран из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из $-\text{SO}_2\text{R}^5$, водорода, $-\text{C}(=\text{O})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

R^5 в каждом случае независимо выбран из NH_2 и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 2. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W представляет собой $\text{C}(=\text{O})$ или отсутствует;

X представляет собой N или N-оксид;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A представляет собой CH_2 или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^{A} в каждом случае независимо выбран из галогена, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, SF_5 , $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^3\text{R}^4$,

где каждый $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1} ;

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила;

R^1 в каждом случае независимо выбран из $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила и NR^3R^4 ,

где каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил независимо замещены 0-4 $\text{R}^{1\text{a}}$;

$\text{R}^{1\text{a}}$ в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR^3R^4 и $-\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$;

R^2 выбран из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из $-SO_2R^5$, водорода, $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкила) и C_1-C_6 алкила;

R^5 в каждом случае независимо выбран из NH_2 и C_1-C_6 алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W представляет собой $C(=O)$ или отсутствует;

X представляет собой N или N-оксид;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A представляет собой CH_2 или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_6-C_{10} арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, $-CN$, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкоксила, C_1-C_6 галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(CH_2)_p-NR^3R^4$,

где каждый C_3-C_6 циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1} ;

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и C_1-C_6 галогеналкила;

R^1 в каждом случае независимо выбран из C_1-C_6 алкила, галогена, C_1-C_6 галогеналкила и NH_2 ,

где каждый C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR^3R^4 и $-C(=O)-OH$;

R^2 выбран из водорода и C_1-C_3 алкила;

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из $-SO_2R^5$, водорода, $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкила) и C_1-C_6 алкила;

R^5 в каждом случае независимо выбран из NH_2 и C_1-C_6 алкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

p равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 4. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W отсутствует;

X представляет собой N;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и -(CH₂)_p-NR³R⁴,

где каждый C₃-C₆циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1};

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и C₁-C₆галогеналкила;

R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, галогена, C₁-C₆галогеналкила,

где каждый C₁-C₆алкил и C₁-C₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR³R⁴ и -C(=O)-OH;

R² выбран из водорода и C₁-C₃алкила;

R³ в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из -SO₂R⁵, водорода, -C(=O)-(C₁-C₆алкила) и C₁-C₆алкила;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из NH₂ и C₁-C₆алкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

p равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 5. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^A выбран из фтора, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CHFCH₂F, -CH₂F, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCHFCH₂F и 4-членного гетероциклила, содержащего 1 атом кислорода

где каждый C₃-C₆циклоалкил и 4-членный O-содержащий гетероциклил независимо замещены 0-2 R^{A1}, и где

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из фтора и C₁-C₆фторалкила.

Вариант осуществления 6. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^A выбран из фтора, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CHFCH₂F, -CH₂F, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCHFCH₂F и 4-членного гетероциклила, содержащего 1 атом кислорода

где каждый C₃-C₆циклоалкил и 4-членный O-содержащий гетероциклил

независимо замещены 0-2 R^{A1} , и где

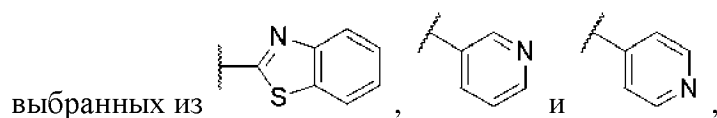
R^{A1} в каждом случае независимо выбран из фтора и C_1 - C_6 фторалкила.

Вариант осуществления 7. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^A выбран из фтора, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CHFCH_2F$ и $-CH_2F$.

Вариант осуществления 8. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

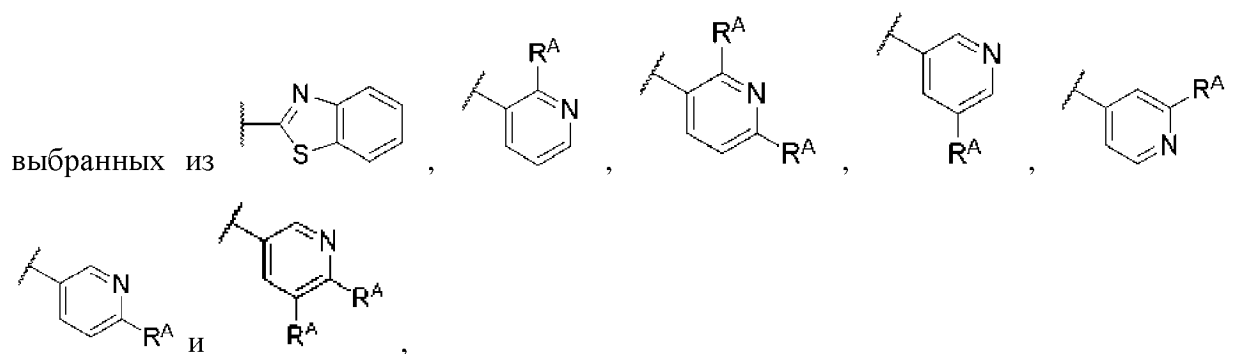
где L выбран из C_6 - C_{10} арила, 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,



где каждый C_6 - C_{10} арил, 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил независимо замещены 0-4 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 9. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из C_6 - C_{10} арила, 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

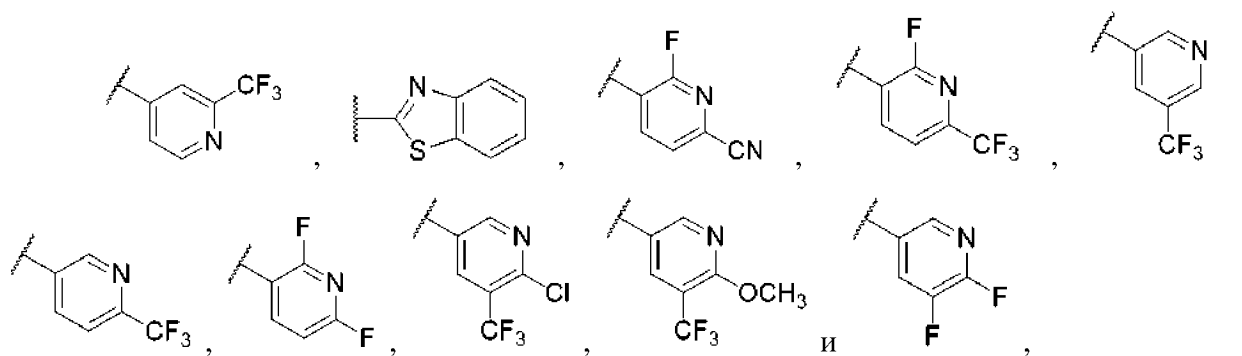


где каждый C_6 - C_{10} арил и 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл независимо замещены 0-2 R^A ,

и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 10. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из C_6 - C_{10} арила, 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, выбранных из



где каждый C_6 - C_{10} арил и 6-10-членный частично насыщенный гетероциклл независимо замещены 0-2 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

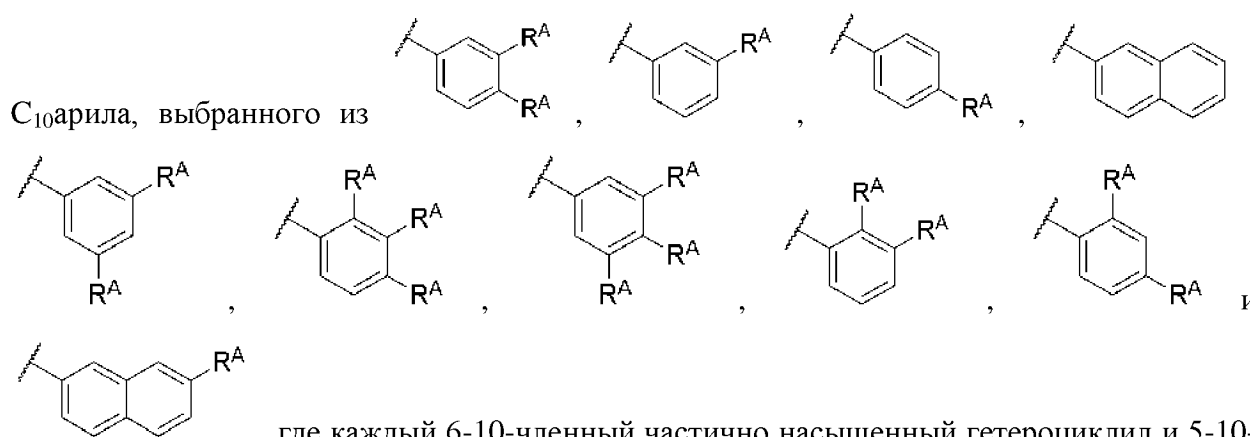
Вариант осуществления 11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_6 - C_{10} арила, выбранного из фенила и нафтила,

где каждый 6-10-членный частично насыщенный гетероциклл, 5-10-членный гетероарил, фенил и нафтил независимо замещены 0-4 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, 11 или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_6 -

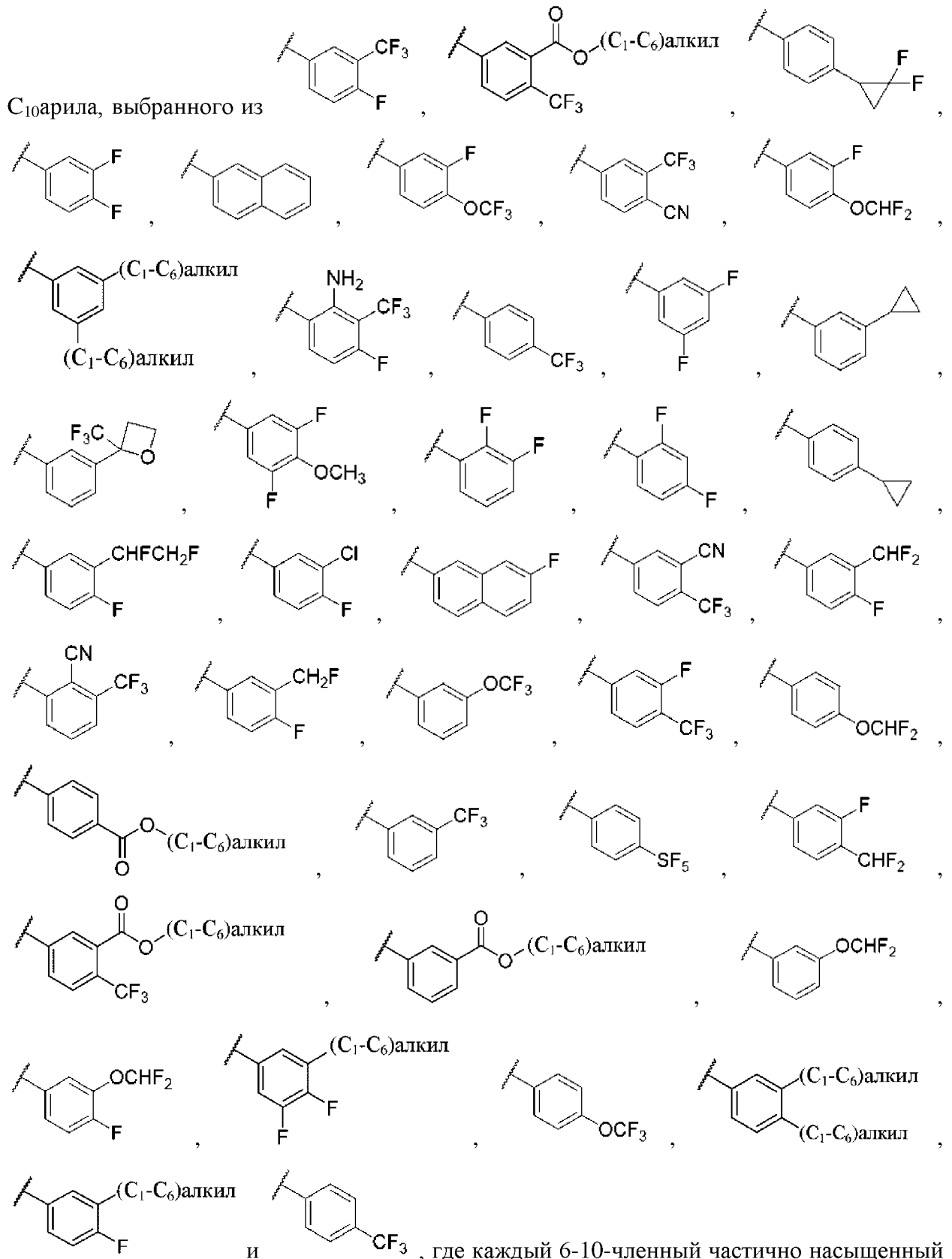


, где каждый 6-10-членный частично насыщенный гетероциклл и 5-10-членный гетероарил независимо замещены 0-3 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, 11, 12 или его фармацевтически приемлемая соль,

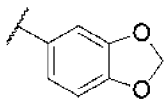
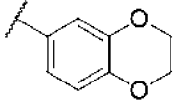
где L выбран из 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла,

содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₆-



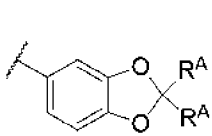
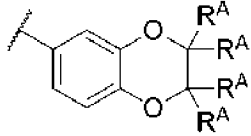
где каждый 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил независимо замещены 0-3 R^A, и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-

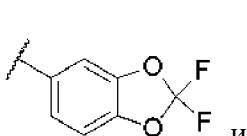
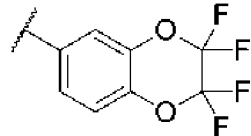
членного частично насыщенного гетероциклила, выбранного из  и ,

где каждый 5-10-членный гетероарил, C₆-C₁₀арил и 6-10-членный частично насыщенный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^A, и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, выбранного из

 и , где каждый 5-10-членный гетероарил и C₆-C₁₀арил независимо замещены 0-4 R^A, и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, 14, 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, выбранного из

 и , где каждый 5-10-членный гетероарил и C₆-C₁₀арил независимо замещены 0-4 R^A, и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 17. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, галогена, C₁-C₆галогеналкила и NH₂,

где каждый C₁-C₆алкил и C₁-C₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a},

где R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила и NR³R⁴.

Вариант осуществления 18. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, фтора, NH_2 , $-N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$ и хлора,

где C_1 - C_6 алкил в каждом случае независимо замещен 0-4 гидроксилами.

Вариант осуществления 19. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и фтора, где C_1 - C_6 алкил в каждом случае независимо замещен 0-4 гидроксилами.

Вариант осуществления 20. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где n равняется 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 21. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где m равняется 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 22. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^2 представляет собой водород.

Вариант осуществления 23. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где Y представляет собой CH .

Вариант осуществления 24. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где W отсутствует.

Вариант осуществления 25. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой O .

Вариант осуществления 26. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W отсутствует;

X представляет собой N ;

Y представляет собой CH ;

Z представляет собой O ;

A отсутствует;

L представляет собой C_6 - C_{10} арил;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, $-CN$, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкила;

R^1 в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила, галогена и C_1 - C_6 галогеналкила,

где каждый C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила и NR^3R^4 ;

R^2 выбран из водорода и C_1 - C_3 алкила;

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из $-SO_2R^5$, водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^5 в каждом случае независимо выбран из NH_2 и C_1 - C_6 алкила;

n равняется 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 27. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W отсутствует;

X представляет собой N;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой O;

A отсутствует;

L представляет собой C_6 - C_{10} арил;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена (например, фтора), C_1 - C_6 галогеналкила (например, C_1 - C_6 фторалкила) и C_1 - C_6 алкила;

R^1 в каждом случае независимо выбран из C_1 - C_6 алкила и галогена (например, фтора),

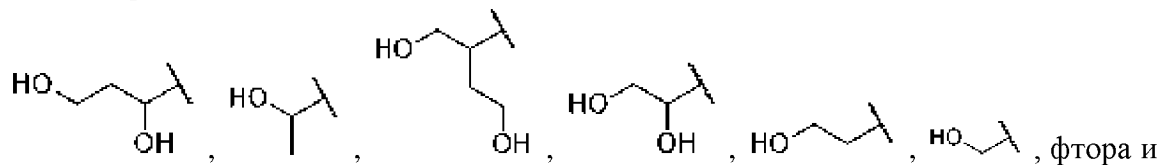
где C_1 - C_6 алкил замещен 0-4 гидроксилами;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 1, 2 или 3;

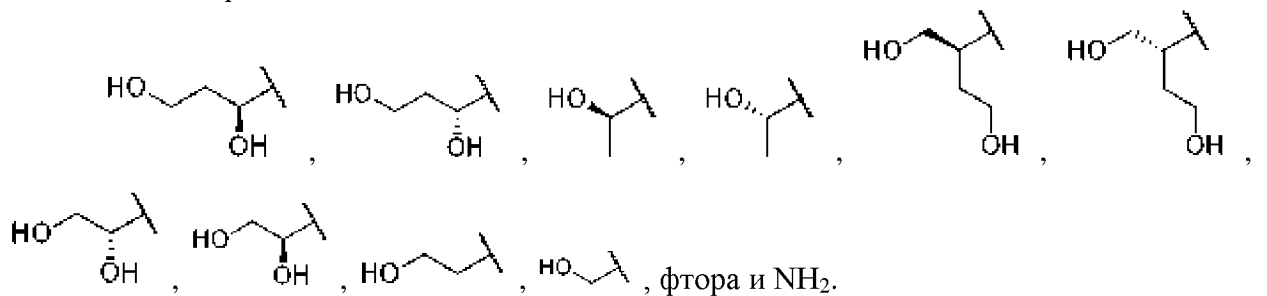
m равняется 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 28. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 в каждом случае независимо выбран из

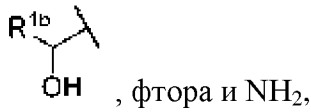


NH_2 .

Вариант осуществления 29. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 в каждом случае независимо выбран из

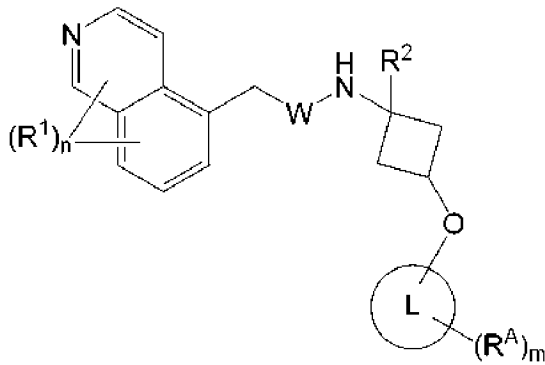


Вариант осуществления 30. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 в каждом случае независимо выбран из



где R^{1b} представляет собой водород или C_1 - C_5 алкил,
где C_1 - C_5 алкил замещен 0-3 гидроксилами.

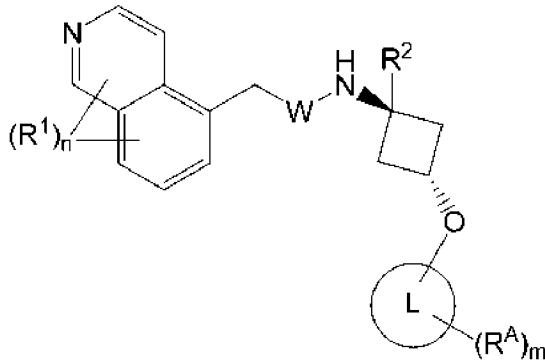
Вариант осуществления 31. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia)



(Ia),

где W , L , R^1 , R^2 , R^A , n и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

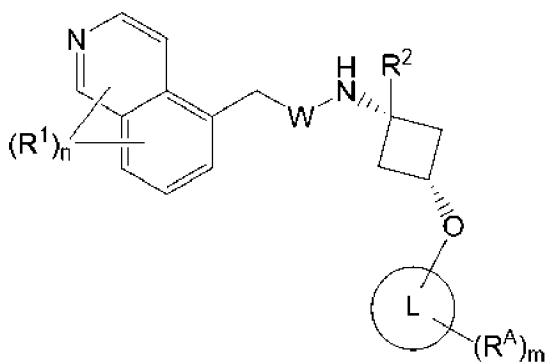
Вариант осуществления 32. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ib)



(Ib),

где W , L , R^1 , R^2 , R^A , n и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

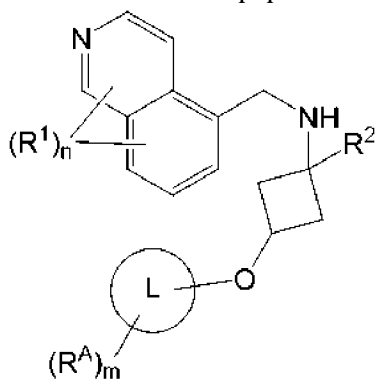
Вариант осуществления 33. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ic),



(Ig),

где W, L, R¹, R², R^A, n и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

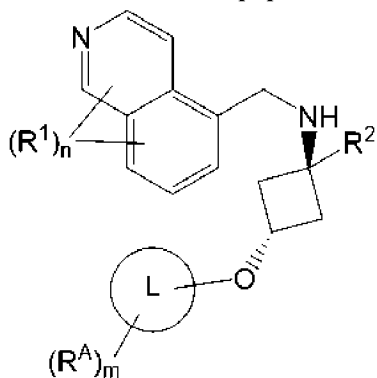
Вариант осуществления 34. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ic),



(Ic),

где L, R¹, R², R^A, n и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

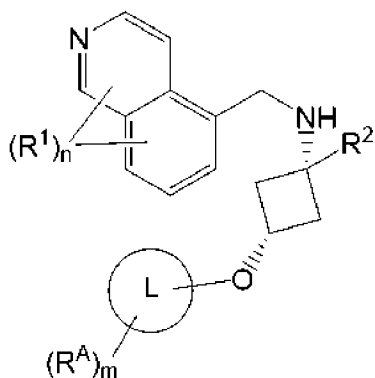
Вариант осуществления 35. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Id),



(Id),

где L, R¹, R², R^A, n и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

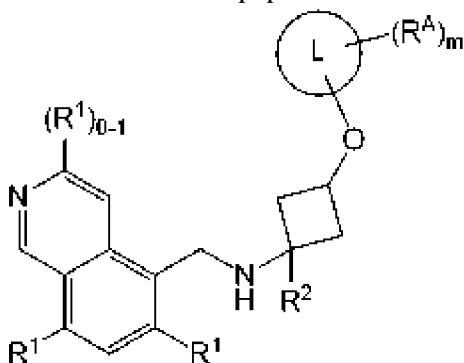
Вариант осуществления 36. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ih),



(Ih),

где L , R^1 , R^2 , R^A , n и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

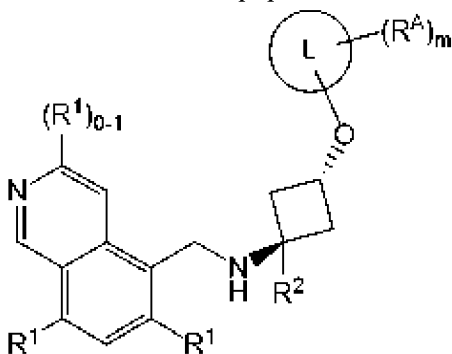
Вариант осуществления 37. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ie),



(Ie),

где L , R^1 , R^2 , R^A и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

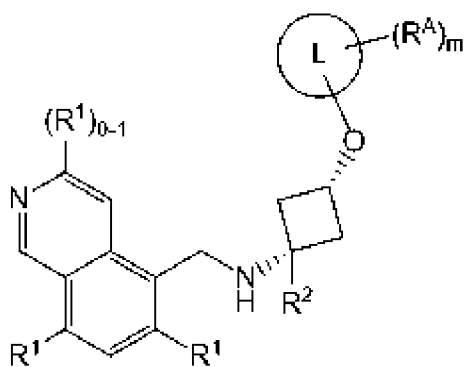
Вариант осуществления 38. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (If),



(If),

где L , R^1 , R^2 , R^A и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 39. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ii),



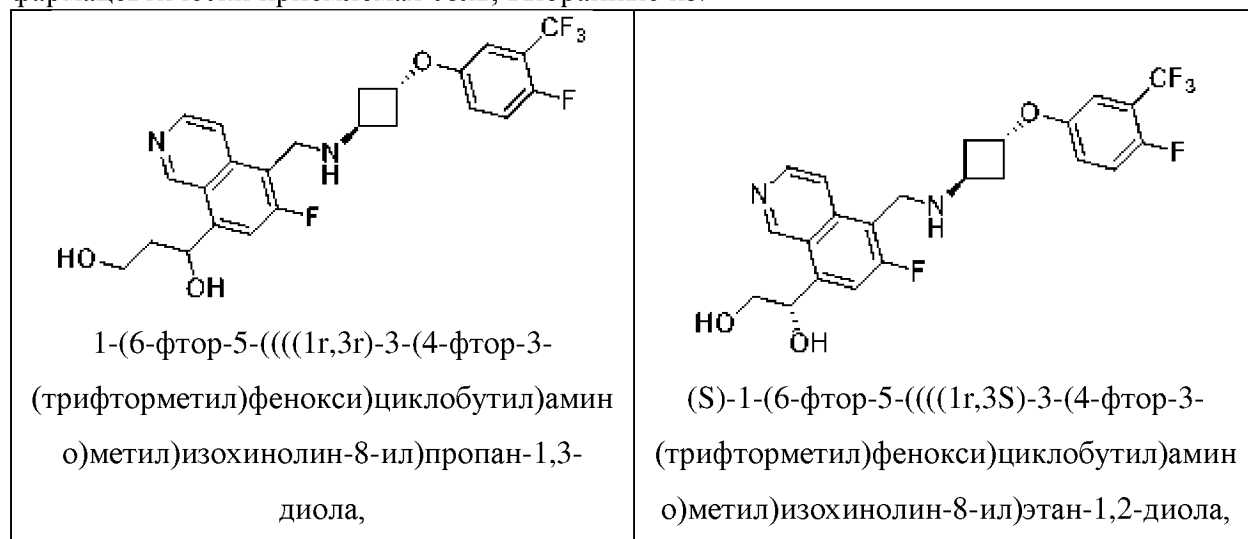
(ii),

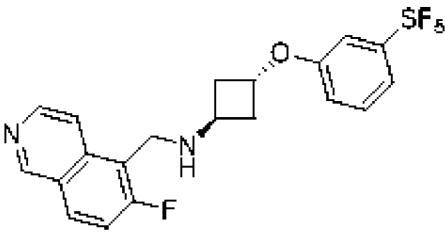
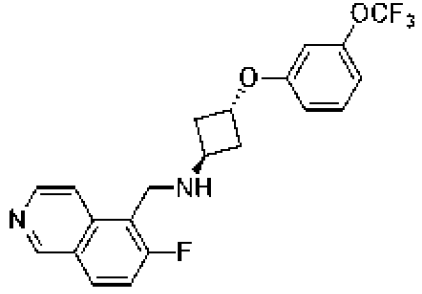
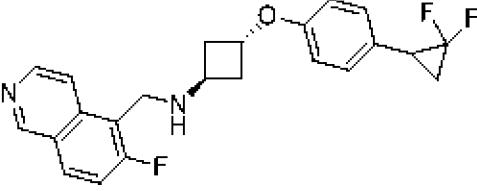
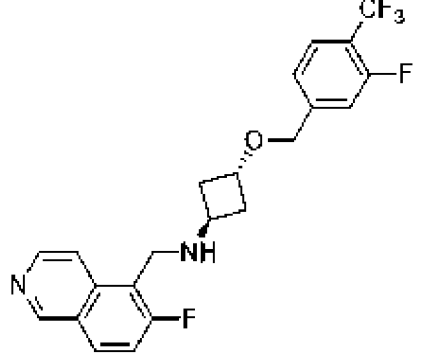
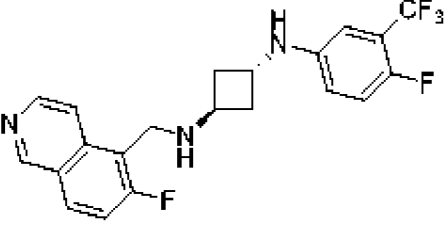
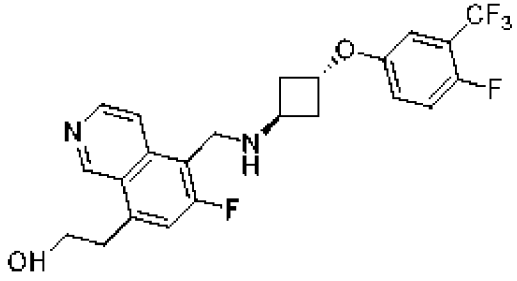
где L, R¹, R², R^A и m определены в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления.

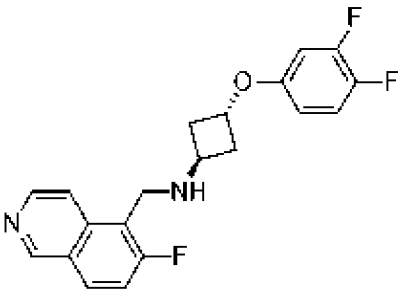
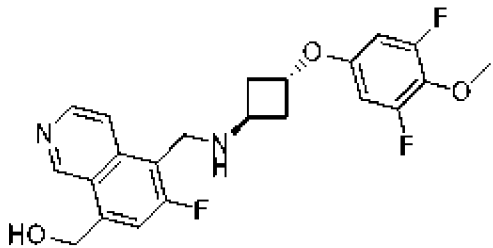
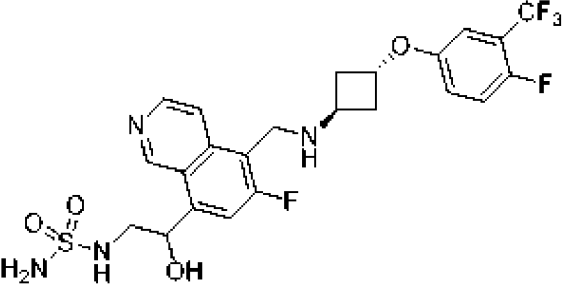
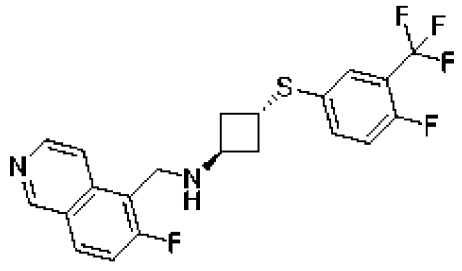
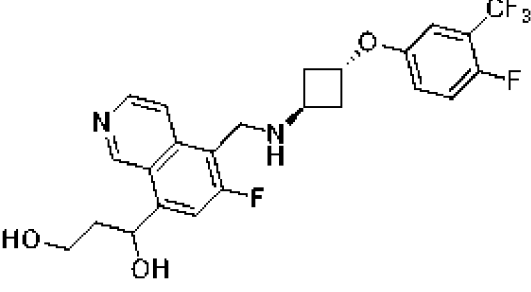
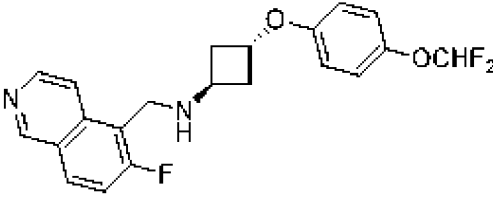
Вариант осуществления 40. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-31, 34, 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители в положениях 1 и 3 циклобутильного кольца имеют *транс*-конфигурацию.

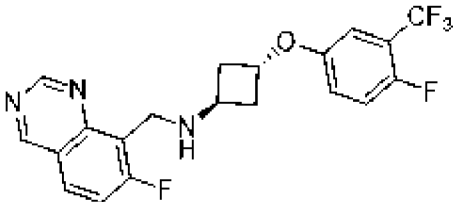
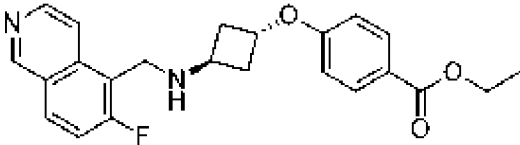
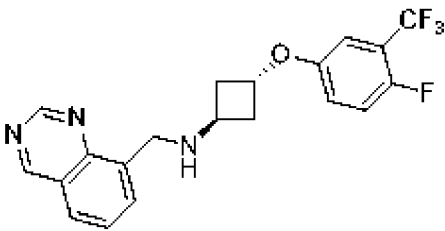
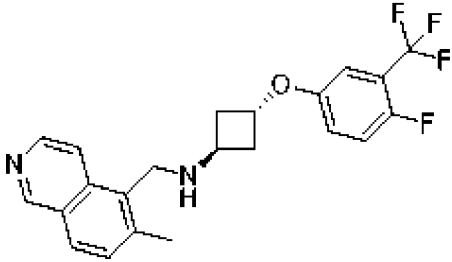
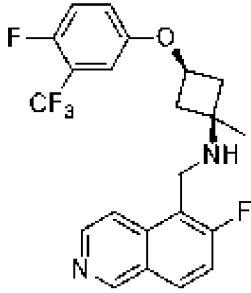
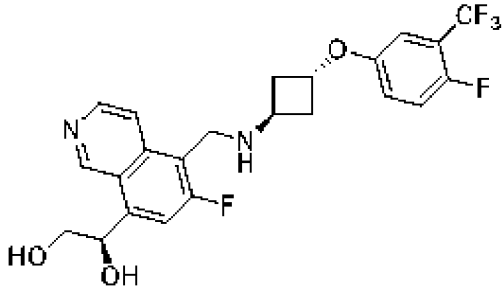
Вариант осуществления 41. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-31, 34, 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители в положениях 1 и 3 циклобутильного кольца имеют *цис*-конфигурацию.

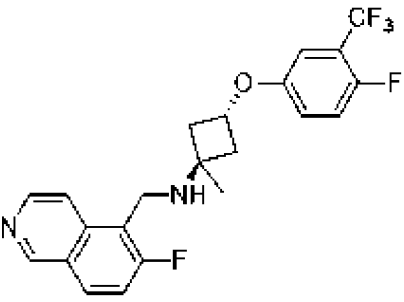
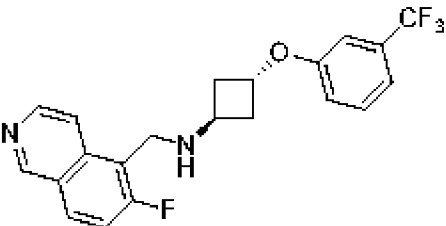
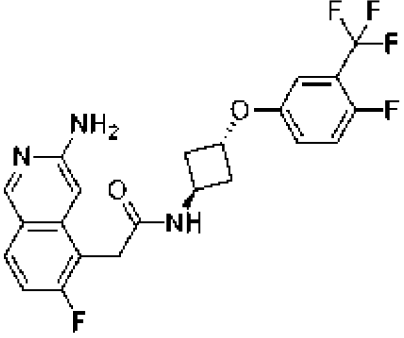
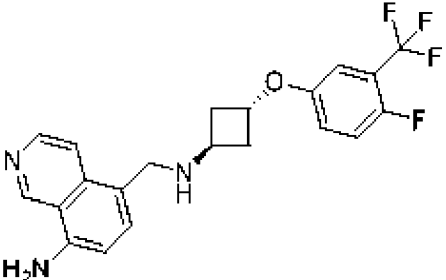
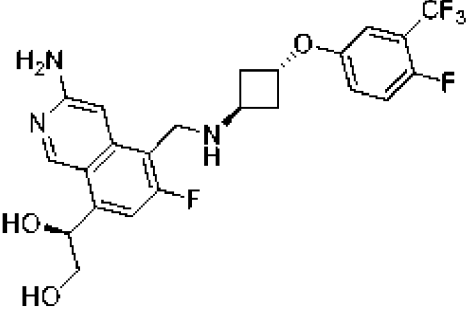
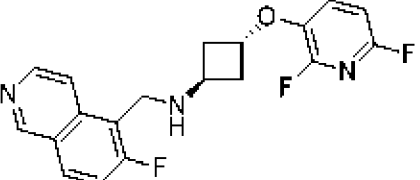
Вариант осуществления 42. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:

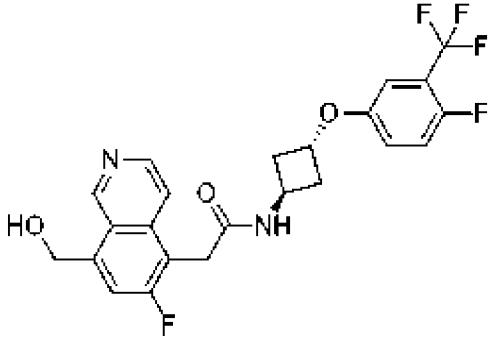
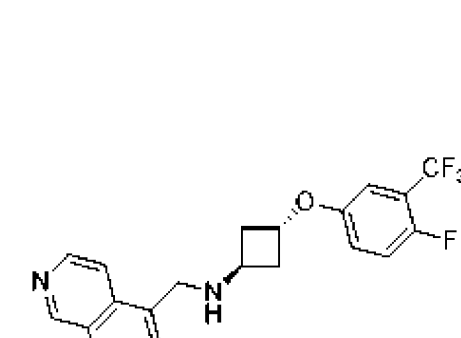
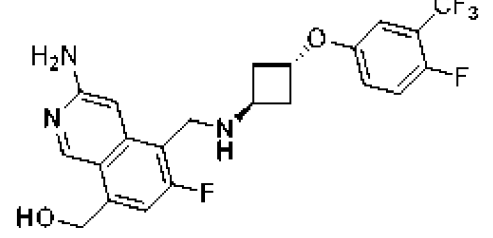
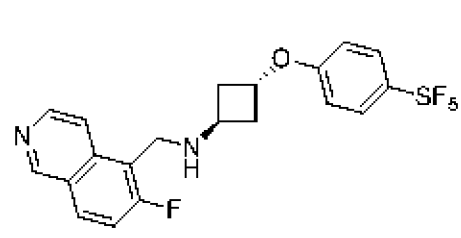
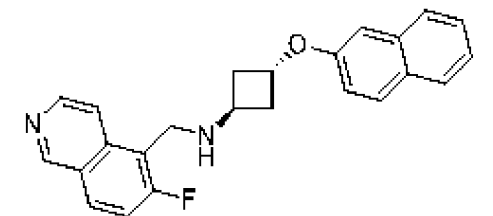
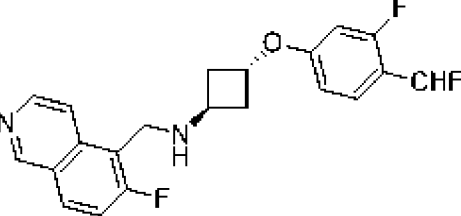


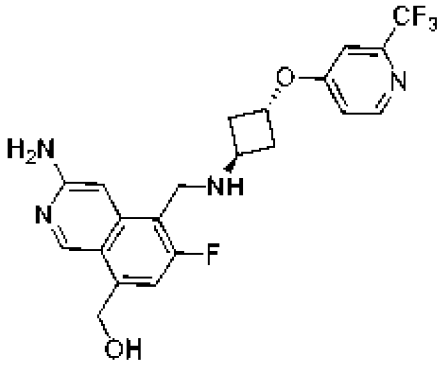
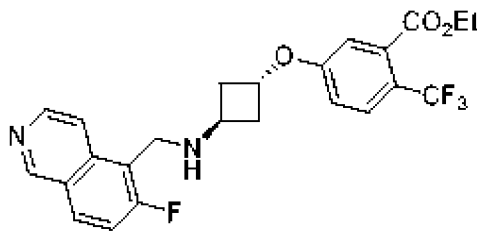
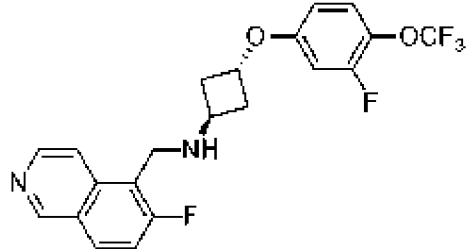
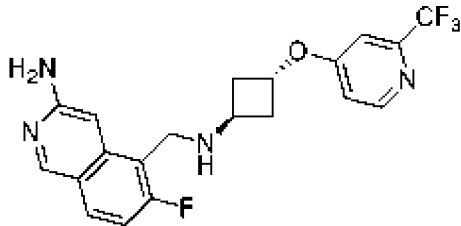
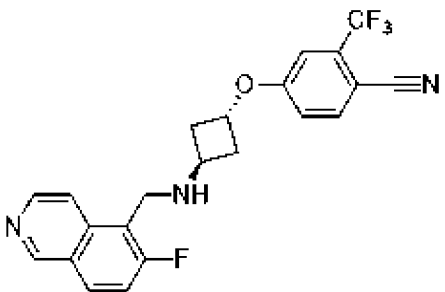
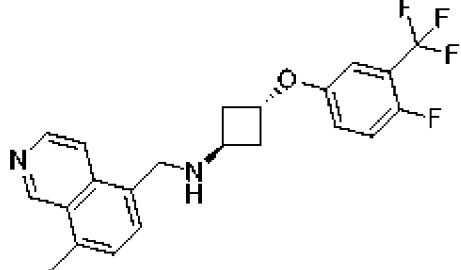
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-N1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-N3-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1,3-диамина,</p>	 <p>2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола,</p>

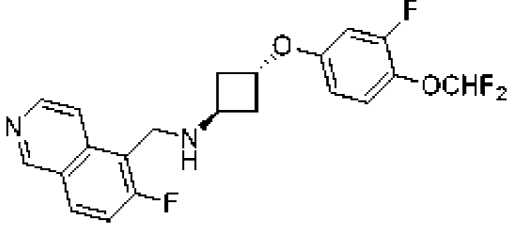
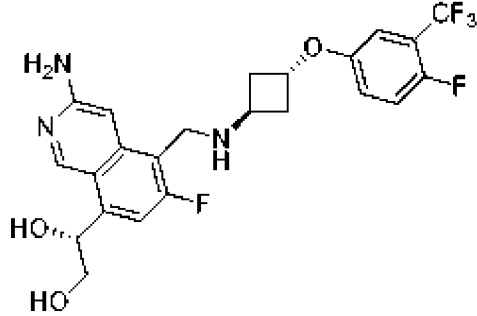
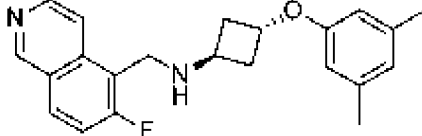
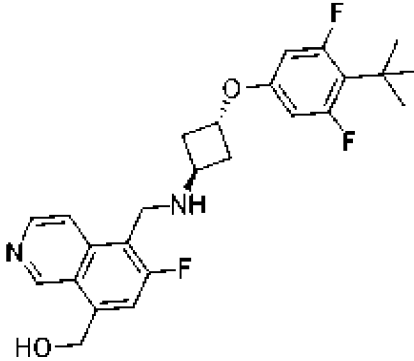
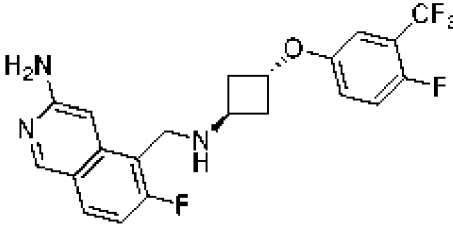
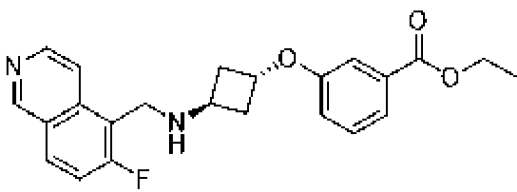
 <p>(1r,3r)-3-(3,4-дифторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола,</p>
 <p>N-(2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)диамида серной кислоты,</p>	 <p>(1r,3r)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>

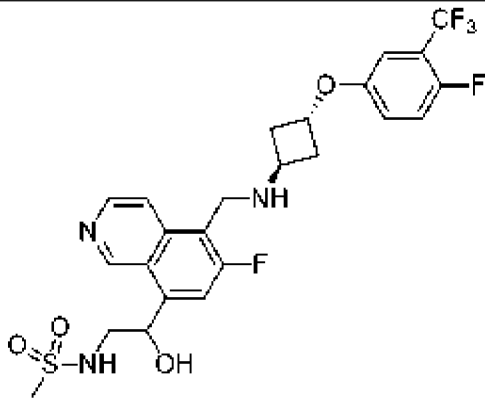
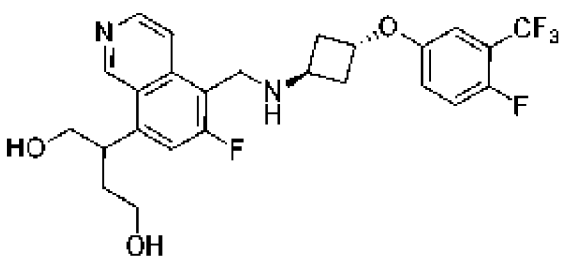
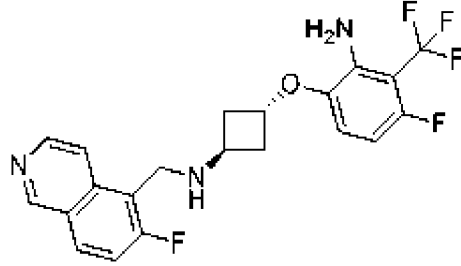
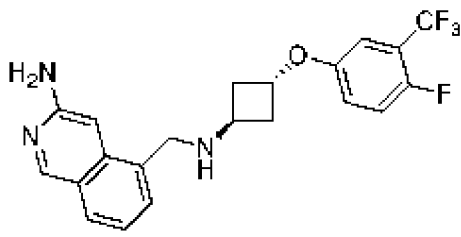
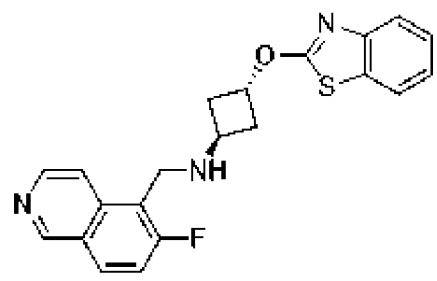
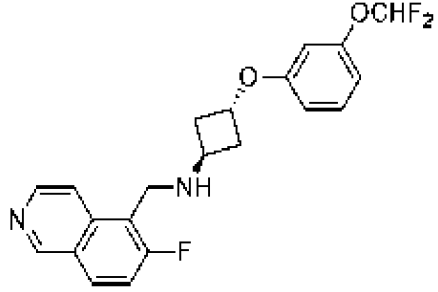
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((7-фторхинолин-8-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>этил-4-((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)бензоата,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-(хинолин-8-илметил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1s,3s)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амина,</p>	 <p>(R)-1-(6-фтор-5-(((1r,3R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола,</p>

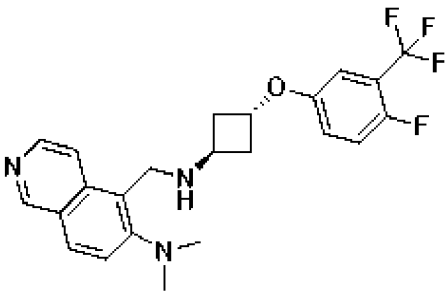
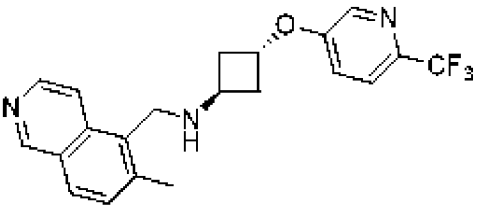
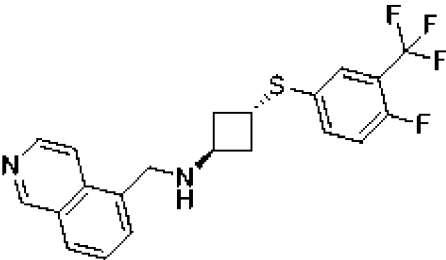
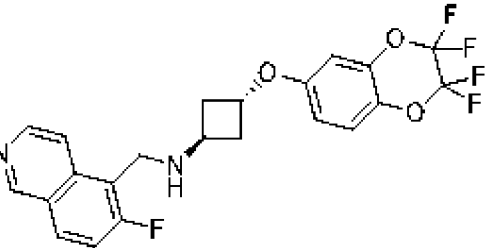
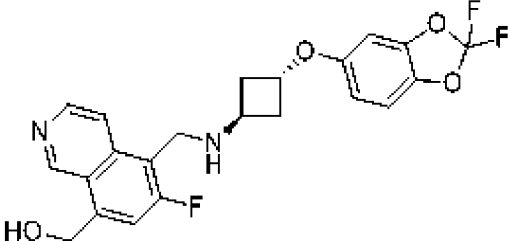
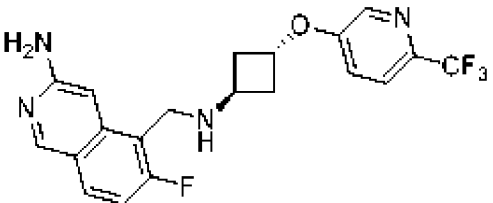
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>2-(3-амино-6-фторизохинолин-5-ил)-N-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)ацетида,</p>	 <p>5-((((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-амина,</p>
 <p>(S)-1-(3-амино-6-фтор-5-((((1r,3S)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола,</p>	 <p>(1r,3r)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>

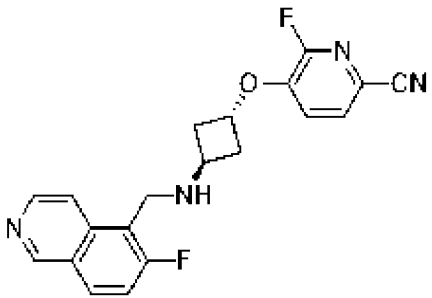
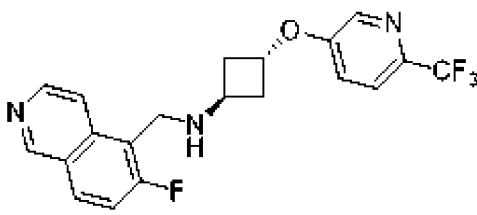
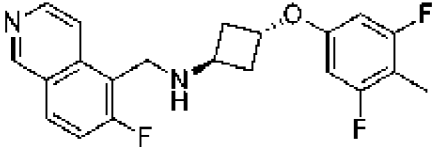
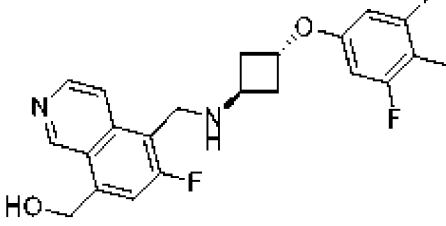
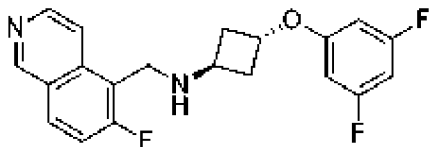
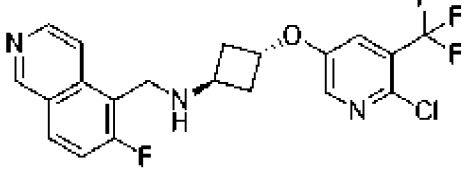
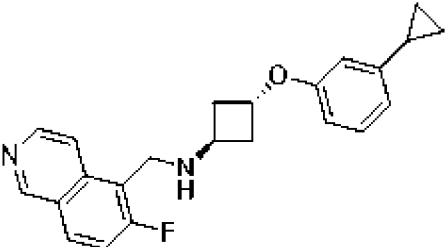
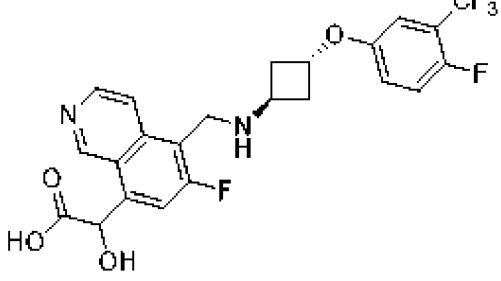
 <p>N-((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-5-ил)ацетамида,</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола,</p>
 <p>(3-амино-6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амина.</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-(дифторметил)-3-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>

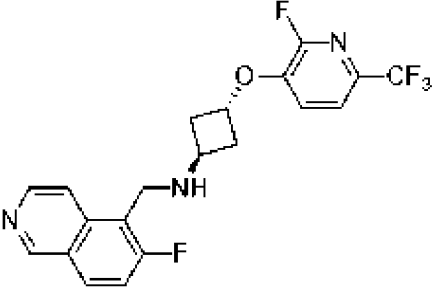
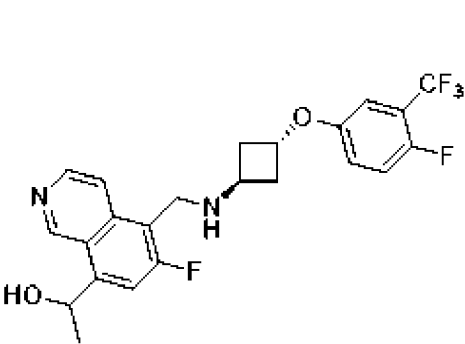
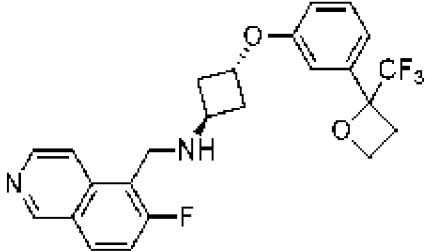
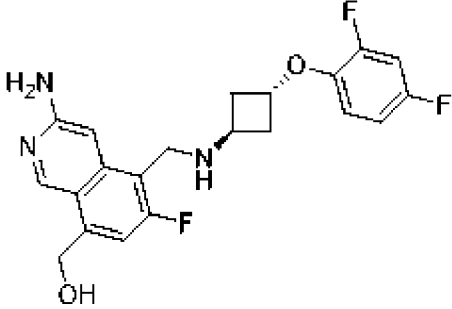
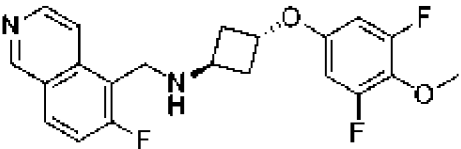
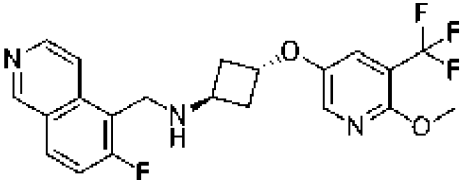
 <p>(3-амино-6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)метанола,</p>	 <p>этил-5-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-3-амина,</p>
 <p>4-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((8-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>

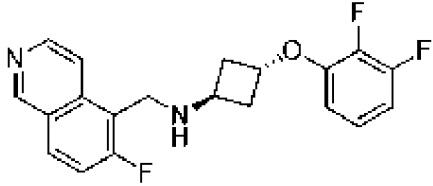
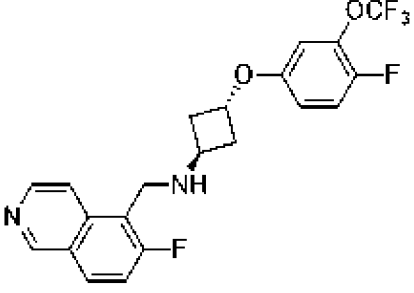
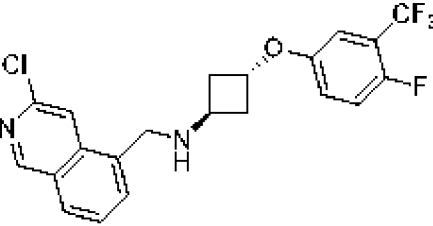
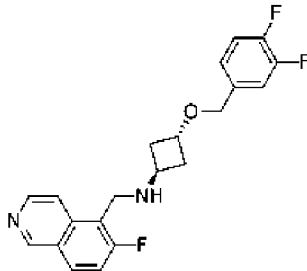
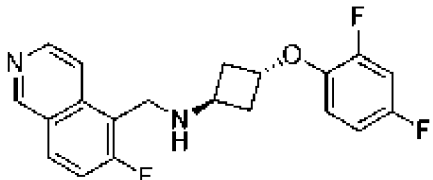
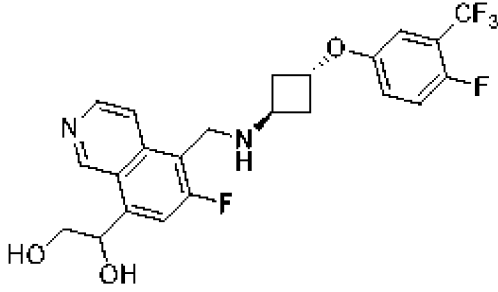
 <p>(1r,3r)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(R)-1-(3-амино-6-фтор-5-(((1r,3R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)этан-1,2-диола,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-диметилфенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(4-(трет-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохиолин-8-ил)метанола,</p>
 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-3-амина,</p>	 <p>этил-3-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохиолин-5-ил)метил)амино)циклобутокс)бензоата,</p>

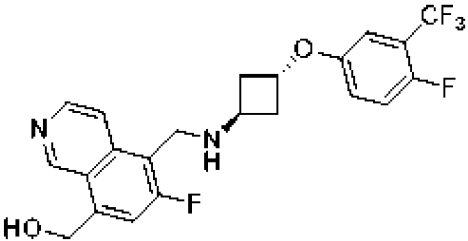
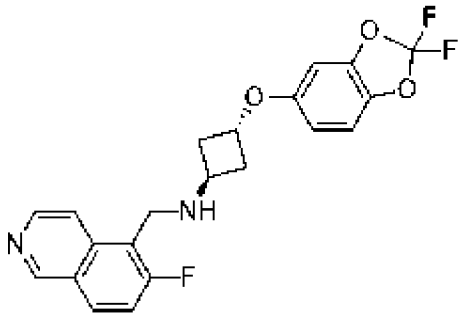
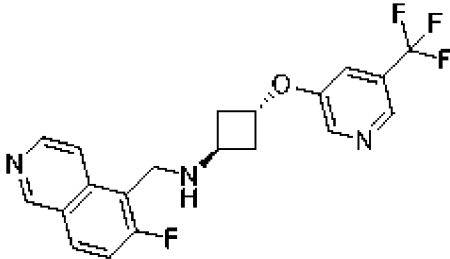
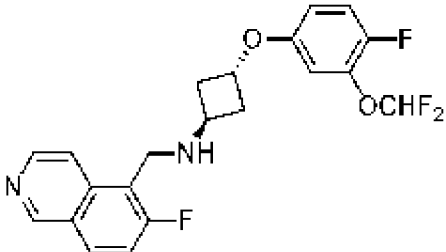
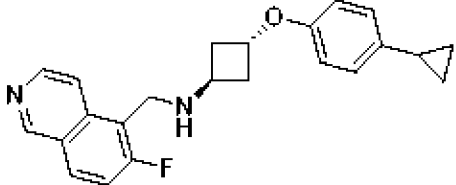
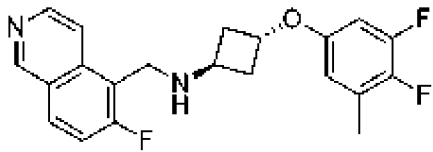
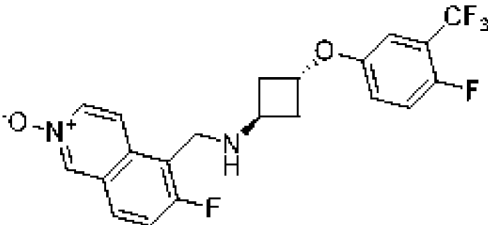
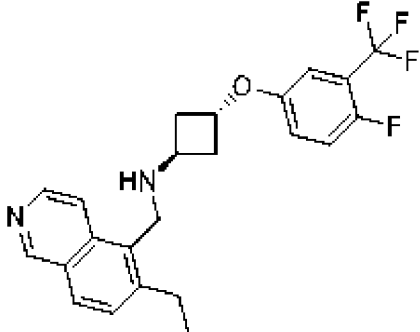
 <p>N-(2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)метансульфонамида,</p>	 <p>2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола,</p>
 <p>3-фтор-6-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)анилина,</p>	 <p>5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-3-амин,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3-(дифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин,</p>

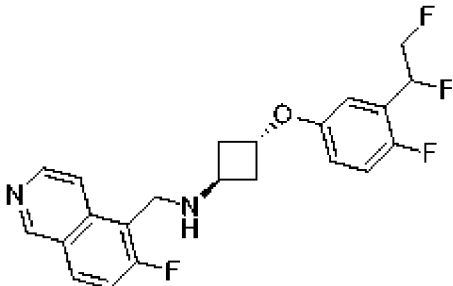
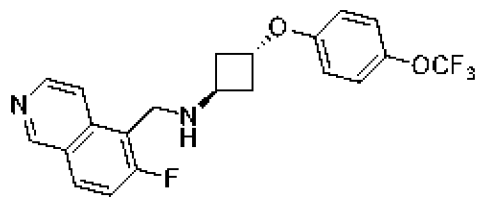
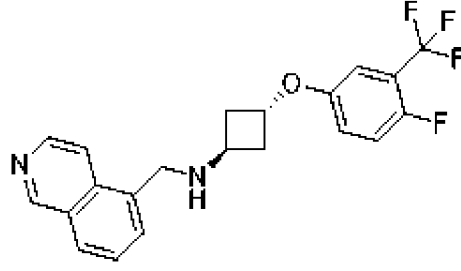
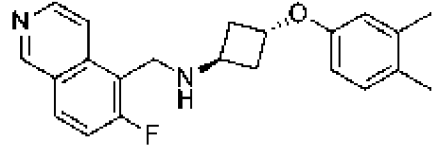
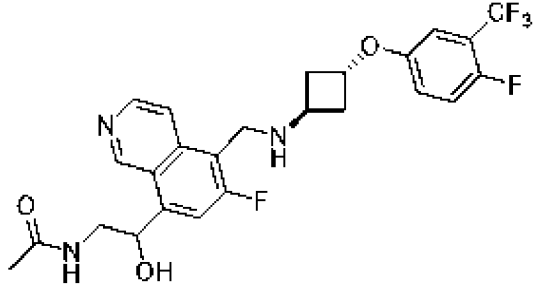
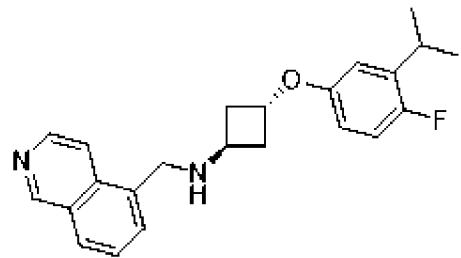
 <p>5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-N,N-диметилизохинолин-6-амин,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин,</p>
 <p>(1r,3r)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амин,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амин,</p>
 <p>5-(((1r,3r)-3-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола,</p>	 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин,</p>

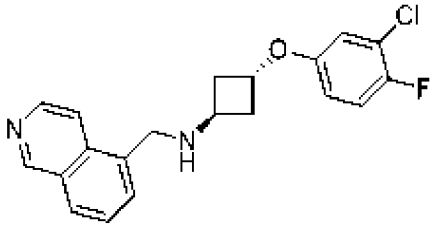
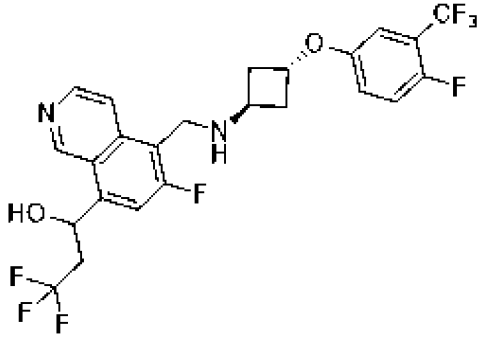
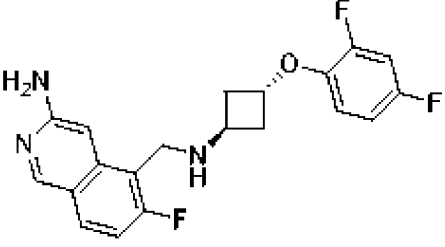
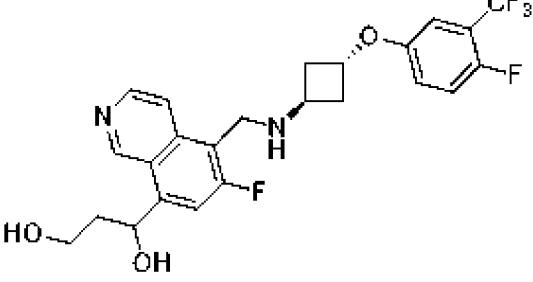
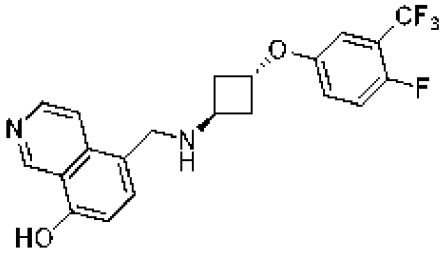
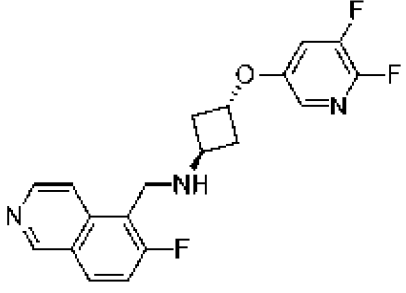
 <p>6-фтор-5-((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)пиколинонитрила,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-дифторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3-циклопропилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты,</p>

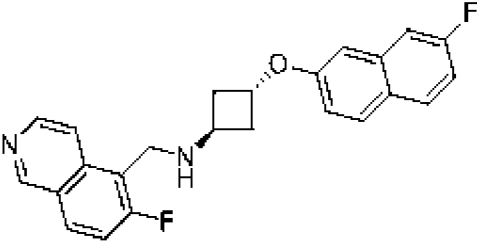
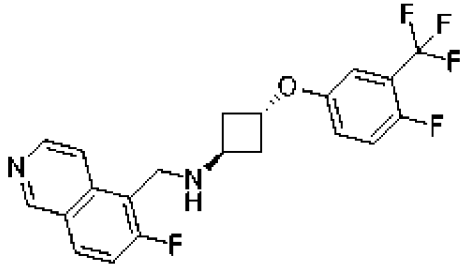
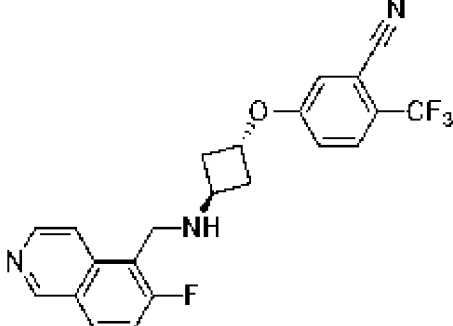
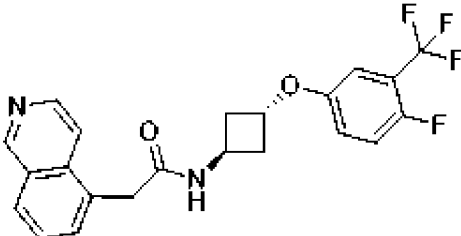
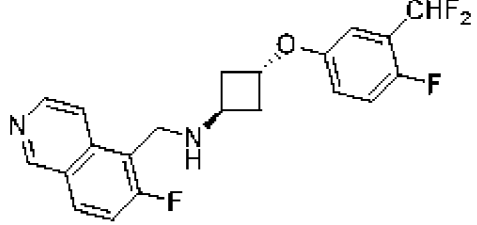
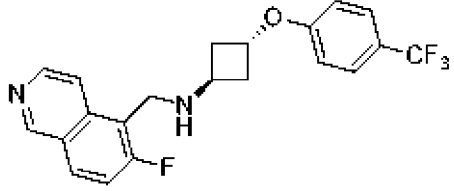
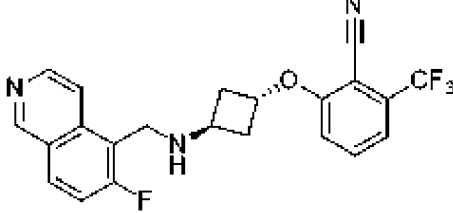
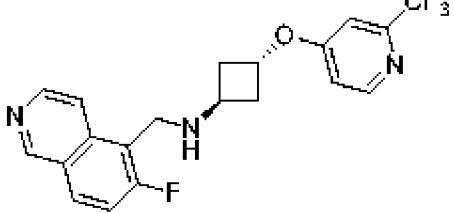
 <p>(1r,3r)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола,</p>
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(3-амино-5-(((1r,3r)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина,</p>

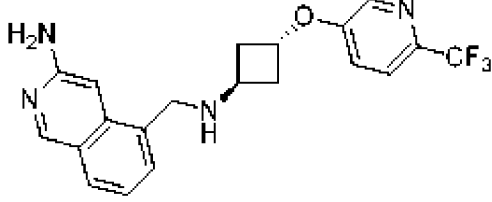
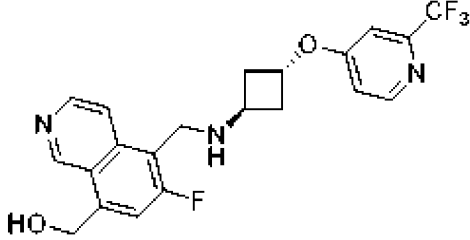
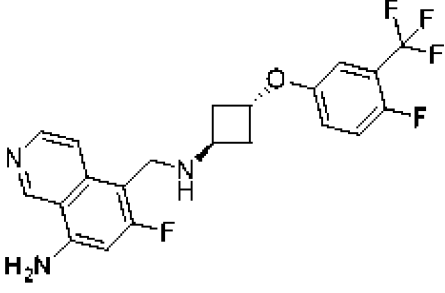
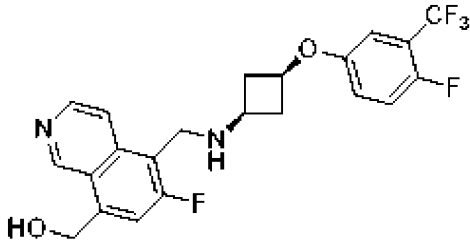
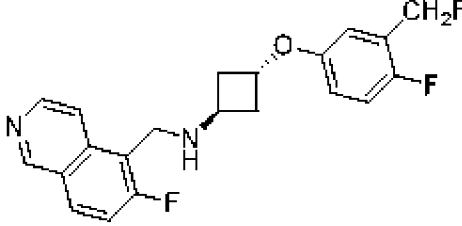
 <p>(1r,3r)-3-(2,3-дифторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-N-((3-хлоризохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-3-((3,4-дифторбензил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(2,4-дифторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола,</p>

 <p>(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин,</p>
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-циклопропилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3,4-дифтор-5-метилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин,</p>
 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-2-оксида,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-этилизхинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин,</p>

 <p>(1r,3r)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3,4-диметилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>N-(2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)ацетамида,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина,</p>

 <p>(1r,3r)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>3,3,3-трифтор-1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1-ола,</p>
 <p>5-(((1r,3r)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-амина,</p>	 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола,</p>
 <p>5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ола,</p>	 <p>(1r,3r)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>

 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>5-((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила,</p>	 <p>N-((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(изохинолин-5-ил)ацетамида,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина,</p>
 <p>2-((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила,</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амина,</p>

 <p>5-(((1r,3r)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амина,</p>	 <p>(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола,</p>
 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-амина,</p>	 <p>(6-фтор-5-(((1s,3s)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола,</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(фторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина,</p>	

Вариант осуществления 43. Соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль, где фармацевтически приемлемая соль является солью присоединения кислоты.

Вариант осуществления 44. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 45. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 46. Способ лечения или предупреждения заболевания или

нарушения, опосредованного TRPV1, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 47. Способ лечения или предупреждения боли у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли. Боль может быть острой, такой как боль, являющаяся следствием травмы или операции, или хронической. Примеры боли включают, в частности, боль, например, боль в костях и суставах (остеоартрит), раковую боль, миофасциальную боль (мышечная травма, фибромиалгия) и периоперационную боль (общая хирургия, гинекологическая хирургия). Другие примеры включают хроническую боль, особенно воспалительную, например, хроническую воспалительную боль. Дополнительные примеры боли включают боль, в которой играет роль активация TRPV1 или участвует в ней и, следовательно, поддается лечению соединениями, раскрытыми в данном документе. Такие состояния включают хроническую боль с воспалительным компонентом, как например ревматоидный артрит; боль в костях и суставах (остеоартрит); послеоперационную боль; мышечно-скелетную боль, такую как фибромиалгия; миофасциальные болевые синдромы; головную боль, включая мигрень, острую или хроническую головную боль напряжения, кластерную головную боль, боль в височно-нижнечелюстной области и боль в верхнечелюстной пазухе; боль в ухе; боль при эпизиотомии; ожоги и особенно ассоциированную с ними первичную гипералгезию; глубокую и висцеральную боль, например, боль в сердце, мышечную боль, боль в глазах, лицевую боль, мигрень, боль в животе, гинекологическую боль, такую как дисменорея и родовые боли; боли, ассоциированные с урогенитальным трактом, такие как цистит и вульвагиния; воспалительные заболевания кожи, например псориаз и экзема или зуд неспецифического происхождения; хроническую боль, ассоциированную с повреждением нерва и/или заболеваниями, поражающими нервную систему, такими как нейропатическая боль, ассоциированная с постгерпетической невралгией, диабетическая нейропатия, нейропатия, вызванная химиотерапией, ампутации («фантомная боль в конечностях»), ущемление нерва и отрыв плечевого сплетения, боль в пояснице, радикулит и болезнь Бехтерева, рефлекторная симпатическая дистрофия и другие хронические повреждения нервов; сложные регионарные болевые синдромы; боль в центральной нервной системе, например, боль из-за повреждения спинного мозга или ствола головного мозга или инсульта; подагру; боль в рубцах; боль, ассоциированную с карциномой, часто называемую раковой болью.

Вариант осуществления 48. Способ лечения или предупреждения воспалительных заболеваний у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные воспалительные заболевания включают воспалительные заболевания дыхательных путей,

например, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD) или астму; кашель; недержание мочи; мигрень; висцеральные нарушения, например, воспалительное заболевание кишечника; ринит; цистит, например, интерстициальный цистит; панкреатит; увеит; воспалительные нарушения кожи, такие как экзема и псориаз; ревматоидный артрит; воспалительные нарушения кишечника, например, синдром раздраженного кишечника; болезнь Крона; язвенный колит; и цистит, например, интерстициальный цистит, нефрит и увеит.

Вариант осуществления 49. Способ расслабления гладких мышц у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры заболеваний или состояний, при которых требуется применение релаксантов гладкой мускулатуры, включают, например, лечение спазма желудочно-кишечного тракта или матки, например, в терапии болезни Крона, язвенного колита или панкреатита.

Вариант осуществления 50. Способ лечения или предупреждения гиперреактивности дыхательных путей или лечения или предупреждения воспалительных явлений, связанных с заболеванием дыхательных путей, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные состояния включают астму, ограничение или устранение гиперреактивности дыхательных путей при астме. Другие состояния включают как эндогенную, так и, в особенности, экзогенную астму, такую как аллергическая астма, а также, например, астму физического усилия, профессиональную астму, астму, индуцированную после бактериальной инфекции, другие неаллергические виды астмы и «синдром свистящего дыхания у младенцев». Об эффективности лечения астмы будет свидетельствовать снижение частоты или тяжести симптоматических приступов, например, острых астматических или бронхokonстрикторных приступов, а также снижение потребности в другой симптоматической терапии, например, противовоспалительной, например, кортикостероидной; или бронхолитической, например, β 2-адренергической, терапии. Другие воспалительные или обструктивные заболевания включают пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное заболевание легких, часто сопровождающееся повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и, в частности, биссиноз. Дополнительные воспалительные или обструктивные заболевания и состояния дыхательных путей включают синдром расстройства дыхания у взрослых (ARDS), хроническую обструктивную болезнь легких или дыхательных путей (COPD или COAD) и бронхит, аллергический и вазомоторный ринит.

Вариант осуществления 51. Способ лечения или предупреждения септического шока у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту

терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные состояния включают септический шок, например, при применении антигиповолемических и/или антигипотензивных средств; при лечении воспалительных заболеваний кишечника; отек головного мозга; головную боль.

Вариант осуществления 52. Способ лечения глазного заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 53. Способ лечения нарушения на поверхности глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 53, где нарушение на поверхности глаза выбрано из хронической боли на поверхности глаза (COSP), болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или царапины на роговице), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птериgiumа, невралгии, ксерофтальмии или такового у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 54, где нарушение на поверхности глаза представляет собой болезнь сухого глаза.

Вариант осуществления 56. Способ лечения или уменьшения боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы) у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 56, где введение

соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли приводит в результате к уменьшению боли в глазах субъекта по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение боли в глазах у субъектов составляет по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20% или по меньшей мере приблизительно 25% по сравнению с плацебо при измерении по шкале боли, например, VAS или OPAS.

Вариант осуществления 58. Способ лечения или уменьшения индуцированной боли роговицы у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 58, где введение соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли приводит в результате к уменьшению боли в глазах субъекта по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение боли в глазах у субъектов составляет по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20% или по меньшей мере приблизительно 25% по сравнению с плацебо при измерении по шкале боли, например, VAS или OPAS.

Вариант осуществления 60. Способ по вариантам осуществления 56-59, где боль на поверхности глаза или индуцированная боль роговицы является эпизодической, т. е. острой.

Вариант осуществления 61. Способ по вариантам осуществления 56-59, где боль на поверхности глаза или индуцированная боль роговицы является хронической.

Вариант осуществления 62. Способ по любому из вариантов осуществления 56-61, где боль на поверхности глаза или индуцированная боль роговицы ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного

вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 63. Способ по любому из вариантов осуществления 56-62, где боль на поверхности глаза или индуцированная боль роговицы ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

Вариант осуществления 64. Способ по любому из вариантов осуществления 56-63, где субъект страдает от боли в глазах, сохраняющейся в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK).

Вариант осуществления 65. Способ по любому из вариантов осуществления 56-63, где субъект страдает от конъюнктивита, субконъюнктивального кровоизлияния, субконъюнктивального рубцевания, конъюнктивальных мембран, изъязвления конъюнктивы, поверхностных точечных эпителиальных эрозий, эпителиальных дефектов, изъязвлений краев век, ороговения краев век, симблефарона, анкилоблефарона, трихиаза, переднего блефарита, аутоокклюзии слезных точек, заболевания мейбомиевых желез, помутнения роговицы, сухости глаз, дистрихиаза, недостаточности лимбальных стволовых клеток или васкуляризации роговицы.

Вариант осуществления 66. Способ лечения гиперемии глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 67. Способ по варианту осуществления 66, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии роговицы или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после

нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 68. Способ по варианту осуществления 66 или 67, где гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза.

Вариант осуществления 69. Способ по любому из вариантов осуществления 66-68, где гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK).

Вариант осуществления 70. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или уменьшении боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы).

Вариант осуществления 71. Соединение для применения по варианту осуществления 70, где соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль приводит в результате к уменьшению боли в глазах субъекта по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления, уменьшение боли в глазах у субъектов составляет по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20% или по меньшей мере приблизительно 25% по сравнению с плацебо при измерении по шкале боли, например, VAS или OPAS.

Вариант осуществления 72. Соединение для применения согласно вариантам осуществления 70 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза является эпизодической, т. е. острой.

Вариант осуществления 73. Соединение для применения по вариантам осуществления 70 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза является хронической. Например, боль сохраняется в течение по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 3 месяцев, или по меньшей мере 2 месяцев, или по меньшей мере 1 месяца.

Вариант осуществления 74. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления 70-73 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том

числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 75. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления 70-74 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

Вариант осуществления 76. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении или уменьшении гиперемии глаза.

Вариант осуществления 77. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления 1-43 или фармацевтически приемлемая соль, где введение соединения приводит в результате к снижению гиперемии степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4 по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению балла гиперемии глаза на по меньшей мере приблизительно 1, по меньшей мере приблизительно 2, по меньшей мере приблизительно 3, по меньшей мере приблизительно 4 или по меньшей мере приблизительно 5 по шкале МакМонни.

Вариант осуществления 78. Соединение для применения по варианту осуществления 76 или 77 или его фармацевтически приемлемая соль, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 79. Соединение для применения по варианту осуществления 76 или 77 или его фармацевтически приемлемая соль, где гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза.

Вариант осуществления 80. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления 76-78, где гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK).

Вариант осуществления 81. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нарушения на поверхности глаза.

Вариант осуществления 82. Соединение для применения по варианту осуществления 81 или его фармацевтически приемлемая соль, где нарушение на поверхности глаза включает хроническую боль на поверхности глаза (COSP), болезнь сухого глаза, синдром Шегрена, конъюнктивит (в том числе кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразную дистрофию по типу «отпечатков пальцев», акантамебиаз, фибромиалгию, дисфункцию мейбомиевых желез, тиреоидную офтальмопатию, розацеа, опущение века, кератоконус, синдром глазной боли, синдром Стивенса-Джонсона, формы эпителиопатии роговицы, формы нейропатии роговицы (в том числе формы LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), формы дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующие формы дистрофии роговицы), дистрофию базальной мембраны эпителия, формы эрозии или истирание роговицы (в том числе рецидивирующие формы эрозии или истирание роговицы), заболевания поверхности глаза, блефарит, реакцию «трансплантат против хозяина», мейбомит, глаукому, конъюнктивохлазис, формы кератопатии (в том числе герпетическую кератопатию, нитчатую кератопатию, ленточную или буллезную кератопатию, экспозиционную кератопатию), кератит (в том числе кератит, вызванный вирусом простого герпеса), ирит, эписклерит, хирургическую операцию на роговице, рассеянный склероз, трихиаз, птериgium, невралгию, ксерофтальмию или таковое у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 83. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления 68-72, 77, 78 или его фармацевтически приемлемая соль, где субъект страдает от глазной боли, сохраняющейся в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK).

Вариант осуществления 84. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления 70-75, 81, 82 или его фармацевтически приемлемая соль, где субъект страдает от конъюнктивита, субконъюнктивального кровоизлияния, субконъюнктивального рубцевания, конъюнктивальных мембран, изъязвления конъюнктивы, поверхностных точечных эпителиальных эрозий, эпителиальных дефектов, изъязвлений краев век, ороговения краев век, симблефарона, анкилоблефарона, трихиаза, переднего блефарита, аутоокклюзии слезных точек, заболевания мейбомиевых желез, помутнения роговицы, сухости глаз, дистрихиаза, недостаточности лимбальных стволовых клеток или васкуляризации роговицы.

Вариант осуществления 85. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения глазного заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1.

Вариант осуществления 86. Применение по варианту осуществления 85, где глазное заболевание или нарушение выбрано из нарушения на поверхности глаза, боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы) и гиперемии глаза.

Вариант осуществления 87. Применение по варианту осуществления 85 или 86, где нарушение на поверхности глаза выбрано из хронической боли на поверхности глаза (COSP), болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птериgiumа, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 88. Применение по варианту осуществления 86 или 87, где нарушение на поверхности глаза представляет собой болезнь сухого глаза.

Вариант осуществления 89. Применение по варианту осуществления 86, где боль на поверхности глаза является эпизодической, т. е. острой.

Вариант осуществления 90. Применение по варианту осуществления 86, где боль на поверхности глаза является хронической.

Вариант осуществления 91. Применение по любому из вариантов осуществления 86, 89 или 90, где боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том

числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 92. Применение по любому из вариантов осуществления 86, 89-91, где боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

Вариант осуществления 93. Применение по варианту осуществления 86, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита. В конкретных вариантах осуществления гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK).

Вариант осуществления 94. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении глазного заболевания или нарушения, например, опосредованного TRPV1.

Вариант осуществления 95. Применение по варианту осуществления 94, где глазное заболевание или нарушение выбрано из нарушения на поверхности глаза, боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы) и гиперемии глаза.

Вариант осуществления 96. Применение по варианту осуществления 94 или 95, где нарушение на поверхности глаза выбрано из хронической боли на поверхности глаза (COSP), болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птериgiumа, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 97. Применение по любому из вариантов осуществления 94-96, где нарушение на поверхности глаза представляет собой болезнь сухого глаза.

Вариант осуществления 98. Применение по варианту осуществления 95, где боль на поверхности глаза является эпизодической, т. е. острой.

Вариант осуществления 99. Применение по варианту осуществления 95, где боль на поверхности глаза является хронической.

Вариант осуществления 100. Применение по любому из вариантов осуществления 95, 98 или 99, где боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции

«трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 101. Применение по любому из вариантов осуществления 95, 98-100, где боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

Вариант осуществления 102. Применение по варианту осуществления 95, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

Вариант осуществления 103. Применение по варианту осуществления 95 или 102, где гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза.

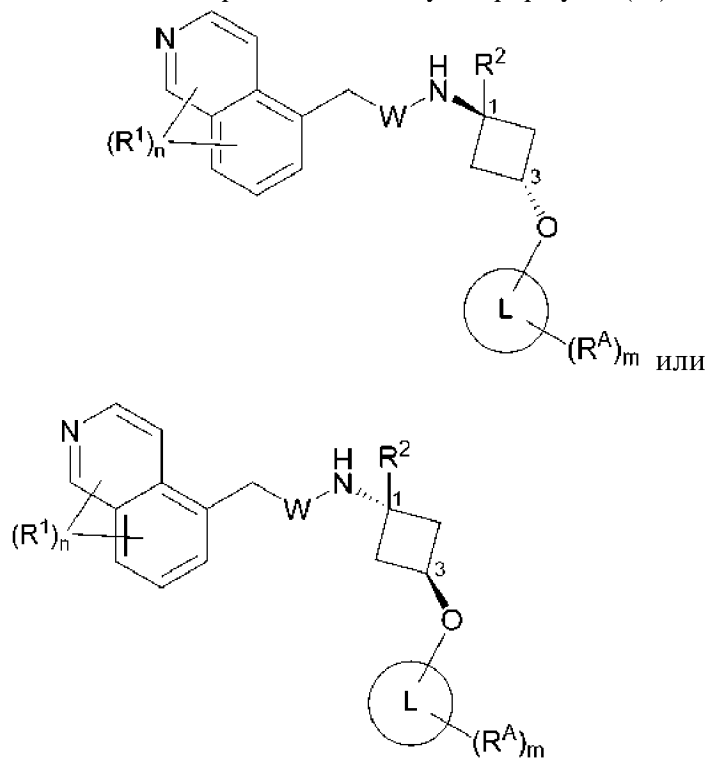
Вариант осуществления 104. Применение по любому из вариантов осуществления 95, 102 или 103, где гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза in situ (LASIK).

Вариант осуществления 105. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительное(дополнительных) терапевтическое(терапевтических) средство(средств).

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в

виде чистых оптических изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереомеров, в зависимости от числа асимметрических центров. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, энантимерно обогащенные смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае если соединение содержит дизамещенный или тризамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Настоящее раскрытие включает *цис*- и *транс*-конфигурации замещенных циклоалкильных групп, например, циклобутильной группы, а также их смеси. Все таутомерные формы также входят в объем изобретения. В частности, если гетероарильное кольцо, содержащее N в качестве атома кольца, представляет собой, например, 2-пиридон, то включены таутомеры, в которых карбонил изображен в виде гидроксигруппы (например, 2-гидроксипиридин).

Таким образом, как будет понятно, в соединениях формулы (I) часть циклобутильного кольца молекулы может находиться в *цис*- или *транс*-конфигурации. Используя формулу (Ib) в иллюстративных целях, согласно которой заместители в положениях 1 и 3 циклобутильного кольца имеют *транс*-конфигурацию, специалисту в данной области техники будет понятно, что (Ib*) и (Ib**) являются эквивалентными способами изображения молекулы формулы (Ib):



Разделение *цис*- и *транс*-изомеров может быть достигнуто согласно способам, известным специалисту в данной области техники, таким как хроматографические способы, с использованием таких инструментов, как HPLC (высокоэффективная

жидкостная хроматография), тонкослойная хроматография, SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография), GC (газовая хроматография), или с помощью методик перекристаллизации.

Фармацевтически приемлемые соли

Используемые в данном документе термины «соль» или «соли» означают соль присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Соединения по настоящему изобретению могут быть способны к образованию кислых и/или основных солей за счет присутствия amino- и/или карбоксильных групп или им подобных групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, муравьиную кислоту, трифторуксусную кислоту и т. п. В одном варианте осуществления соединения формулы (I) находятся в форме соли HCl или муравьиной кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получать из неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I–XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат,

бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холината, диэтаноламина, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

Изотопно-меченные соединения

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-меченные соединения характеризуются структурами, изображенными на формулах, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{15}N , ^{18}F , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает различные изотопно-меченные соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), в исследованиях кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), в методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в радиоактивном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F , может быть, в частности, необходимо для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения формулы (I) или ее подформулы, как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и общих схемах, с использованием подходящих изотопно-меченых реагентов вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества,

обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I) или любой из ее подформул. Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между избытком изотопа и избытком в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают сольваты, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Соединения по настоящему изобретению, т. е. соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (I-i), (I-ii), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) или ее подформул посредством известных процедур получения сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (I-i), (I-ii) со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают средства, описанные в WO 2004/078163.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Представленное в данном документе применение всех возможных примеров или вводных слов перед примерном (например, «такой как») предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

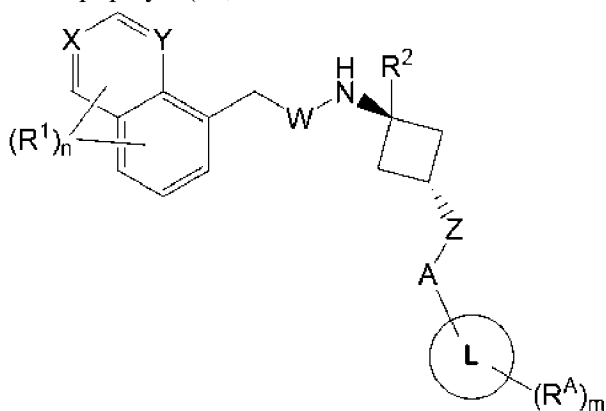
Любой асимметрический центр (например, углерод и т. п.) в соединении(соединениях) по настоящему изобретению может находиться в рацемической

или энантимерно обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R,S*)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует смесь энантимеров, каждый асимметрический центр углерода присутствует в энантиомерном избытке по меньшей мере 10%, энантиомерном избытке по меньшей мере 20%, энантиомерном избытке по меньшей мере 30%, энантиомерном избытке по меньшей мере 40%, энантиомерном избытке по меньшей мере 50%, энантиомерном избытке по меньшей мере 60%, энантиомерном избытке по меньшей мере 70%, энантиомерном избытке по меньшей мере 80%, энантиомерном избытке по меньшей мере 90%, энантиомерном избытке по меньшей мере 95% или энантиомерном избытке по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует энантимерно обогащенная форма, то каждый асимметрический центр углерода присутствует в энантиомерном избытке по меньшей мере 50%, энантиомерном избытке по меньшей мере 60%, энантиомерном избытке по меньшей мере 70%, энантиомерном избытке по меньшей мере 80%, энантиомерном избытке по меньшей мере 90%, энантиомерном избытке по меньшей мере 95% или энантиомерном избытке по меньшей мере 99%. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в рацемической смеси, или в обогащенной энантиомерами форме, или в энантиоочистой форме, или в виде смеси диастереоизомеров.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, присутствующие в энантиомерном избытке по меньшей мере 90%, энантиомерном избытке по меньшей мере 95% или энантиомерном избытке по меньшей мере 99%.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, присутствующие в диастереомерном избытке по меньшей мере 90%, диастереомерном избытке по меньшей мере 95% или диастереомерном избытке по меньшей мере 99%.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формул (I-i):

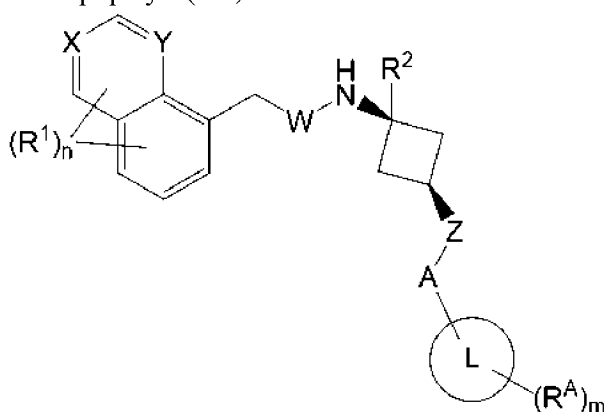


(I-i),

или его фармацевтически приемлемая соль, где A, L, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^A , n и m определены согласно варианту осуществления 1. В частности, A, L, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^A ,





n и m можно определять согласно любому из вариантов осуществления 2-39.


В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формул (I-ii):



(I-ii),

или его фармацевтически приемлемая соль, где A, L, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^A , n и m определены согласно варианту осуществления 1. В частности, A, L, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^A , n и m можно определять согласно любому из вариантов осуществления 2-39.

В формулах настоящей заявки термин «  » при $C-sp^3$ указывает на абсолютную стереохимию, либо (R), либо (S). В формулах настоящей заявки термин «  » при $C-sp^3$ указывает на абсолютную стереохимию, либо (R), либо (S). В формулах настоящей заявки термин «  » при $C-sp^3$ представляет собой ковалентную связь, где стереохимия связи не определена. Это означает, что термин «  » при $C-sp^3$ включает (S)-конфигурацию или (R)-конфигурацию соответствующего хирального центра. Кроме того, также могут присутствовать смеси. Следовательно, смеси стереоизомеров, например, смеси энантиомеров, таких как рацематы, и/или смеси диастереоизомеров охватываются настоящим изобретением.

Во избежание неоднозначности толкования, если структуры соединений изображены с неопределенной стереохимией по отношению к какой-либо R-группе, как представлено связью (), это означает, что асимметрический центр характеризуется либо (R)-, либо (S)-конфигурацией или существует в виде их смеси и указывается как таковой.

Во избежание неоднозначности толкования, в любой из формул настоящей заявки, когда группа R^1 показана прикрепленной к обоим кольцам, это означает, что группа(группы) R^1 может(могут) быть присоединена(присоединены) к любому из колец или множество групп R^1 могут быть присоединены к любому из колец.

Соответственно, используемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических

изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических различий составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические изомеры (энантиомеры) посредством известных способов, например, посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент можно использовать таким образом для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O,O'*-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой таковые, широко применяемые в фармацевтической области, которые известны как нетоксичные для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин «гидрат» относится к комплексу, где молекулой растворителя является вода. Специалист в данной области может обнаружить присутствие сольватов посредством таких инструментальных методов, как ЯМР.

Соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать полиморфы.

Способы получения

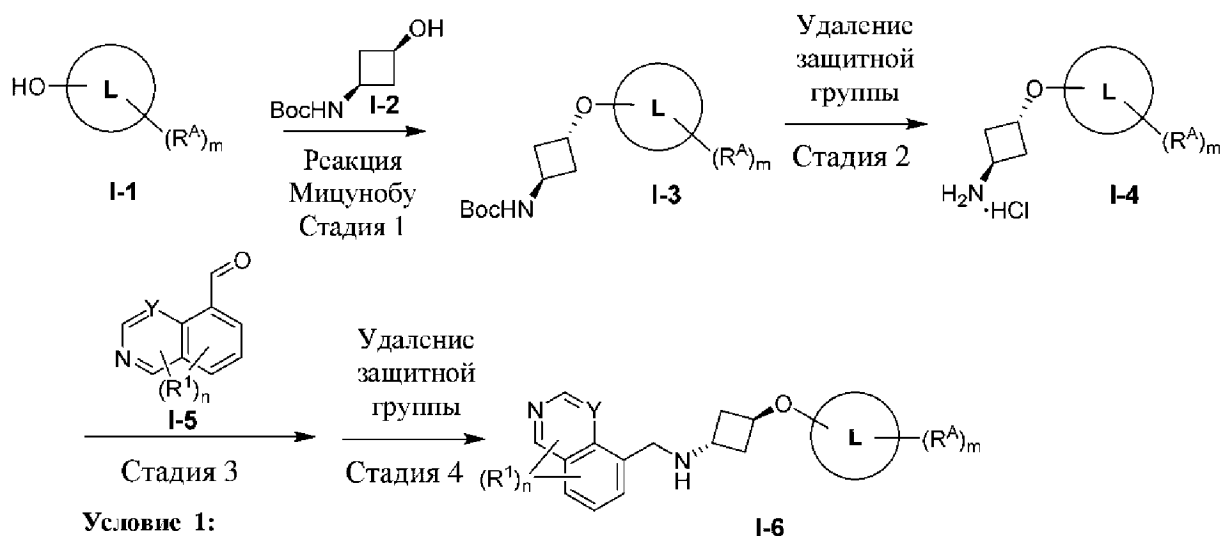
Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством множества способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии

органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники.

Как правило, соединения формулы (I) можно получать в соответствии со схемами, представленными ниже.

Соединения, предусмотренные в данном документе, можно получать согласно следующим примерам. В следующих схемах Y, R¹, L, R^A, n и m определены согласно приведенному варианту осуществления 1. В одном варианте осуществления Y, R¹, L, R^A, n и m определены согласно любому из приведенных вариантов осуществления 2-21, 23, 26-30.

Общая схема 1



Условие 1:

NaBH₄, TEA, AcOH
MeOH, к.т.

Условие 2:

DIPEA, NaBH(OAc)₃, DCM, к.т.

Условие 3:

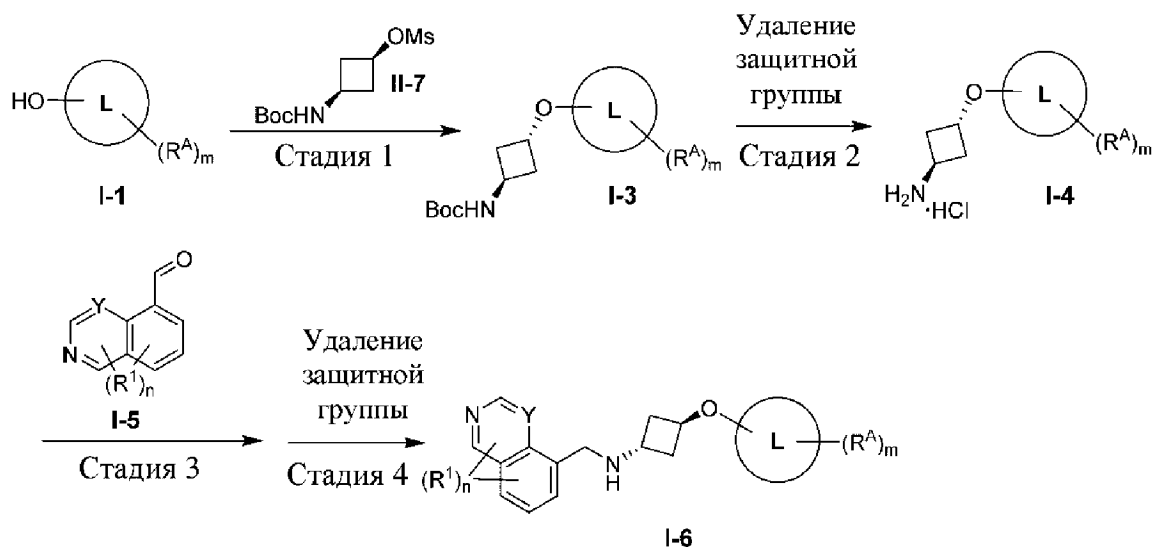
1. TEA/бензол, тепло

2. NaBH₄ или Na(CN)BH₃, MeOH

Исходный материал **I-1** либо коммерчески доступен, либо может быть получен стандартными химическими превращениями, как описано в отдельных процедурах или известно из уровня техники. **I-1** вводят в реакцию с коммерчески доступным циклобутиловым спиртом **I-2** в условиях типа реакции Мицунобу, например, PPh₃, DIAD, в растворителе, таком как THF, с получением **I-3**, который впоследствии обрабатывают в кислотных условиях, например, в HCl/диоксан, с получением производного амина **I-4**. Полученный в результате аминный продукт **I-4** можно подвергать восстановительному аминированию соответствующим альдегидом **I-5** с получением конечного соединения **I-6** после удаления защитной группы любой защищенной функциональной группы, например, присутствующей в качестве заместителя R¹ и/или R^A, например, в кислотных условиях с хлористоводородной кислотой в диоксане или с источником фторида, таким как фторид тетра-н-бутиламмония, в THF.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 2 ниже.

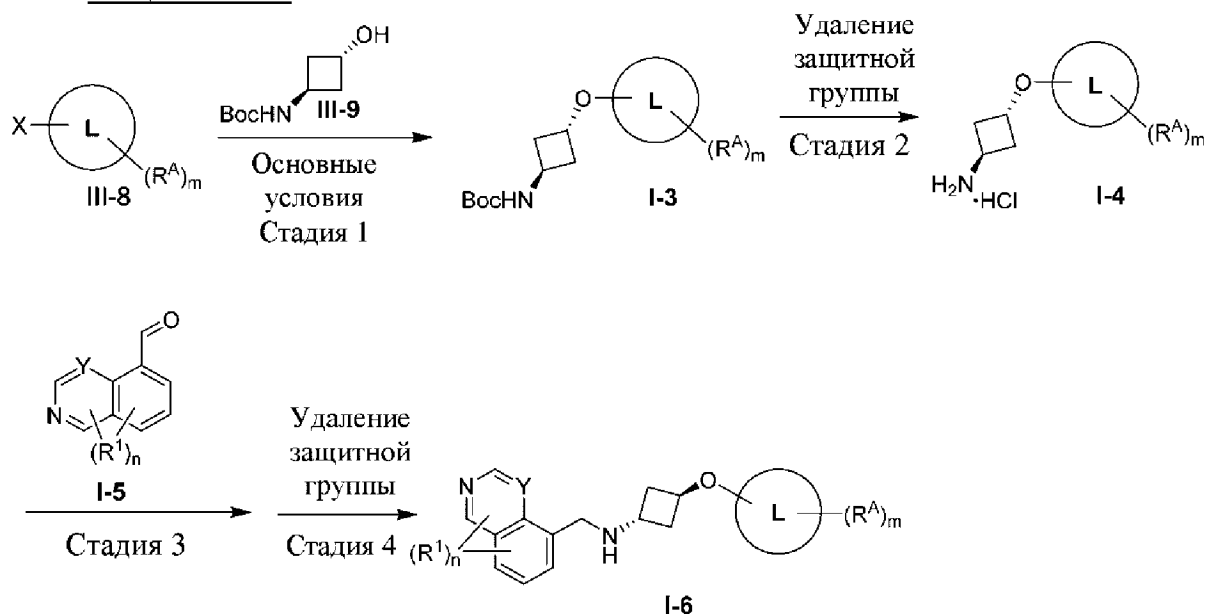
Общая схема 2



На схеме 2 соединения, такие как **I-1**, можно вводить в реакцию с **II-7** в основных условиях, например, в CsCO_3 , с получением **I-3**, который можно обрабатывать в кислотных условиях с получением амина **I-4**. Полученный в результате амин можно подвергать восстановительному аминированию соответствующим альдегидом **I-5** (например, с применением условий, описанных на общей схеме 1) с получением **I-6** после удаления защитной группы, как описано на стадии 4 общей схемы 1.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 3 ниже.

Общая схема 3

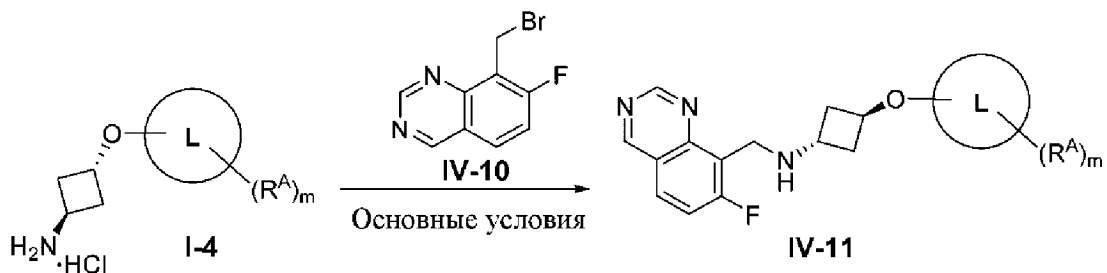


На схеме 3 соединения, такие как **III-8** (где X представляет собой галоген, например, Cl), можно вводить в реакцию с коммерчески доступным **III-9** в основных условиях, например, в NaNH или CsCO_3 и CuI , с получением **I-3**, который можно обрабатывать в кислотных условиях с получением амина **I-4**. Полученный в результате

аминный продукт можно подвергать восстановительному аминированию соответствующим альдегидом **I-5** (например, с применением условий, описанных на общей схеме 1) с получением **I-6** после удаления защитной группы, как описано на стадии 4 общей схемы 1.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 4 ниже.

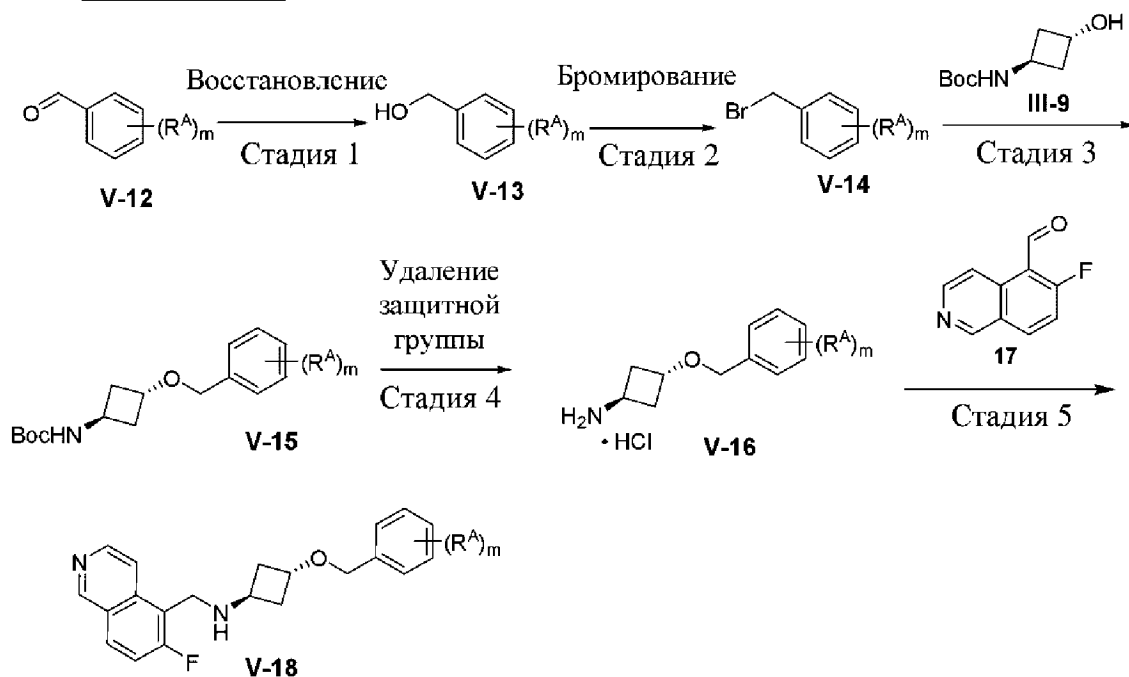
Общая схема 4



На схеме 4 соединения, такие как **I-4**, вводят в реакцию с соответствующим бромидом **IV-10** в основных условиях, например, в триэтиламинe, с получением **IV-11**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 5 ниже.

Общая схема 5

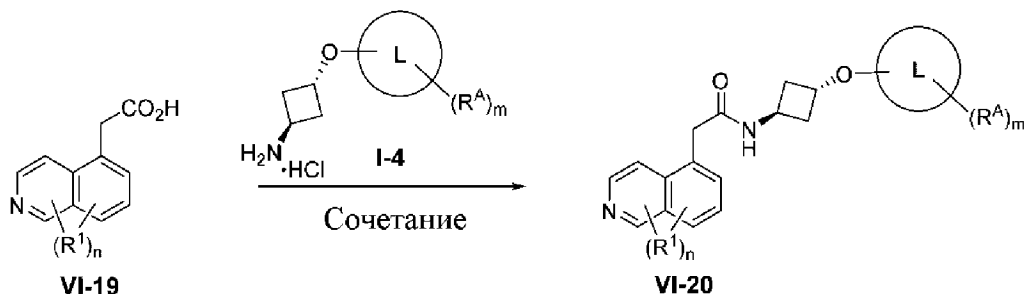


На схеме 5 альдегид, такой как **V-12**, можно обрабатывать восстановителем, таким как борогидрид натрия, с получением **V-13**. С помощью бромирования **V-13** получают **V-14** с применением подходящего бромирующего реагента, такого как трибромид фосфора. С помощью нуклеофильного замещения на **III-9** в присутствии основания, такого как гидрид натрия, получают **V-15**. С помощью удаления Boc-защитной группы в кислотных условиях, например, в HCl/диоксан, получают амин **V-16**. С помощью последующего

восстановительного аминирования соответствующим альдегидом **V-17** (например, с применением условий, описанных на общей схеме 1, предпочтительно условие 3) получают **V-18**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 6 ниже.

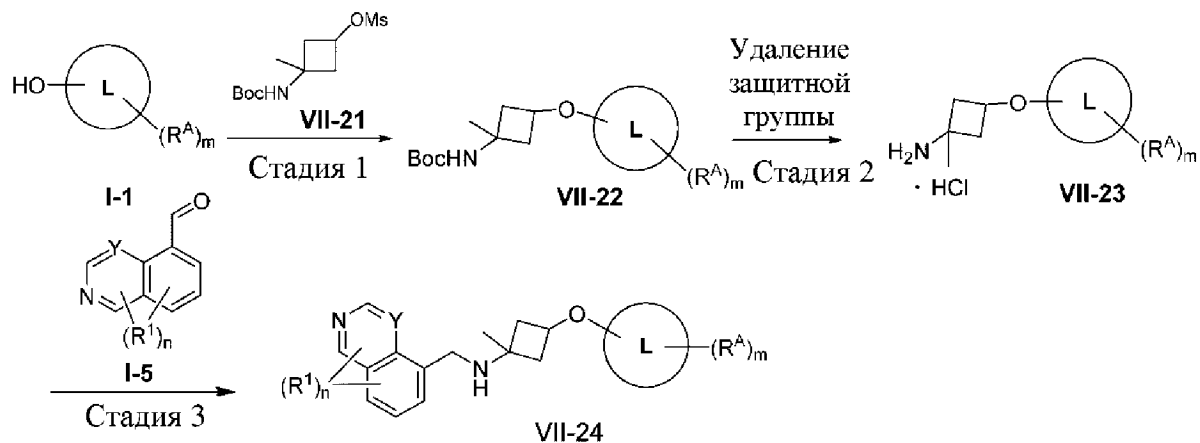
Общая схема 6



На схеме 6 кислоту, такую как **VI-19**, можно вводить в реакцию с **I-4** в условиях пептидного сочетания, например, **HATU**, **DIPEA**, и с применением растворителя, такого как **DMF**. Любые защищенные функциональные группы можно впоследствии подвергать удалению защитной группы, как описано на стадии 4 общей схемы 1, с получением амида **VI-20**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 7 ниже.

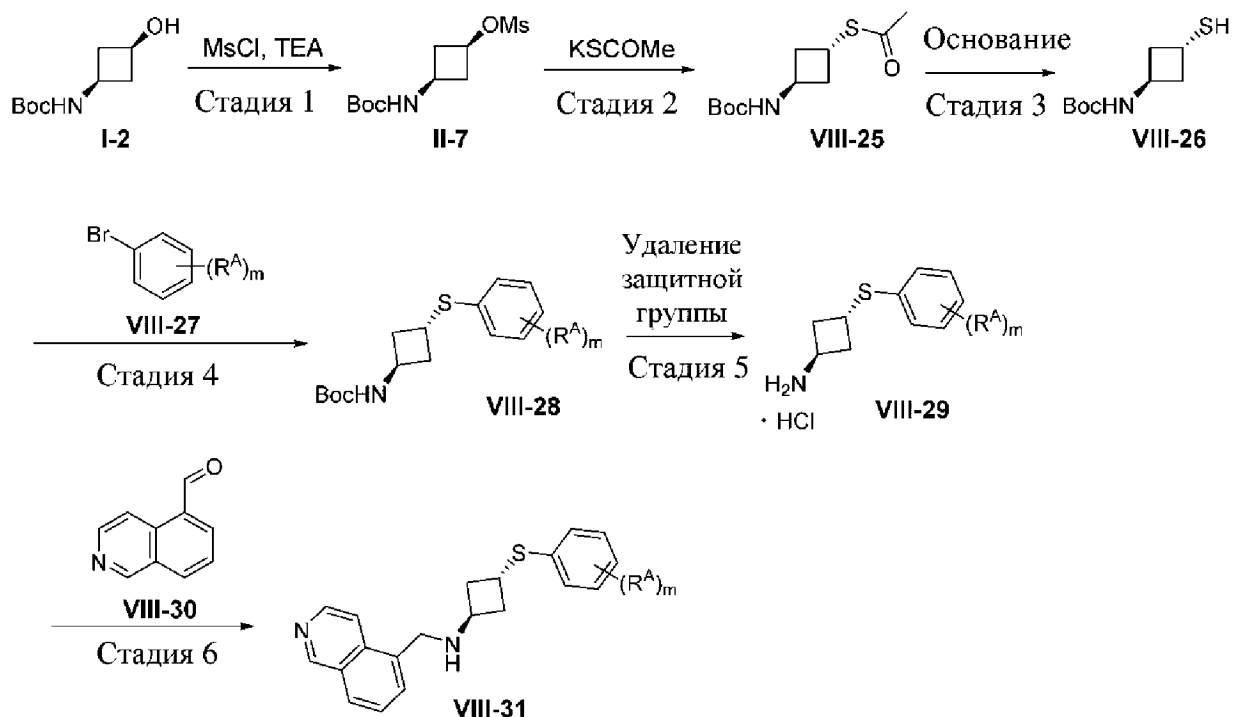
Общая схема 7



Мезилат **VII-21** подвергают нуклеофильному замещению спиртом **I-1** (например, **L** представляет собой C_6 - C_{10} арил) в основных условиях, например, в $CsCO_3$, с получением **VII-22**. С помощью удаления защитной группы в кислотных условиях, например, в HCl /диоксан, получают амин **VII-23**. **VII-23** можно подвергать восстановительному аминированию соответствующим альдегидом **I-5** (например, с применением условий, описанных на общей схеме 1, предпочтительно условие 3) с получением **VII-24**. Затем циклобутильные *цис*- и *транс*-изомеры разделяют.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 8 ниже.

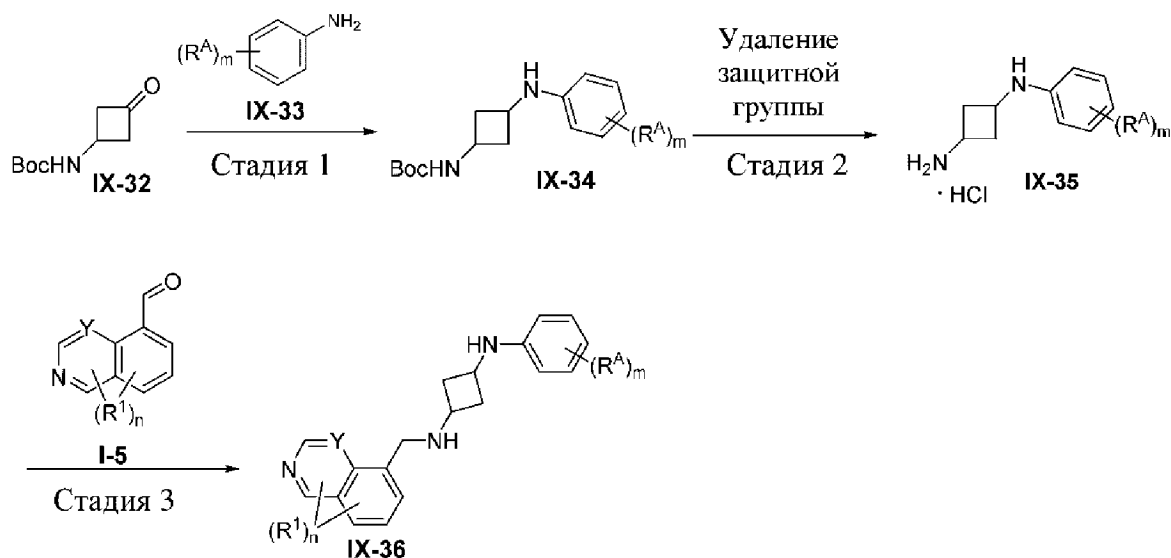
Общая схема 8



На схеме 8 коммерчески доступный спирт **I-2** можно подвергнуть реакции с мезилхлоридом в основных условиях, например, в триэтилаmine, с получением **II-7**. Тиоэфирный продукт **VIII-25** можно получать с помощью обработки **II-7** в нуклеофильных условиях, например, KSCOMe . С помощью удаления защитной группы в основных условиях, например, в NaOH , получают **VIII-26**, который затем можно подвергнуть реакции с соответствующим арилбромидом **VIII-27** в условиях типа реакции Бухвальда с применением Pd-катализатора, например, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и фосфинового лиганда, например, Xanthphos, и основания, например, DIPEA, в растворителе, таком как диоксан, с получением **VIII-28**. С помощью удаления защитной группы **VIII-28** кислотой, например, HCl , получают амин **VIII-29**, который можно подвергать восстановительному аминированию соответствующим альдегидом **VIII-30** (например, с применением условий, описанных на общей схеме 1, предпочтительно условие 1) с получением **VIII-31**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 9 ниже.

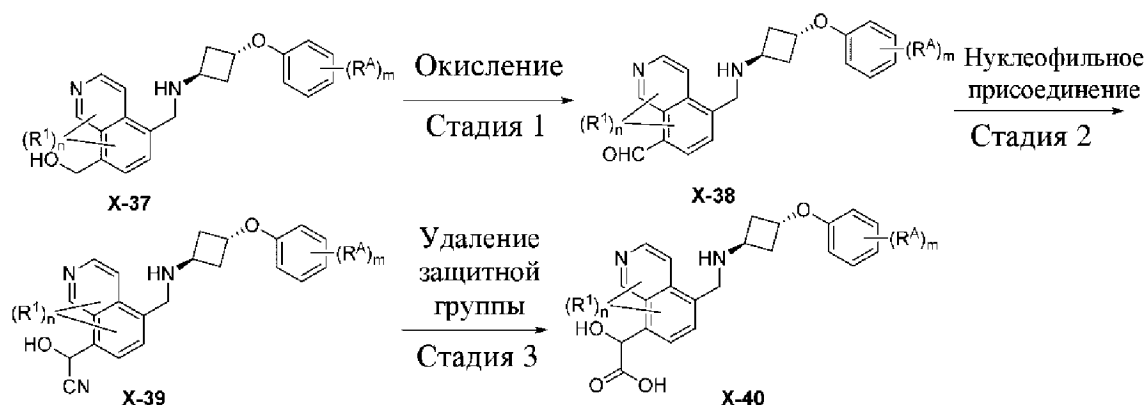
Общая схема 9



Коммерчески доступный **IX-32** вступает в реакцию с анилином **IX-33** в условиях восстановительного аминирования с получением **IX-34**, который впоследствии подвергается удалению защитной группы в кислотных условиях, например, в HCl/диоксан, с получением амина **IX-35**. С помощью введения в реакцию с альдегидом **I-5** в условиях восстановительного аминирования (например, с применением условий, описанных на общей схеме 1, предпочтительно условие 1) получают **IX-36**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 10 ниже.

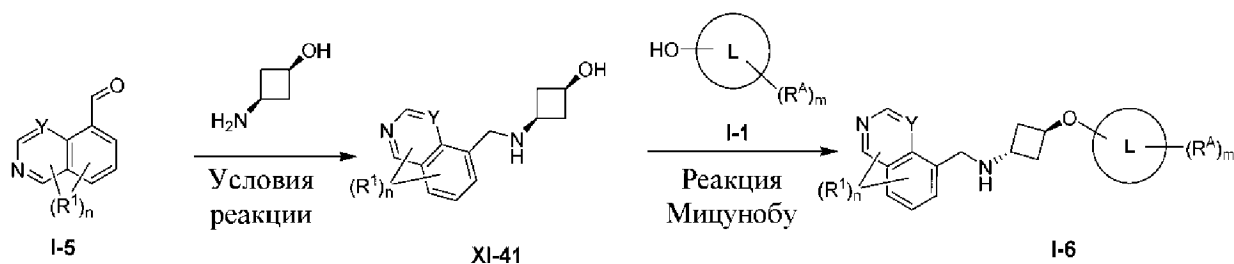
Общая схема 10



На схеме 10 с помощью окисления соединения **X-37**, например, MnO_2 , получают **X-38**. С помощью нуклеофильного добавления к альдегиду **X-38** источником цианогруппы, например, TMSCN , получают **X-39**. С помощью удаления защитной группы **X-39** в кислотных условиях, например, в HCl, получают кислоту **X-40**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 11 ниже.

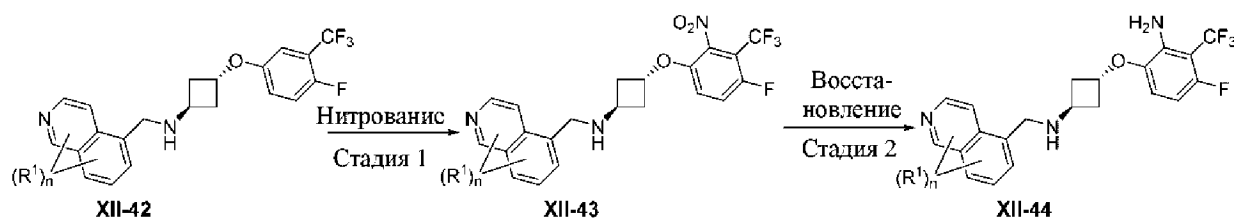
Общая схема 11



На схеме 11 с помощью восстановительного аминирования альдегида **I-5** (например, с применением условий, описанных на общей схеме 1) (1s,3s)-3-аминоциклобутан-1-олом получают **XI-41**. С помощью введения в реакцию с **I-1** в условиях типа реакции Мицунобу, как описано на стадии 1 общей схемы 1, получают **I-6**.

В качестве альтернативы нитрованные соединения можно получать, как показано на общей схеме 12 ниже.

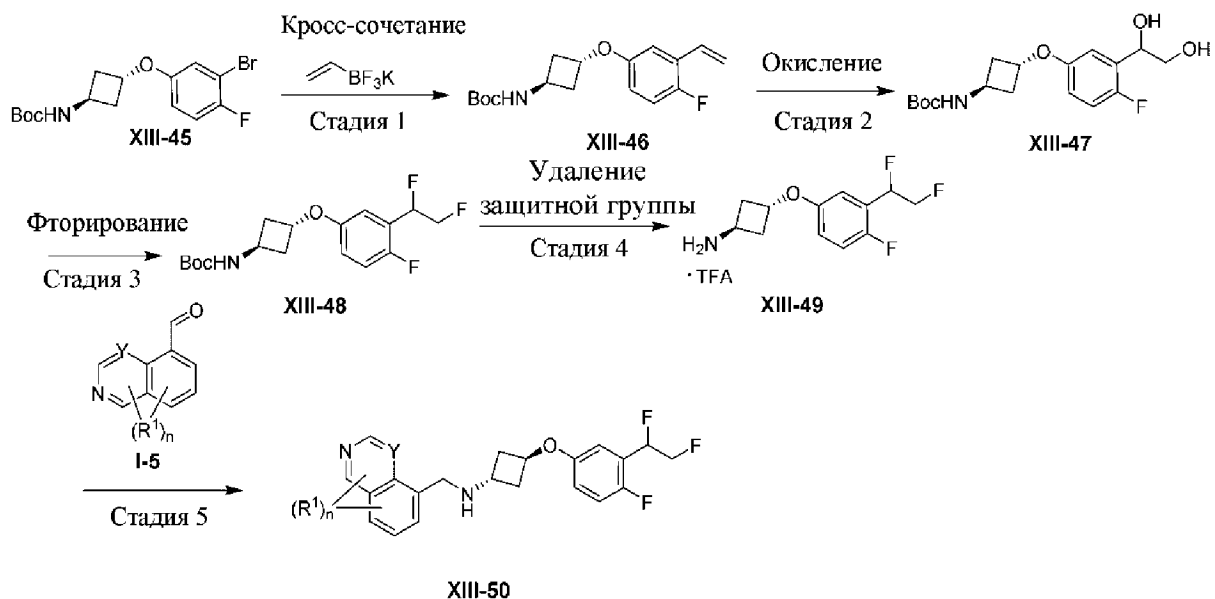
Общая схема 12



На схеме 12 с помощью нитрования **XII-42**, например, с применением H_2SO_4 и HNO_3 , получают **XII-43**, который затем восстанавливают, например, Zn и AcOH , с получением **XII-44** после разделения региоизомеров.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 13 ниже.

Общая схема 13

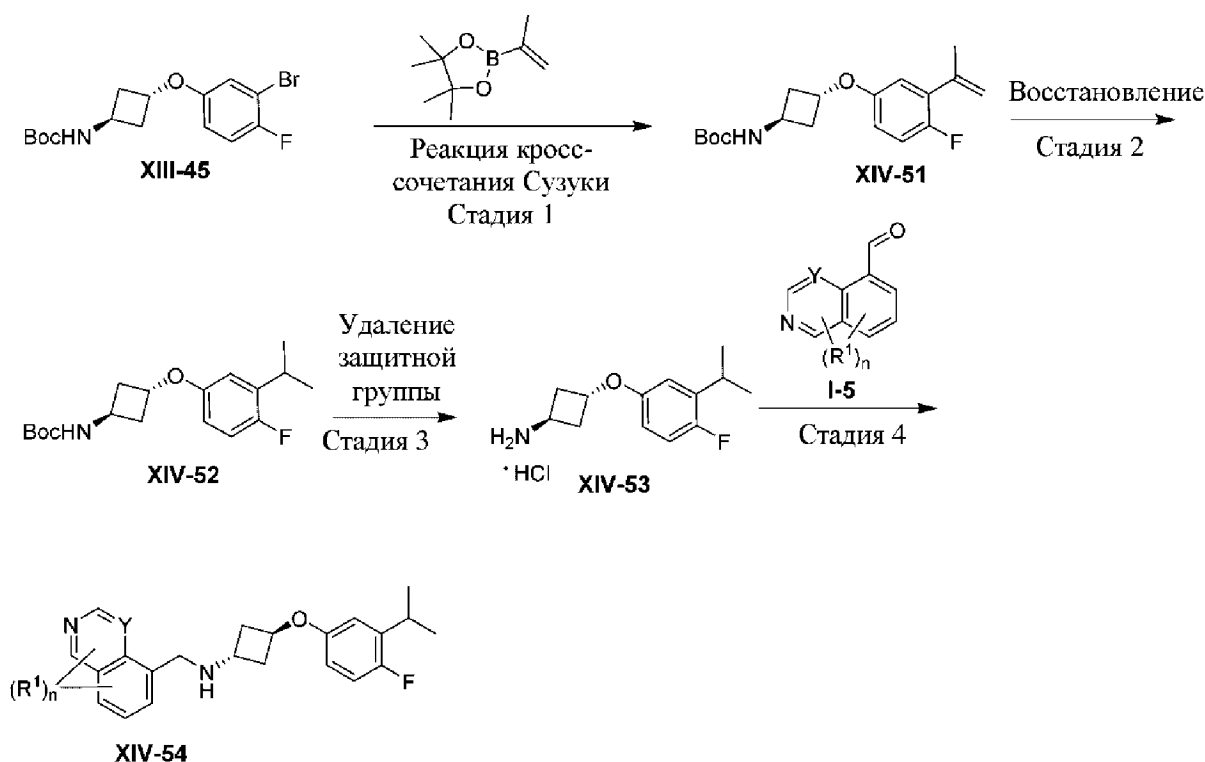


На схеме 13 с помощью перекрестного сочетания **XIII-45** в условиях типа реакции Сузуки с трифтор(винил)боратом калия с применением основания, например, TEA, и Pd-

катализатора, например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, получают **XIII-46**, который затем можно окислить, например, OsO_4 , с получением диола **XIII-47**. С помощью обработки диола **XIII-47** фторирующим реагентом, например, DAST, получают **XIII-48**. С помощью удаления защитной группы **XIII-48** в кислотных условиях, например, в TFA, получают **XIII-49**, который можно подвергнуть реакции с альдегидом **I-5** в условиях восстановительного аминирования (как описано на стадии 4 общей схемы 1) с получением **XIII-50**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 14 ниже.

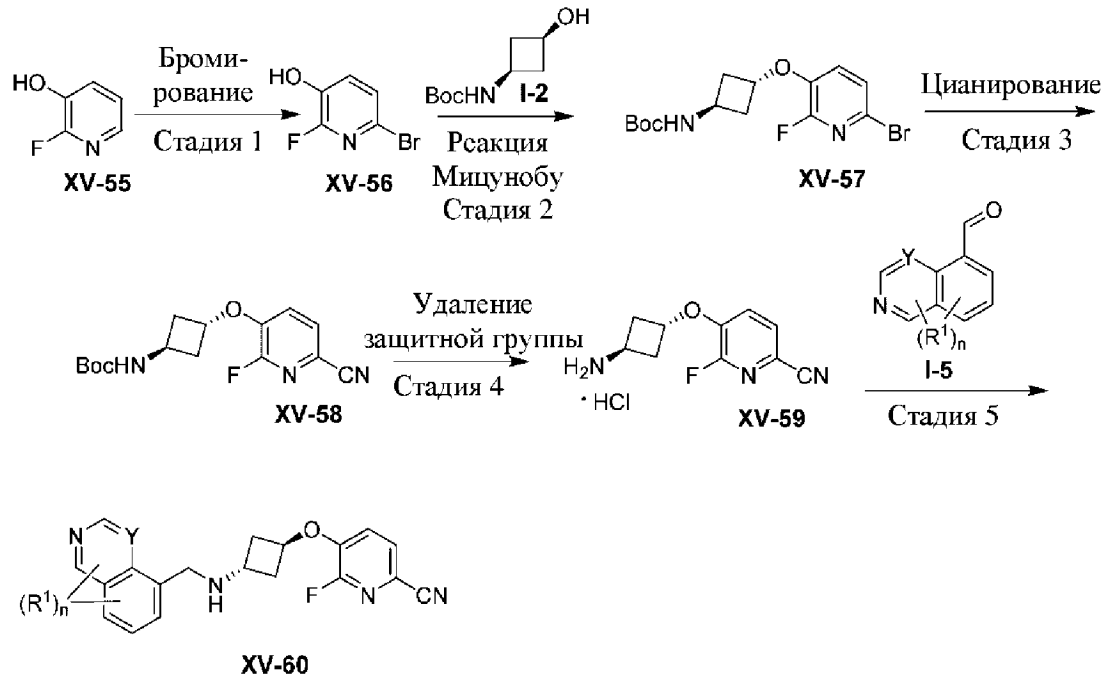
Общая схема 14



С помощью кросс-сочетания **XIII-45** с соответствующим эфиром бороновой кислоты, например, 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом, в условиях типа реакции Сузуки, например, с основанием, таким как K_3PO_4 , Pd-катализатором, таким как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, в подходящем растворителе, например, 1,4-диоксане, получают **XIV-51**. С помощью восстановления, например, в условиях гидрогенизации, например, Pd/C и H_2 , алкена **XIV-51** получают **XIV-52**. С помощью последующего удаления защитной группы **XIV-52** в кислотных условиях получают **XIV-53**, который подвергают восстановительному аминированию соответствующим альдегидом **I-5** (как описано на стадии 4 общей схемы 1) с получением **XIV-54**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 15 ниже.

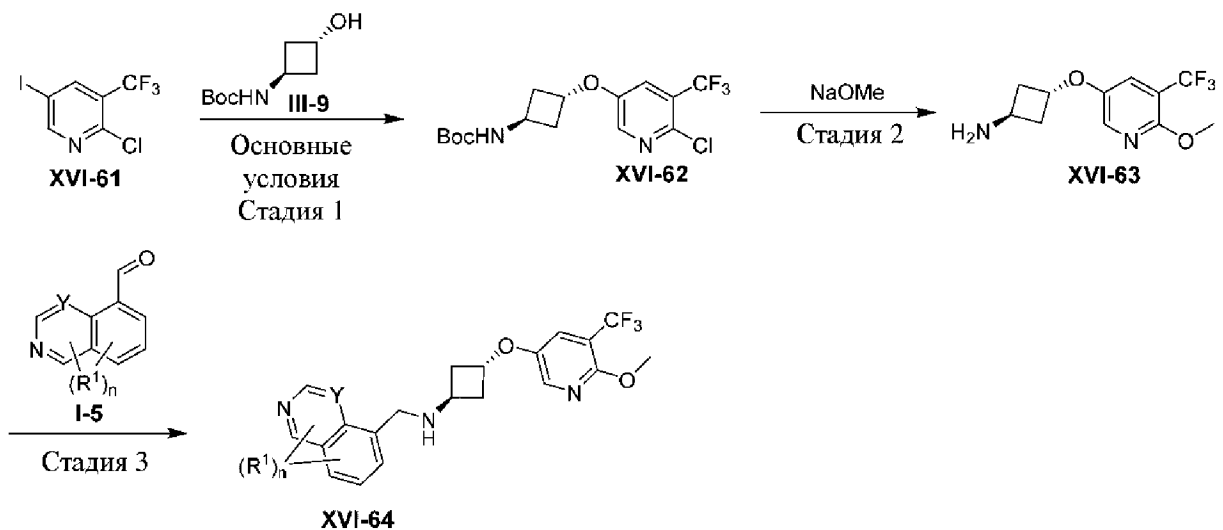
Общая схема 15



На схеме 15 коммерчески доступный **XV-55** можно бромировать, например, с применением смеси бром/уксусная кислота, с получением **XV-56**. С помощью последующего введения в реакцию с **I-2** в условиях типа реакции Мицунобу (например, как описано на стадии 1 общей схемы 1) получают **XV-57**. С помощью цианирования **XV-57**, катализируемого Pd, с использованием $\text{Zn}(\text{CN})_2$ и Pd катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и лиганда, такого как *drpf*, получают **XV-58**, который затем подвергают удалению защитной группы в кислотных условиях с получением **XV-59**. С помощью введения в реакцию с альдегидом **I-5** в условиях восстановительного аминирования (как описано на стадии 4 общей схемы_1) получают **XV-60**.

В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 16 ниже.

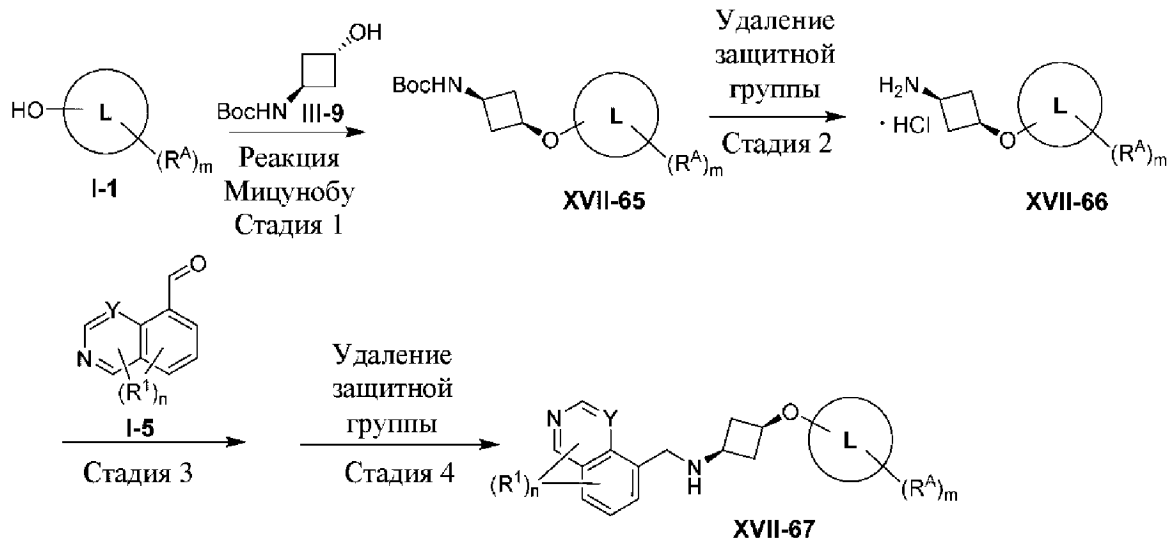
Общая схема 16



На схеме 16 коммерчески доступный **XVI-61** вводят в реакцию с **III-9** в основных условиях, например, в NaH или Cs₂CO₃ и CuI, с получением **XVI-62**. Затем **XVI-62** вводят в реакцию с NaOMe с получением **XVI-63**. С помощью последующего введения в реакцию с альдегидом **I-5** в условиях восстановительного аминирования (как описано на стадии 4 общей схемы 1) получают **XVI-64**.

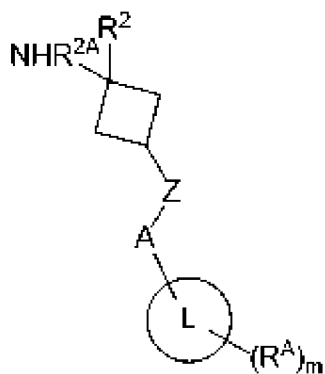
В качестве альтернативы соединения можно получать, как показано на общей схеме 17 ниже.

Общая схема 17



На схеме 17 с помощью реакции Мицунобу **I-1** (например, как описано на стадии 1 общей схемы 1) с коммерчески доступным **III-9** получают **XVII-65**, который можно последовательно обрабатывать в кислотных условиях с получением амина **XVII-66**. С помощью дополнительной реакции с альдегидом **I-5** в условиях восстановительного аминирования (как описано на стадии 4 общей схемы 1) получают **XVII-67** после удаления защитной группы любых защищенных функциональных групп, например, присутствующих в качестве заместителя R¹ и/или R^A, например, в кислотных условиях с хлористоводородной кислотой в диоксане или источником фторида, таким как фторид тетра-н-бутиламмония в THF.

В дополнительном варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (X) или его соль,



(X),

где

Z представляет собой NH, O или S;

A представляет собой CH₂ или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкила, SF₅, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -(CH₂)_p-NR³R⁴ и -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил),

где каждый C₃-C₆циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1};

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и C₁-C₆галогеналкила;

R² выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R^{2A} выбран из водорода и защитной группы для азота (PG) (соответствующим образом, *трет*-бутилкарбамата (Boc));

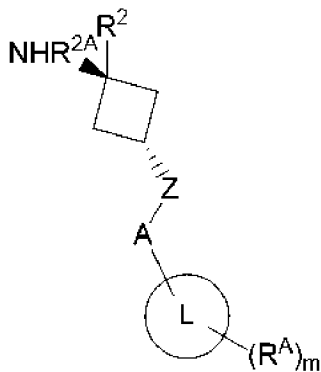
R³ в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из -SO₂R⁵, водорода, -C(=O)-(C₁-C₆алкила) и C₁-C₆алкила;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из NH₂ и C₁-C₆алкила;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В дополнительном варианте осуществления соединение формулы (X) характеризуется формулой (X-a):

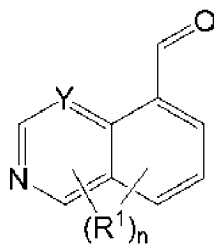


(X-a),

где A, L, Z, R^A, R², R^{2A} и m являются такими, как определено для формулы (X).

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, предусматривающий стадию:

1) введения в реакцию соединения формулы (X) (например, когда R^{2A} представляет собой водород) или его соли, например, HCl, с соединением формулы (I-5):



(I-5),

где

Y выбран из N и CH;

R^1 в каждом случае независимо выбран из гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, галогена, C_1 - C_6 галогеналкила и NR^3R^4 ,

где каждый C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a} ;

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR^3R^4 и $-C(=O)-OH$;

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из $-SO_2R^5$, водорода, $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкила) и C_1-C_6 алкила;

R^5 в каждом случае независимо выбран из NH_2 и C_1-C_6 алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

в условиях восстановительного аминирования, необязательно с последующим

2) удалением защитной группы любых защищенных функциональных групп, например, присутствующих в качестве заместителя R^1 и/или R^A , с получением соединения формулы (I).

Реакции восстановительного аминирования можно проводить, как описано в процедурах в разделе «Примеры» или как известно из уровня техники.

В одном из вариантов осуществления условия восстановительного аминирования выбраны из:

1) $NaBH_4$, NEt_3 , $AcOH$, растворитель, такой как метанол, и реакцию проводят при комнатной температуре или нагревают до подходящей температуры (например, не более температуры кипения);

2) $NaBH(OAc)_3$, $i-Pr_2NEt$, растворитель, такой как DCM, и реакцию проводят при комнатной температуре или нагревают до подходящей температуры (например, не более температуры кипения); и

3) NEt_3 и растворитель, такой как бензол, и нагревают до подходящей температуры (например, не более температуры кипения) с последующим добавлением $NaBH_4$ или $Na(CN)BH_3$, и растворитель, такой как метанол, и реакцию проводят при комнатной температуре или нагревают до подходящей температуры (например, не более температуры кипения).

Удаление защитной группы, например, защищенных амино- или гидроксильных функциональных групп, можно проводить, как описано в процедурах в разделе «Примеры» или как известно из уровня техники.

В варианте осуществления условия удаления защитной группы выбраны из:

- 1) кислотных условий, например, с чистой хлористоводородной кислотой, или хлористоводородной в диоксане, или трифторуксусной кислотой;
- 2) источника фторида, такого как фторид тетра-н-бутиламмония, в растворителе, таком как THF; и
- 3) смеси условий 1 и 2.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как те, что описаны в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции.

Соединения формулы (I) и ее подформулы, описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в фармацевтическом составе в качестве активного ингредиента. Соответственно, в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций известны специалистам в данной области, и их можно найти, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (текущее издание); Pharmaceutical Dosage Forms Tablets (Lieberman, Lachman и Schwartz, редакторы), текущее издание, опубликованное Marcel Dekker, Inc., а также в Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, редактор), 1553-1593 (текущее издание).

Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, местное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, пилюлях, гранулах, порошках или суппозиториях) или в жидкой форме (в том числе без ограничения в растворах, суспензиях или эмульсиях). Фармацевтические композиции можно подвергать традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- a) разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- b) смазывающих веществ, например диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля;
- c) связующих средств, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном;
- d) разрыхлителей, например, крахмалов, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей, и
- e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой капсулы, содержащие только активный ингредиент.

Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Способ введения и фармацевтическая композиция тесно связаны с терапевтическими количествами соединений или составов, которые требуются и эффективны для данного лечебного применения. Предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции можно приготовить для офтальмологического, внутриглазного, местного и чрескожного введения. В конкретных вариантах осуществления предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции подходят для глазного введения. Для приготовления фармацевтических композиций активный ингредиент можно смешивать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями в соответствии с обычными методиками составления фармацевтических составов. Носитель(носители) может(могут) принимать самые разнообразные формы в зависимости от желательной для введения формы препарата.

Подходящие композиции для перорального введения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или настоек, растворов или твердой дисперсии. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически эстетичными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или

фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, и за счет чего обеспечивается устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, для обеспечения замедленного действия можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными методами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению через кожу получающего их пациента. Например, трансдермальные устройства представлены в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно вместе с носителями, необязательно барьерный элемент, контролирующей скорость, для доставки соединения через кожу получающего его пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для прикрепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например, в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для накожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т. п. Таким образом, они являются особенно подходящими

для применения в составах для местного применения, в том числе косметических, хорошо известных из области техники. Таковые могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

Используемое в данном документе местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. В целях удобства их можно доставлять в форме сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы из смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, диспенсера с помпой, пульверизатора, распылителя или небулайзера с использованием подходящего газа-вытеснителя или без него.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, составлены в виде растворов, суспензий, гелей, кремов, мазей, липосом, глазных вкладышей или других фармацевтических композиций, подходящих, в конкретных вариантах осуществления, для местного введения на поверхность глаза, роговицу, веко, края глаза, ресницы и/или край века для доставки композиции в глаз. В некоторых вариантах осуществления можно использовать жидкие (водные или неводные) растворы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят в виде глазных капель для местного введения на поверхность глаза, роговицу, веко, края века, ресницы и/или края глаза, для доставки композиции в глаз. Нанесение фармацевтической композиции можно выполнять с помощью аппликатора, такого как палец субъекта, Weck-Cel®, Q-tip® или другого устройства, способного доставлять состав к веку, ресницам и/или краю века для того, чтобы доставить композицию в глаз. Предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции могут быть вязкими или полувязкими; жидкими, твердыми или полутвердыми; водными или неводными, в зависимости от места нанесения, дозы, растворимости лекарственного средства и множества других факторов, которые учитываются специалистами в данной области.

В предлагаемой в данном документе фармацевтической композиции можно использовать любой из множества носителей. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой неводный носитель (например, масло или смесь масел), имеющий вязкость в пределах от приблизительно 50 до приблизительно 1000 сП, от приблизительно 50 до приблизительно 500 сП, от приблизительно 50 до приблизительно 200 сП или от приблизительно 60 до приблизительно 120 сП. В некоторых вариантах осуществления неводный носитель содержит масло, например, растительные масла, силиконовые масла, минеральное масло или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления носитель может представлять собой жидкий парафин, белый вазелин, очищенный ланолин, гелеобразующий углеводород, полиэтиленгликоль, гидрофильную мазевую основу, белую мазевую основу, абсорбирующую мазевую основу, мазевую основу Макрогол, простую мазевую основу и т.п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая

композиция может включать мономерный полиол, такой как глицерин, пропиленгликоль и этиленгликоль, полимерные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, сложные эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и гидроксипропилцеллюлоза; декстраны, такие как декстран 70; водорастворимые белки, такие как желатин, полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и повидон; карбомеры, такие как карбомер 934P, карбомер 941, карбомер 940 и карбомер 974P; и смолы, такие как HP-гуар.

Дополнительные вспомогательные вещества необязательно могут быть включены в предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции. Примеры дополнительных вспомогательных веществ включают, например, усилители тонуса, консерванты, солюбилизаторы, нетоксичные вспомогательные вещества, смягчающие средства, секвестрирующие средства, регуляторы pH, соразтворители, вещества, повышающие вязкость, и их комбинации.

Для корректировки pH, например, до физиологического pH, можно использовать буферы. В некоторых вариантах осуществления pH фармацевтической композиции поддерживают в пределах от приблизительно 4,0 до приблизительно 8,0, например, от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0, например, от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,8. Можно добавлять подходящие буферы, такие как, например, борная кислота, борат натрия, цитрат калия, лимонная кислота, бикарбонат натрия, трис(гидроксиметил)аминометан (ТРИС) и различные смешанные фосфатные буферы (включая комбинации Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 и KH_2PO_4) и их смеси. Как правило, буферы можно использовать в количествах в пределах массовой доли от приблизительно 0,05 до приблизительно 2,5%, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5%.

При необходимости тоничность можно регулировать с помощью веществ, повышающих тоничность. Такие вещества могут быть, например, ионного и/или неионного типа. Примеры ионных усилителей тоничности включают, например, галогениды щелочных или земельных металлов, такие как, например, CaCl_2 , KBr , KCl , LiCl , NaI , NaBr или NaCl , Na_2SO_4 или борная кислота. Неионные усилители тоничности включают, например, мочевины, глицерин, сорбит, маннит, пропиленгликоль или декстрозу. В одном варианте осуществления предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции могут характеризоваться значением осмоляльности от приблизительно 225 до приблизительно 400 миллиосмолей на килограмм (мОсм/кг). В одном варианте осуществления достигается значение осмоляльности от приблизительно 280 до приблизительно 320 мОсм.

В дополнительных вариантах осуществления предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции, такие как композиции для местного применения, могут дополнительно содержать консервант. Консервант обычно можно выбирать из соединений четвертичного аммония, таких как хлорид бензалкония, хлорид бензоксония (например, N-бензил-N-(C₈-C₁₈диметиламмоний)хлорид) и т. п. Примеры консервантов, отличных от солей четвертичного аммония, включают, например,

алкилртутные соли тиосалициловой кислоты, такие как, например, тиомерсал, нитрат фенилртути, ацетат фенилртути или борат фенилртути, перборат натрия, хлористокислый натрий, парабены, такие как, например, метилпарабен или пропилпарабен, спирты, такие как, например, хлорбутанол, бензиловый спирт или фенилэтанол, производные гуанидина, такие как, например, хлоргексидин или полигексаметиленбигуанид, перборат натрия или сорбиновая кислота. При необходимости в фармацевтическую композицию, предусмотренную в данном документе, можно добавлять достаточное количество консерванта для обеспечения защиты от вторичного загрязнения во время использования, вызванного бактериями и грибами. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции, такие как композиции для местного применения, могут дополнительно содержать Polyquad®. В другом варианте осуществления предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции не содержат консервант.

Предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции могут дополнительно содержать солюбилизатор. Подходящие солюбилизаторы включают без ограничения тилоксапол, сложные эфиры глицерина и полиэтиленгликоля жирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля жирных кислот, полиэтиленгликоли, простые эфиры глицерина или циклодекстрины.

Предусмотренные в данном документе фармацевтические композиции могут дополнительно содержать нетоксичные вспомогательные вещества, такие как эмульгаторы, смачивающие средства или наполнители, например, полиэтиленгликоли с обозначением 200, 300, 400 и 600, или карбовакс с обозначением 1000, 1500, 4000, 6000 и 10000. Количество и тип добавляемого вспомогательного вещества соответствуют конкретным требованиям и обычно находятся в пределах массовой доли от примерно 0,0001 до примерно 90%. Другие соединения также могут быть добавлены к фармацевтическим композициям, предусмотренным в данном документе, для корректировки (например, увеличения) вязкости носителя. Примеры веществ, повышающих вязкость, включают без ограничения полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, хондроитинсульфат и его соли, декстраны, различные полимеры из ряда целлюлозы, виниловые полимеры и полимеры акриловой кислоты.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть представлена в форме водной суспензии или водного раствора. В одном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представлена в форме водной суспензии.

Водные фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать с применением стандартных процедур, знакомых специалисту в данной области техники, например, путем смешивания различных компонентов, предпочтительно при температуре окружающей среды и атмосферном давлении. В одном варианте осуществления водные фармацевтические композиции по настоящему изобретению подходят для глазного введения.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представлена в форме глазной мази, глазного геля, крема для глаз или глазных капель.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят субъекту местно в глаза.

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, т. е. антагонизирующие TRPV1 свойства, например, как видно из тестов *in vitro*, как показано в примерах, и, следовательно, показаны для терапии или для использования в качестве исследовательских химических веществ, т. е. в качестве фармакологически активных соединений.

Дополнительные свойства раскрытых соединений включают хорошую активность в описанных в данном документе биологических анализах, благоприятный профиль безопасности и благоприятные фармакокинетические свойства

Заболевания и нарушения и способы применения

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, при которых рекомендуется применение антагониста TRPV1. В одном варианте осуществления на заболевание или нарушение влияет ингибирование активности TRPV1.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли характеризуются антагонистической активностью к TRPV1 и, как полагают, их потенциально можно использовать для лечения или профилактики некоторых заболеваний или нарушений или лечения боли, связанной с ними, например, респираторных заболеваний, астмы, кашля, хронической обструктивной болезни легких (COPD), бронхоспазма, ринита, воспалительных нарушений, боли, например острой боль, хронической боли, нейропатической боли, послеоперационной боли, посттравматической артритической боли, остеоартритной боли, боли в спине, висцеральной боли, раковой боли, алгезии, невралгии, зубной боли, головной боли, мигрени, нейропатий, туннельного синдрома запястья, диабетической нейропатии, ВИЧ-ассоциированной нейропатии, постгерпетической невралгии, фибромиалгии, неврита, ишиаса, повреждения нервов, ишемии, нейродегенерации, инсульта, постинсультной боли, рассеянного склероза, эзофагита, изжоги, метаплазии Барретта, дисфагии, гастроэзофагеального рефлюкса (GERD), язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, воспалительного заболевания кишечника, колита, болезни Крона, гиперчувствительности органов малого таза, тазовой боли, менструальной боли, почечной колики, недержания мочи, цистита, ожогов, зуда, псориаза, зуда и рвоты, глазных заболеваний или нарушений.

В варианте осуществления глазное заболевание или нарушение представляет собой нарушение на поверхности глаза. В дополнительном варианте осуществления нарушение на поверхности глаза выбрано из хронической боли на поверхности глаза (COSP), болезни сухого глаза (в том числе симптомы сухого глаза, в том числе симптомы сухого глаза, ассоциированные с рефракционной хирургией, такой как операция LASIK), синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

В варианте осуществления глазное заболевание или нарушение представляет собой боль на поверхности глаза. В некоторых вариантах осуществления боль на поверхности глаза представляет собой острую или эпизодическую боль на поверхности глаза. В некоторых вариантах осуществления боль на поверхности глаза представляет собой хроническую боль на поверхности глаза, например, которая продолжается на протяжении по меньшей мере 3 месяцев.

В варианте осуществления глазное заболевание или нарушение представляет собой глазную гиперемию.

Принимая во внимание их активность в качестве ингибиторов TRPV1, соединения формулы (I) и ее подформулы в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли применимы в лечении состояний, которые можно лечить путем ингибирования активности TRPV1. В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, на которое влияет ингибирование активности TRPV1, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования активности TRPV1 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ антагонистического воздействия в отношении активности TRPV1 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения, уменьшения или предупреждения боли у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. Боль может быть острой, такой как боль, являющаяся следствием травмы или операции, или хронической. Примеры боли включают, в частности, боль, например, боль в костях и суставах (остеоартрит), раковую боль, миофасциальную боль (мышечная травма, фибромиалгия) и периоперационную боль (общая хирургия, гинекологическая хирургия). Другие примеры включают хроническую боль, особенно воспалительную, например, хроническую воспалительную боль. Дополнительные примеры боли включают боль, в которой играет роль активация TRPV1 или участвует в ней и, следовательно, поддается лечению соединениями, раскрытыми в данном документе. Такие состояния включают хроническую боль с воспалительным компонентом, как например ревматоидный артрит; боль в костях и суставах (остеоартрит); послеоперационную боль; мышечно-скелетную боль, такую как фибромиалгия; миофасциальные болевые синдромы; головную боль, включая мигрень, острую или хроническую головную боль напряжения, кластерную головную боль, боль в височно-нижнечелюстной области и боль в верхнечелюстной пазухе; боль в ухе; боль при эпизиотомии; ожоги и особенно ассоциированную с ними первичную гипералгезию; глубокую и висцеральную боль, например, боль в сердце, мышечную боль, боль в глазах, лицевую боль, мигрень, боль в животе, гинекологическую боль, такую как дисменорея и родовые боли; боли, ассоциированные с урогенитальным трактом, такие как цистит и вульвагиния; воспалительные заболевания кожи, например псориаз и экзема или зуд неспецифического происхождения; хроническую боль, ассоциированную с повреждением нерва и/или заболеваниями, поражающими нервную

систему, такими как нейропатическая боль, ассоциированная с постгерпетической невралгией, диабетическая нейропатия, нейропатия, вызванная химиотерапией, ампутации («фантомная боль в конечностях»), ущемление нерва и отрыв плечевого сплетения, боль в пояснице, радикулит и болезнь Бехтерева, рефлекторная симпатическая дистрофия и другие хронические повреждения нервов; сложные регионарные болевые синдромы; боль в центральной нервной системе, например, боль из-за повреждения спинного мозга или ствола головного мозга или инсульта; подагру; боль в рубцах; боль, ассоциированную с карциномой, часто называемую раковой болью.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения воспалительных заболеваний у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные воспалительные заболевания включают воспалительные заболевания дыхательных путей, например, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD) или астму; кашель; недержание мочи; мигрень; висцеральные нарушения, например, воспалительное заболевание кишечника; ринит; цистит, например, интерстициальный цистит; панкреатит; увеит; воспалительные нарушения кожи, такие как экзема и псориаз; ревматоидный артрит; воспалительные нарушения кишечника, например, синдром раздраженного кишечника; болезнь Крона; язвенный колит; и цистит, например, интерстициальный цистит, нефрит и увеит.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ расслабления гладких мышц у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры заболеваний или состояний, при которых требуется применение релаксантов гладкой мускулатуры, включают, например, лечение спазма желудочно-кишечного тракта или матки, например, в терапии болезни Крона, язвенного колита или панкреатита.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения гиперреактивности дыхательных путей или лечения или предупреждения воспалительных явлений, ассоциированных с заболеванием дыхательных путей, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные состояния включают астму, ограничение или устранение гиперреактивности дыхательных путей при астме. Другие состояния включают как эндогенную, так и, в особенности, экзогенную астму, такую как аллергическая астма, а также, например, астму физического усилия, профессиональную астму, астму, индуцированную после бактериальной инфекции, другие неаллергические виды астмы и «синдром свистящего дыхания у младенцев». Об эффективности лечения астмы будет свидетельствовать снижение частоты или тяжести симптоматических приступов, например, острых астматических или бронхokonстрикторных приступов, а также

снижение потребности в другой симптоматической терапии, например, противовоспалительной, например, кортикостероидной; или бронхолитической, например, β 2-адренергической, терапии. Другие воспалительные или обструктивные заболевания включают пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное заболевание легких, часто сопровождающееся повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и, в частности, биссиноз. Дополнительные воспалительные или обструктивные заболевания и состояния дыхательных путей включают синдром расстройств дыхания у взрослых (ARDS), хроническую обструктивную болезнь легких или дыхательных путей (COPD или COAD) и бронхит, аллергический и вазомоторный ринит.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения септического шока у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные состояния включают септический шок, например, при применении антигиповолемических и/или антигипотензивных средств; при лечении воспалительных заболеваний кишечника; отек головного мозга; головную боль.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения нарушения на поверхности глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни сухого глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или уменьшения боли на поверхности глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления боль на поверхности глаза представляет собой острую или эпизодическую боль на поверхности глаза. В некоторых вариантах осуществления боль на поверхности глаза представляет собой хроническую боль на поверхности глаза, например, которая продолжается на протяжении по меньшей мере 3 месяцев. В варианте осуществления боль на поверхности глаза или хроническая боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции

мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

В конкретном варианте осуществления боль на поверхности глаза или хроническая боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, субъект страдает от глазной боли, сохраняющейся в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от конъюнктивита, субконъюнктивального кровоизлияния, субконъюнктивального рубцевания, конъюнктивальных мембран, изъязвления конъюнктивы, поверхностных точечных эпителиальных эрозий, эпителиальных дефектов, изъязвлений краев век, ороговения краев век, симблефарона, анкилоблефарона, трихиаза, переднего блефарита, аутоокклюзии слезных точек, заболевания мейбомиевых желез, помутнения роговицы, сухости глаз, дистрихиаза, недостаточности лимбальных стволовых клеток или васкуляризации роговицы.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или уменьшения гиперемии глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе форм рецидивирующей дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны

эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита. В конкретном варианте осуществления гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза. В варианте осуществления способов, описанных в данном документе, гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK).

Все вышеупомянутые варианты осуществления, относящиеся к способам лечения вышеуказанных заболеваний, в равной степени применимы к:

соединению формулы (I), или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением;

применению соединения формулы (I), или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением;

применению соединения формулы (I), или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли в лечении вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением; и

фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей для применения в лечении вышеуказанных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением.

Дозировка

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему

изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* - либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне значений концентрации от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. В зависимости от пути введения, терапевтически эффективное количество *in vivo* может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до 500 мг/кг или от приблизительно 1 до 100 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено введение соединения формулы (I), или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту в офтальмически совместимой фармацевтической композиции, где указанное соединение представлено в концентрации приблизительно 0,01% вес./об. до приблизительно 10,0% вес./об. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I вводят, например, на поверхность глаза, субъекту от одного до шести раз в день, например, один, два, три или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят субъекту в течение периода по меньшей мере приблизительно одного месяца, по меньшей мере приблизительно двух месяцев или по меньшей мере приблизительно трех месяцев. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести.

Предпочтительные композиции по настоящему изобретению предназначены для введения пациенту-человеку, страдающему глазным заболеванием или нарушением. Предпочтительно такие композиции будут вводиться местно.

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить посредством способов *in vitro*, описанных в разделе "Примеры".

Комбинированная терапия

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы (I), или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительное(дополнительных) терапевтическое(терапевтических) средство(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно с помощью того же или отличающегося пути введения или совместно в составе одной и той же фармацевтической композиции, что и другие средства. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена комбинация, содержащая

терапевтически эффективное количество соединения формулы , или ее подформул, или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или ее подформул, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с дополнительным терапевтическим средством. Неограничивающий перечень таких средств включает фармацевтические средства, эффективные в лечении заболеваний и состояний, в которых играет роль активация ванилоидных рецепторов или участвует в них, включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как специфичные ингибиторы COX-2, например, целекоксиб и рофекоксиб; и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), например, производные ацетилсалициловой кислоты и пропионовой кислоты; трициклические антидепрессанты, например, Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®; противосудорожные средства, например, карбамазепин, окскарбазепин и габапентин; антагонисты брадикинина B1 или B2; и агонисты GABA_B, например, L-баклофен.

В определенных вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут включать, например, другие соединения и антитела, применимые для лечения глазных нарушений. Неограничивающий список таких средств включает агонисты ретиноидного X-рецептора, такие как витамин A, ретиноевая кислота, фитановая кислота, литохолевая кислота, бексаротен, докозагексаеновая кислота или флуробексаротен. Другие дополнительные терапевтические средства включают офтальмологические стероиды, такие как дексаметазон, флуоцинолон, лотепреднол, дифлупреднат, фторметолон, преднизолон, преднизон, медризон, триамцинолон, бетаметазон, римексолон или их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, другие дополнительные терапевтические средства включают те, которые используются для лечения заболеваний глазной поверхности, таких как синдром сухого глаза. Неограничивающие примеры таких дополнительных терапевтических средств включают Xiidra® (лифитеграст), Restasis® (циклоспорин), миноциклин, доксициклин или другие тетрациклиновые антибиотики. Другие примеры включают кератолитические средства, такие как дисульфид селена, салициловая кислота, гликолевая кислота и т. п., или их фармацевтически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут включать, например, другие соединения, применимые для лечения боли. В варианте осуществления соединение формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с дополнительным анальгезирующим средством. Таким анальгезирующим средством может являться NSAID (например, ацетилсалициловая кислота и производные пропионовой кислоты, например, Aleve®), опиоид или стероид.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает

продукт, содержащий соединение формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного TRPV1. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства), находящиеся вместе в одной фармацевтической композиции, или соединение формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I), или ее подформулы, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления набор содержит средства для отдельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно применяемая для упаковывания таблеток, капсул и т.п.

В средствах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Получение соединений

Следует понимать, что в следующем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы, только если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения.

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что в способах, описанных ниже, функциональным группам промежуточных соединений может потребоваться защита подходящими защитными группами. Такие функциональные группы

включают гидроксид-, фенольную, аминогруппу и группу карбоновой кислоты. Подходящие защитные группы для гидрокси или фенола включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил и т. п. Подходящие защитные группы для амина, амидино и гуанидино включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т. п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые сложные эфиры.

Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники и описанными в данном документе. Использование защитных групп подробно описано в J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York 2005; и в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола.

Следующие примеры реакций иллюстрируют способы получения соединений по настоящему изобретению. Следует понимать, что специалист в данной области техники сможет получить эти соединения аналогичными способами или способами, известными специалисту в данной области техники. Как правило, исходные компоненты и реагенты могут быть получены от таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA, Strem, других коммерческих поставщиков, или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники, или получены, как описано в настоящем изобретении.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker Avance, либо на спектрометре Varian Oxford 400 МГц, если не указано иное. Спектры приведены в ppm (δ), а константы взаимодействия, J, приведены в герцах. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (δ 7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v12 от CambridgeSoft.

Масс-спектры (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией) регистрировали с использованием Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометр

Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы представляют собой соотношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если регистрацию не осуществляли иным образом. Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов. Анализ проводят на системе Waters Acquity UPLC (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм; расход: 1 мл/мин.; 55°C (температура колонки); растворитель А: 0,05% муравьиная кислота в воде, растворитель В: 0,04% муравьиная кислота в MeOH; градиент 95% растворителя А от 0 до 0,10 мин.; от 95% растворителя А до 20% растворителя А от 0,10 до 0,50 мин.; от 20% растворителя А до 5% растворителя А от 0,50 до 0,60 мин.; выдерживание при 5% растворителя А от 0,6 мин. до 0,8 мин.; от 5% растворителя А до 95% растворителя А от 0,80 до 0,90 мин.; и выдерживание при 95% растворителя А от 0,90 до 1,15 мин.

Перечень сокращений

P(OEt)₃ триэтилфосфит

к. т. комнатная температура

ч. час(ы)

водн. водный

LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

MS масс-спектрометрия

масса/заряд соотношение массы и заряда

ЯМР ядерный магнитный резонанс

br широкий

d; dd дублет; дублет дублетов

m мультиплет

МГц мегагерц

q квартет

t триплет

NBS N-бромсукцинимид

EtOAc этилацетат

THF тетрагидрофуран

DMF диметилформамид

TEA триэтиламин

MeOH метанол

MeCN ацетонитрил

AcOH уксусная кислота

Pd(PPh₃)₂Cl₂ бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид

DMAP 4-диметиламинопиридин

p-TsCl п-толуолсульфонилхлорид

IPA изопропиловый спирт

t-BuOH трет-бутанол
 г граммы
 мл миллилитры
 ммоль миллимоль
 мг миллиграммы
 мин. минуты
 TBDMS-Cl трет-бутилдиметилсилилхлорид
 М молярный
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 Et₂O этиловый эфир
 DMSO диметилсульфоксид
 LDA диизопропиламид лития
 TBAF фторид тетра-н-бутиламония
 MeMgBr метилмагнийбромид
 DIBAL-H гидрид диизобутилалюминия
 TBDMS-OTf трет-бутилдиметилсилилтрифторметилсульфонат
 Rt время удерживания
 CF₃TMS трифторметилтриметилсилан
 NaOMe метоксид натрия
 Boc₂O ди-трет-бутилдикарбонат
 PPh₃ трифенилфосфин
 n-BuLi н-буллитий
 DAST трифторид диэтиламиносеры
 TFA трифторуксусная кислота
 HATU гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония
 DIPEA N, N-диизопропилэтиламин
 MeNO₂ нитрометан
 Ms₂O метансульфоновый ангидрид
 PTSA п-толуолсульфоновая кислота
 MsCl метансульфонилхлорид
 Ac₂O уксусный ангидрид
 Cu(OTf)₂ трифторметансульфонат меди(II)
 TMSCN триметилсилилцианид
 m-CPBA мета-хлорпероксибензойная кислота
 Pd(dppf)
 (Cl₂.CH₂Cl₂) [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) дихлорметан

Условия для LCMS.

Способ 1A LCMS. Прибор: API 2000, Triple Quad, ESI. Колонка: Mercury MS Synergi 2 мкм (20×4,0 мм), C12; градиент: А- 0,1% муравьиная кислота в воде, В- ацетонитрил; время/%В: 0,0/30, 0,5/30, 1,5/95, 2,0/95, 2,5/30, 3,0/30; поток: 2,0 мл/мин.;

матрица для ультрафиолетового обнаружения 190-400; диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 30°C.

Способ 2A LCMS. Прибор: API3000, колонка: Synergi 2,5 мкм (50×4,6 мм), MAX-RP 100 A; градиент: А- 0,1% муравьиная кислота в воде, В- ацетонитрил; время/%В: 0,0/20, 0,2/50, 1,0/95, 2,5/95, 2,9/50, 3,2/20, 4/20; поток: 1,2 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 190-400 (хроматограмма общей длины волны), диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 30°C.

Способ 3A LCMS. Прибор: API 3200 Q Trap, Triple Quad, ESI. Колонка: Synergi 2,5 мкм (50×4,6 мм), MAX-RP 100 A; градиент: А- 0,1% муравьиная кислота в воде, В- ацетонитрил; время/%В: 0,0/20, 0,2/50, 1,0/95, 2,7/95, 2,8/50, 4,0/20; поток: 1,2 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 190-400 (хроматограмма общей длины волны), диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки: 30°C.

Способ 4A LCMS. Прибор: одноквадрупольный масс-спектрометр серии Agilent 1100, работающий в двух режимах. Колонка: Zorbax XBD C18 (50×4,6 мм), 1,8 мкм; градиент: А- 0,1% муравьиная кислота в воде, В- ацетонитрил; время/%В: 0,0/10, 0,5/10, 1,0/95,0, 2,0/95, 2,1/10, 3,5/10; поток: 1,2 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 200-400; диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 40°C.

Способ 4B LCMS. Прибор: одноквадрупольный масс-спектрометр серии Agilent 1100, работающий в двух режимах. Колонка: Synergi 2,5 мкм, MAX -RP 100 A Mercury; градиент: А- 0,1% муравьиная кислота в воде, В- ацетонитрил; время/%В: 0,0/10, 0,5/10, 1/95,0, 2,0/10, 3,0/10; поток: 2,0 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 200-400; диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 40°C.

Способ 5A LCMS. Прибор: Agilent 1290-Infinity II. Колонка: Kinetex EVO 2,6 мкм (50×4,6 мм); градиент: А- 0,1% муравьиная кислота в воде, В- ацетонитрил; время/%В: 0,0/20, 0,25/20, 01,0/95,0, 2,5/95, 3,0/20, 4/20, поток 1,5 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 200-400, диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 40°C.

Способ 6A LCMS. Прибор: одноквадрупольный Shimadzu Nexera LCMS-2020. Колонка: Synergi 2,5 мкм (20×4,0 мм), MAX-RP 100 A Mercury; градиент: А- 0,1% муравьиная кислота в воде, В- ацетонитрил; время/%В: 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5; поток: 2,0 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 200-400; диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки: 40°C.

Способ 7A LCMS. Прибор: Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенный с масс-детектором и диодно-матричным детектором Agilent 6120, с подвижной фазой (А), представляющей собой 2 мМ ацетат аммония, затем 0,1% муравьиную кислоту в воде,

подвижной фазой (B), представляющей собой 0,1% муравьиную кислоту в ацетонитриле, ВЕН С18 (50*21 мм), 1,7 мкм, температура термостата колонки составляла

22⁰С, при этом скорость потока составляла 0,55 мл/мин., и время прогона составляло 3,0 мин.

Способ 7B LCMS. Прибор: Waters H-class Acquity UPLC, соединенный с SQ детектором и фотодиодно-матричным детектором, с подвижной фазой (A), представляющей собой 2 мМ ацетат аммония, затем 0,1% муравьиную кислоту в воде, подвижной фазой (B), представляющей собой 0,1% муравьиную кислоту в ацетонитриле, ВЕН С18(50*21 мм), 1,7 мкм, температура термостата колонки составляла 22⁰С, при этом скорость потока составляла 0,55 мл/мин., и время прогона составляло 3,0 мин.

LCMS Способ 7С. Прибор: Waters Acquity UPLC, соединенный с Waters Acquity UPLC PDA и Waters Acquity UPLC ELSD. Масс-спектрометр: Waters Qda. Подвижная фаза 0,1% муравьиная кислота в воде, затем 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле, Acquity UPLC ВЕН С18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм, температура колонки

50⁰С, при этом скорость потока составляла 1 мл/мин., и время прогона составляло 5,20 мин.

Подробное описание прибора для ЯМР. Ядерную магнитно-резонансную спектроскопию проводили с применением любых из следующих параметров прибора

ЯМР-300: VARIAN 300 (Mercury), оснащенный зондом ASW (Протон, Углерод, Фтор, Фосфор) и Z-градиентом, эксплуатируемый с применением VnmrJ 2.2

ЯМР-400: VARIAN 400, оснащенный зондом АТВ (Протон, Углерод, Фтор) и Z-градиентом, эксплуатируемый с применением VnmrJ 3.2

ЯМР-600: INOVA 600, оснащенный зондом HCN (Протон, Углерод, Азот) и Z-градиентом, эксплуатируемый с применением VnmrJ 2.2

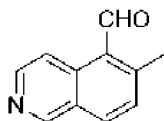
ЯМР-400-в: Bruker 400, оснащенный криозондом BBFO (протон, углерод, фтор и широкополосный режим) и Z-градиентом, эксплуатируемый с применением TOPSPIN 3.5

ЯМР-400-с: Bruker ЯМР 400 МГц Avance III HD, оснащенный 5 мм PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Пример 1. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

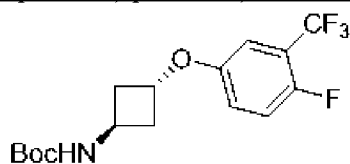
Стадия 1.1. Синтез 6-метилизохинолин-5-карбальдегида



К раствору 5-бром-6-метилизохинолина [№ по CAS 1146298-61-4] (0,4 г, 1,80 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -78⁰С добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5 М в THF) (1,1 мл, 2,70 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. в атмосфере аргона. DMF (0,27 мл, 3,60 ммоль) добавляли по каплям при -78⁰С, температуру постепенно повышали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 10% раствора NH₄Cl

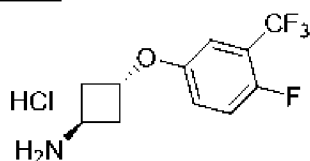
и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-50% EtOAc в гексане) с получением 6-метилизохинолин-5-карбальдегида (0,16 г, 52%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 172,0 (M+H); Rt 0,14 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,89 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,89 (s, 3H).

Стадия 1.2. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата



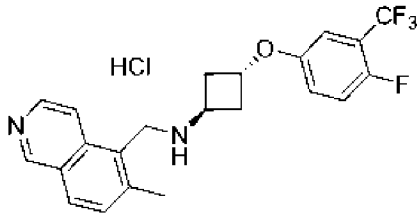
К раствору *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (6,0 г, 32,04 ммоль) в THF (60 мл) при к. т. добавляли 4-фтор-3-(трифторметил)фенол [№ по CAS 61721-07-1] (6,3 г, 35,25 ммоль), PPh_3 (12,6 г, 48,07 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (9,4 мл, 48,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата (8,4 г, 75%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,12-7,08 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 1.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамат (8,4 г, 28,05 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (80 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (5,1 г, неочищенный). LCMS [Способ 6A]: масса/заряд 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Rt 1,29 мин.

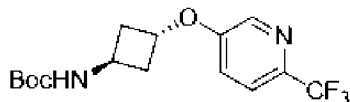
Стадия 1.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (80 мг, 0,28 ммоль) и TEA (40 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 15 мин.; затем добавляли 6-метилизохинолин-5-карбальдегид (43 мг, 0,25 ммоль) и AcOH (0,01 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Затем добавляли при 0°C NaBH₄ (22 мг, 0,56 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Preparative HPLC (колонка: XBRIDGE C18, (150 мм x 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH₄OH в воде и ацетонитриле) неочищенного продукта обеспечивала получение (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина. К раствору выделенного продукта в 1,4-диоксане (1 мл) при 10°C добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (80 мг, 93%). MS (ESI+) [Способ 5А]: масса/заряд 405,1 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,78 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,52 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,04 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,30 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,16-7,10(m, 2H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,41-4,38 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 2H).

Пример 2. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl

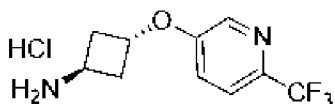
Стадия 2.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) в THF (5 мл) при к. т. добавляли 6-(трифторметил)пиридин-3-ол [№ по CAS 216766-12-0] (191 мг, 1,17 ммоль), PPh₃ (420 мг, 1,60 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (0,25 мл, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-

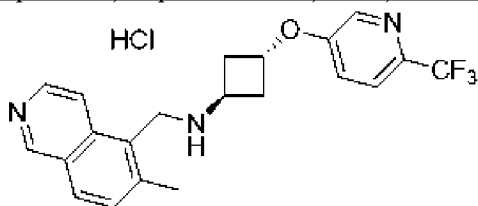
хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (300 мг, 71%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,14 (dd, *J*=8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,78 (br, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,50-2,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 2.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl [C-07838-037]



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (300 мг, 0,90 ммоль) в CH₂Cl₂ добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (300 мг, 109%). LCMS [Способ 6А]: масса/заряд 233,1 [M+H]⁺; Rt 1,22 мин.

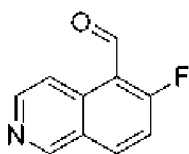
Стадия 2.3. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали подобным образом, как описано на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (100 мг, 0,37 ммоль) и 6-метилизохинолин-5-карбальдегида (пример 1, стадия 1.1, 55 мг, 0,34 ммоль). С помощью очистки неочищенного продукта посредством флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-8% MeOH в CH₂Cl₂), затем с помощью обработки раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) получали (1*r*,3*r*)-N-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (40 мг, 34%). MS (ESI⁺) [Способ 6А]: масса/заряд 388,3 (M+H); Rt 1,24 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,76 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,51 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,34 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,02 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81-2,77 (m, 2H).

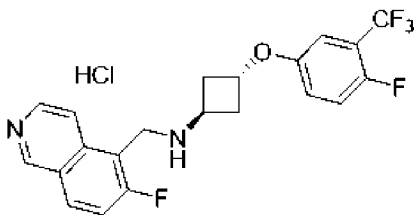
Пример 3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 3.1. Синтез 6-фторизохинолин-5-карбальдегида



К раствору 6-фторизохинолина [№ по CAS 1075-11-2] (0,4 г, 2,72 ммоль) в безводном THF (10 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (2,04 мл, 4,08 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч. в атмосфере N_2 . Растворенный в THF (5 мл) пиперидин-1-карбальдегид [№ по CAS 2591-86-8] (0,92 г, 8,15 ммоль) добавляли по каплям при -78°C в течение периода времени, составляющего 0,5 ч., и перемешивали в течение 1 ч., при этом температуру медленно повышали до 0°C . Затем реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (0,17 г, 35%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 175,9 (M+H); Rt 0,86 мин.

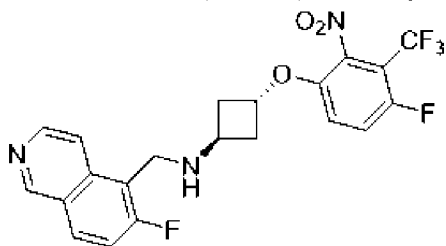
Стадия 3.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



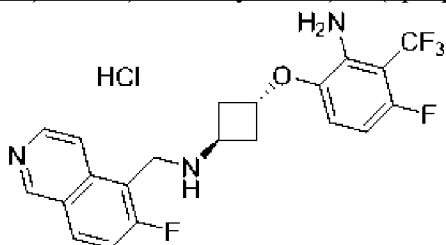
(1*r*,3*r*)-3-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl получали подобным образом, как описано на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 200 мг, 0,70 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (111 мг, 0,63 ммоль). Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO_2H в воде и ацетонитриле) с получением продукта. К выделенному продукту при 10°C добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (4 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч., концентрировали *in vacuo*, затем лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (139 мг, 44%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 409,1 (M+H); Rt 1,31 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,90 (s, 1H), 8,87-8,85 (m, 1H), 8,81-8,77 (m, 2H), 8,02 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H).

Пример 4. Синтез 3-фтор-6-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)анилина, HCl и 5-фтор-2-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-4-(трифторметил)анилина,

HCl

Стадия 4.1. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-2-нитро-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина

В круглодонную колбу, загруженную концентрированной H_2SO_4 (2 мл), при $0^\circ C$ добавляли KNO_3 (68 мг, 0,68 ммоль). Затем при $0^\circ C$ добавляли по каплям (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин (стадия 3.2, 230 мг, 0,56 ммоль), растворенный в H_2SO_4 (2 мл), и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали по каплям на лед, повышали основность с помощью водного раствора NH_4OH (30%) и экстрагировали 3 раза с помощью $EtOAc$. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением смеси (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-2-нитро-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина и (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-2-нитро-5-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (200 мг, неочищенная). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 454,1 (M+H); Rt 1,32 мин.

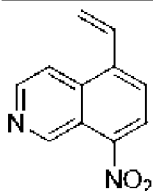
Стадия 4.2. Синтез 5-фтор-2-(((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-4-(трифторметил)анилина, HCl

К раствору (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-2-нитро-5-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина и (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-2-нитро-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (200 мг, 0,44 ммоль) в $AcOH$ (2 мл) при $0^\circ C$ добавляли пылевидный Zn (50 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Повышали основность реакционной смеси с помощью 2 н. раствора $NaOH$ и смесь экстрагировали 3 раза с помощью $EtOAc$. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE (150 мм x 21,20 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH_4OH в воде и ацетонитриле) с получением продуктов, представляющих собой 5-фтор-2-(((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-4-(трифторметил)анилин и 3-фтор-6-(((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-4-(трифторметил)анилин.

фторизохиолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)анилин. К выделенным продуктам при 10°C добавляли раствор HCl (4 M в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч., концентрировали, остаток промывали с помощью Et₂O - пентана и *in vacuo* получали соли HCl. 3-Фтор-6-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохиолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)анилин, HCl (15 мг, 7%): Rf 11,684 мин. (колонка: WATERS XBRIDGE C18 (150 мм x 4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,05% NH₄OH в воде и ацетонитриле). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 424,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,92 (s, 1H), 8,92-8,90 (m, 1H), 8,83-8,78 (m, 2H), 8,04 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,37-4,41 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 2H).

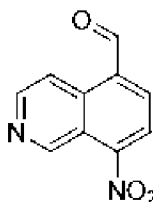
Пример 5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 5.1. Синтез 8-нитро-5-винилизохинолина



Перемешиваемый раствор 5-бром-8-нитроизохинолина [№ по CAS 63927-23-1] (0,50 г, 1,98 ммоль) и трибутил(винил)станнана (0,72 г, 2,37 ммоль) в толуоле (10 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,13 г, 0,19 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 100°C в течение 13 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат промывали с помощью воды, солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 8-нитро-5-винилизохинолина (0,10 г, 25%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 201,0 (M+H); Rt 1,47 мин.

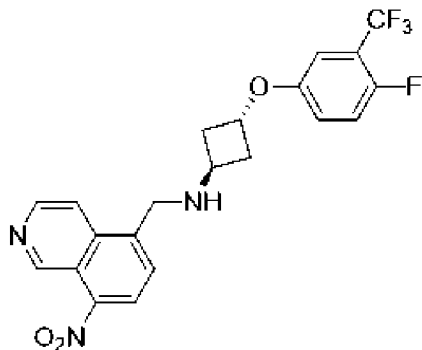
Стадия 5.2. Синтез 8-нитроизохиолин-5-карбальдегида



К раствору 8-нитро-5-винилизохинолина (0,15 г, 0,75 ммоль) в *t*-BuOH-1,4-диоксане (15 мл, 1:2 об./об.) при к. т. добавляли OsO₄ (6 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям NaIO₄ (0,8 г, 3,76 ммоль), растворенный в воде (3 мл), и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над

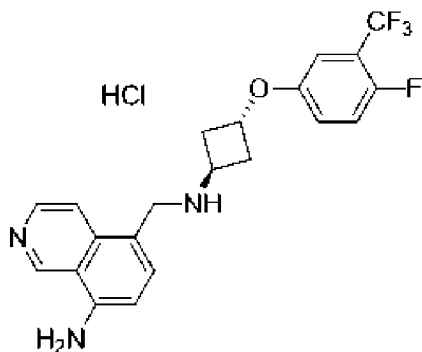
безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением 8-нитроизохиолин-5-карбальдегида (60 мг, 40%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 202,9 (M+H); Rt 0,40 мин.

Стадия 5.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((8-нитроизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 85 мг, 0,30 ммоль) и 8-нитроизохиолин-5-карбальдегида (54 мг, 0,27 ммоль). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 435,6 (M+H); Rt 0,45 мин.

Стадия 5.4. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-амина, HCl [C-07482-074]



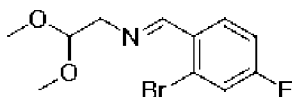
К раствору (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((8-нитроизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (70 мг, 0,16 ммоль) в AcOH (5 мл) при к. т. добавляли пылевидный Zn (53 мг, 0,80 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой промывали с помощью AcOH. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Повышали основность остатка с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и остаток дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI-NX-C18 (150 мм x 21,20 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH_4OH в воде и ацетонитриле-MeOH (1:1)). К выделенному продукту при 10°C добавляли раствор HCl (4 M в 1,4-диоксане) (1 мл),

перемешивали при к. т. в течение 1 ч., осуществляли концентрирование *in vacuo*, осуществляли растирание с Et₂O-пентаном, собранное твердое вещество высушивали с получением

5-((((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-амин, HCl (8 мг, 11%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 406,3 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,73 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,12-7,08 (m, 3H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H).

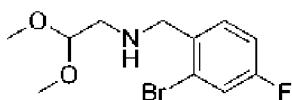
Пример 6. Синтез (6-фтор-5-((((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl (или *транс*-(6-фтор-5-(((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола)

Стадия 6.1. Синтез 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанимина



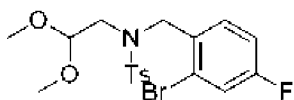
В двугорлую круглодонную колбу, оснащенную аппаратом Дина-Старка, загружали 2-бром-4-фторбензальдегид [№ по CAS 59142-68-6] (250,0 г, 1231,47 ммоль), 2,2-диметоксиэтан-1-амин (268 мл, 2459,77 ммоль) и толуол (1000 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч. в ходе азеотропного удаления H₂O. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанимин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,04 (dd, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (td, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 4,68 (t, J=5,4 Гц, 1H), 3,81 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,42 (s, 6H).

Стадия 6.2. Синтез N-(2-бром-4-фторбензил)-2,2-диметоксиэтан-1-амин



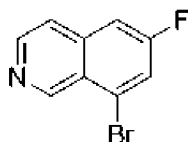
К перемешиваемому раствору 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанимина (404,0 г, 1392,4 ммоль) в MeOH (2000 мл) при 0°C добавляли порциями NaBH₄ (105,3 г, 2784,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой N-(2-бром-4-фторбензил)-2,2-диметоксиэтан-1-амин (378,0 г, 92%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 292,1 (M+H); Rt 1,25 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,48 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,36 (s, 6H), 2,72 (d, J=5,2 Гц, 2H).

Стадия 6.3. Синтез N-(2-бром-4-фторбензил)-N-(2,2-диметоксиэтил)-4-метилбензолсульфонамида



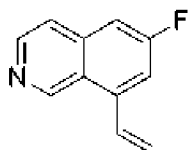
К раствору N-(2-бром-4-фторбензил)-2,2-диметоксиэтан-1-амина (378,0 г, 1293,8 ммоль), TEA (541 мл, 1940,7 ммоль) и DMAP (15,8 г, 129,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (2000 мл) при 0°C добавляли порциями *p*-TsCl и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакцию смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, размер 60-120 меш, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением N-(2-бром-4-фторбензил)-N-(2,2-диметоксиэтил)-4-метилбензолсульфонамида (568 г, 98%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 414,0 (M+H); Rt 1,67 мин. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,50 (dd, $J=9,0, 6,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,03 (td, $J=9,0, 3,0$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (t, $J=5,4$, 1H), 3,29 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,23 (s, 6H), 2,45 (s, 3H),

Стадия 6.4. Синтез 8-бром-6-фторизохинолина



К перемешиваемому раствору AlCl_3 (836,0 г, 6269,68 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (2200 мл) при -10°C добавляли по каплям N-(2-бром-4-фторбензил)-N-(2,2-диметоксиэтил)-4-метилбензолсульфонамид (560,0 г, 1254,68 ммоль), растворенный в CH_2Cl_2 (800 мл). Затем реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали на лед, повышали ее основность с помощью 30% раствора NaOH. Образовавшееся твердое вещество фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью CH_2Cl_2 . Органическую часть отделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 8-бром-6-фторизохинолин (300 г, 106%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 226,0, 228,0 (M+H); Rt 1,41 мин. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 8,60 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H).

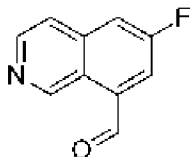
Стадия 6.5. Синтез 6-фтор-8-винилизохинолина



Перемешиваемый раствор 8-бром-6-фторизохинолина [№ по CAS 1258833-77-0] (25,0 г, 110,5 ммоль), трифтор(винил)борат калия (29,6 г, 221,1 ммоль) и TEA (61,6 мл,

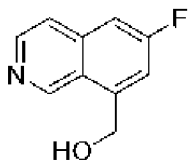
442,3 ммоль) в IPA (400 мл) дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (9,03 г, 11,05 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при $100^\circ C$ в течение 2 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 80 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-винилизохинолина (15,0 г, 78%). MS (ESI+) [Способ 8]: масса/заряд 174,1 (M+H); Rt 1,186 мин.

Стадия 6.6. Синтез 6-фторизохинолин-8-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 5.2. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 80 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением 6-фторизохинолин-8-карбальдегида (11,0 г, 72%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 176,1 (M+H); Rt 0,17 мин.

Стадия 6.7. Синтез (6-фторизохинолин-8-ил)метанола



К перемешиваемому раствору 6-фторизохинолин-8-карбальдегида (11,0 г, 62,79 ммоль) в MeOH (220 мл) при $0^\circ C$ добавляли порциями $NaBH_4$ (3,56 г, 94,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (6-фторизохинолин-8-ил)метанол (11,0 г, 99%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 178,2 (M+H); Rt 0,12 мин.

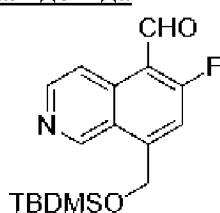
Стадия 6.8. Синтез 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолина



К перемешиваемому раствору (6-фторизохинолин-8-ил)метанола (11,0 г, 62,08 ммоль) и имидазола (21,1 г, 309,98 ммоль) в DMF (110 мл) при $0^\circ C$ добавляли порциями

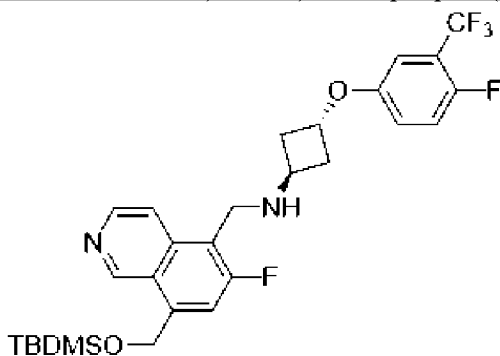
TBDMS-Cl (28,0 г, 185,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 80 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолина (11,0 г, 61%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 292,2 (M+H); Rt 1,78 мин.

Стадия 6.9. Синтез 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида



К перемешиваемому раствору 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолина (5,0 г, 17,16 ммоль) в безводном THF (50 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (25,7 мл, 51,46 ммоль) в атмосфере N_2 . Через 2,5 ч. при -78°C добавляли по каплям этилформиат (6,35 г, 85,78 ммоль), растворенный в THF (25 мл), и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (3,4 г, 62%). MS (ESI+) [Способ 4A]: масса/заряд 320,2 (M+H); Rt 2,30 мин.

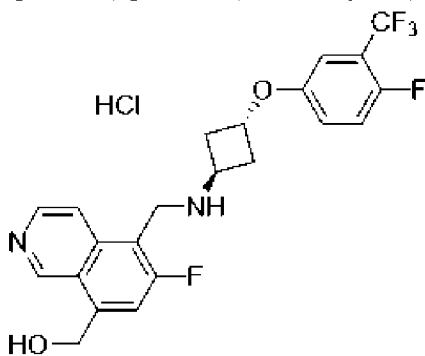
Стадия 6.10. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 500 мг, 1,75 ммоль) и 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-

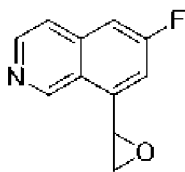
6-фторизохиолин-5-карбальдегида (830 мг, 2,63 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохиолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин (920 мг, 95%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 553,4 (M+H); Rt 1,42 мин.

Стадия 6.11. Синтез (6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)метанола, HCl

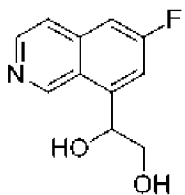


К раствору (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохиолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин (920 мг, 1,66 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор TBAF (1 М в THF) (1,6 мл, 1,66 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: EPIC (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту при 10°C добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (4 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч., осуществляли концентрирование *in vacuo*, осуществляли растирание с помощью Et₂O-пентана, собранное твердое вещество высушивали с получением (6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)метанола, HCl (260 мг, 35%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 439,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,96 (s, 1H), 8,84 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,79 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,04 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,29 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,81 (d, *J*=1,2 Гц, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H).

Пример 7. Синтез (S)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*S*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)этан-1,2-диола (или *транс*-(S)-1-(6-фтор-5-(((3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)этан-1,2-диола) и (R)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*R*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)этан-1,2-диола (или *транс*-(R)-1-(6-фтор-5-(((3-(4-фтор-3-

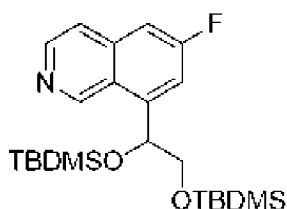
(трифторметил)феноксициклобутил(амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола)Стадия 7.1. Синтез 6-фтор-8-(оксиран-2-ил)изохинолина

К раствору NaH (1,0 г, 41,45 ммоль) и безводного DMSO (40 мл) при к. т. добавляли йодид триметилсульфоксония (8,3 г, 37,68 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем при к. т. добавляли по каплям 6-фторизохинолин-8-карбальдегид (стадия 6.5, 3,3 г, 18,84 ммоль), растворенный в DMSO (20 мл). Через 5 мин. реакцию гасили с помощью ледяной воды и осуществляли экстрагирование 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-(оксиран-2-ил)изохинолина (2,3 г, 64%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 190,1 (M+H); Rt 0,79 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,55 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,60-4,59 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H).

Стадия 7.2. Синтез 1-(6-фторизохинолин-8-ил)этан-1,2-диола

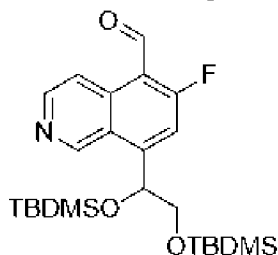
К раствору 6-фтор-8-(оксиран-2-ил)изохинолина (2,1 г, 11,11 ммоль) в THF - H₂O (12 мл, 2:1 об./об.) при к. т. добавляли по каплям H₂SO₄ (5 мл) и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Повышали основность реакционной смеси с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 1-(6-фторизохинолин-8-ил)этан-1,2-диола (1,6 г, 69%). MS (ESI+) [Способ 4А]: масса/заряд 208,3 (M+H); Rt 0,40 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,35 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 4,06 (dd, J=12,6, 3,6 Гц, 1H), 3,76 (dd, J=11,4, 3,6 Гц, 1H).

Стадия 7.3. Синтез 6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолина



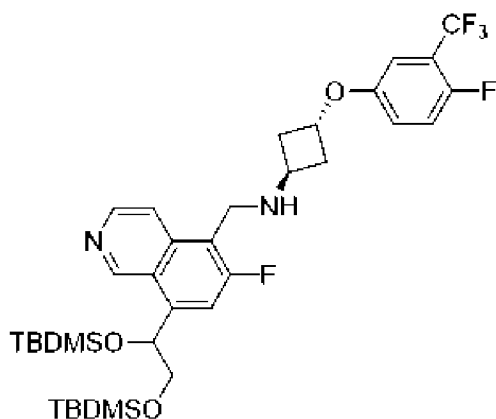
К раствору 1-(6-фторизохинолин-8-ил)этан-1,2-диола (1,5 г, 7,24 ммоль) и имидазола (3,4 г, 50,68 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли порциями TBDMS-Cl (5,4 г, 36,17 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолина (2,7 г, 85%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 436,3 (M+H); Rt 2,15 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=10,2, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 5,54 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,13 (s, 6H), 0,09 (s, 6H).

Стадия 7.4. Синтез 6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-5-карбальдегида



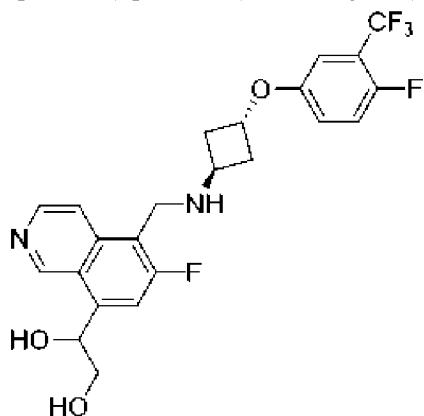
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 6.8. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-5-карбальдегида (2,0 г, 62%). MS (ESI+) [Способ 4A]: масса/заряд 464,4 (M+H); Rt 1,77 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=7,8, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 5,53 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,75 (s, 9H), 0,12 (s, 6H), -0,05 (s, 6H).

Стадия 7.5. Синтез (1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 1,0 г, 3,50 ммоль) и 6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-5-карбальдегида (1,46 г, 3,15 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl₃) с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина_(1,5 г, 62%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 697,3 (M+H); Rt 1,63 мин.

Стадия 7.6. Синтез (S)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*S*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола и (R)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*R*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола



К раствору (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина_(1,5 г, 2,15 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор TBAF (1 М в THF) (5,4 мл, 5,38 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-

(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола (1,0 г, 98%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 469,2 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,57 (s, 1H), 8,52 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,22 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 5,58-5,56 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,17 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 4H).

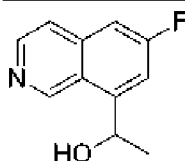
Хиральная препаративная HPLC (колонка: CHIRALPAK IG (250 мм x 20 мм); подвижная фаза: гексан и IPA: MeOH (1:1); изократический режим: 60/40; поток: 15 мл/мин.) рацемата обеспечивала получение

(S)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*S*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола

в виде белого твердого вещества, пик 1 (395 мг, 40%): хиральная HPLC: 99% (Rf 7,840 мин.; колонка: CHIRALPAK-IG (150 мм x 4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: *n*-гексан и EtOH; изократический режим: 80/20; поток: 1 мл/мин.). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 469,2 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,57 (s, 1H), 8,53 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,23 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 4H); и (R)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*R*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диол в виде белого твердого вещества, пик 2 (345 мг, 35%); хиральная HPLC: 97% (Rf 17,481 мин.; колонка: CHIRALPAK-IG (150 мм x 4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: *n*-гексан и EtOH; изократический режим: 80/20; поток: 1 мл/мин.). MS (ESI+) [Способ 3А]: масса/заряд 469,0 (M+H); Rt 1,25 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,57 (s, 1H), 8,53 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,23 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,18 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 4H).

Пример 8. Синтез 1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола, HCl

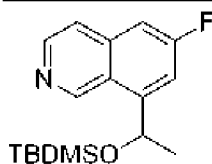
Стадия 8.1. Синтез 1-(6-фторизохинолин-8-ил)этан-1-ола



К перемешиваемому раствору 6-фторизохинолин-8-карбальдегида (стадия 6.5, 0,7 г, 4,0 ммоль) в безводном THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям MeMgBr (3 M в Et₂O) (4,0 мл, 11,98 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч., перед тем, как ее гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl. Затем реакционную смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1-(6-фторизохинолин-8-ил)этан-1-ола (0,8 г, неочищенный). MS (ESI+) [Способ 4В]:

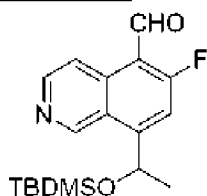
масса/заряд 192,0 (M+H); Rt 0,20 мин.

Стадия 8.2. Синтез 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолина



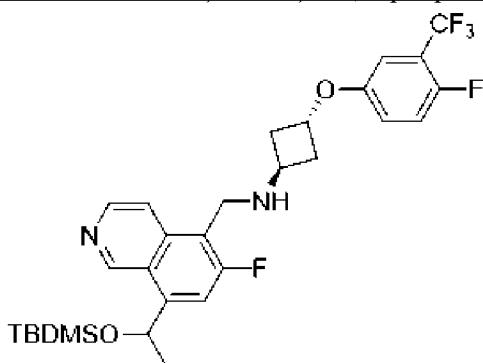
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 6.7. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолина (0,9 г, 70%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 306,2 (M+H); Rt 1,72 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=10,5, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=9,3, 2,7 Гц, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 1,60 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Стадия 8.3. Синтез 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 3.1 за исключением того, что после добавления пиперидин-1-карбальдегида реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при -78°C. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (0,7 г, 71%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 334,1 (M+H); Rt 1,79 мин.

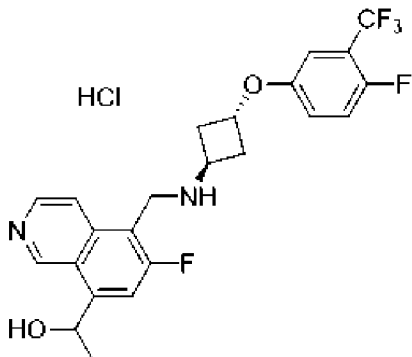
Стадия 8.4. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 0,3 г, 1,05 ммоль) и 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (0,42 г, 1,26 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5%

MeOH в CHCl₃) с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина (0,5 г, 84%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 567,2 (M+H); Rt 1,49 мин.

Стадия 8.5. Синтез 1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола, HCl



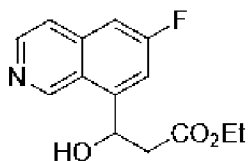
К раствору (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина (0,5 г, 0,88 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор TBAF (1 М в THF) (1,06 мл, 1,06 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола (0,4 г, количественный выход). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 453,1 (M+H); Rt 1,33 мин.

100 мг продукта повторно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI NX (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле); к выделенному продукту при 10°C добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч., осуществляли концентрирование *in vacuo*, осуществляли растирание с Et₂O, собранное твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением 1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола, HCl в виде белого твердого вещества (33 мг, 33%). MS (ESI+) [Способ 4А]: масса/заряд 453,2 (M+H); Rt 1,47 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,20 (s, 1H), 8,90 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,78 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 7,30 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 1,68 (d, *J*=6,8 Гц, 3H).

Пример 9. Синтез 1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола, (S)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*S*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-

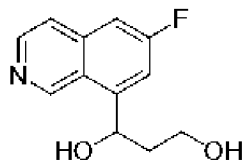
диола и (R)-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*R*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокс)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола

Стадия 9.1. Синтез этил-3-(6-фторизохинолин-8-ил)-3-гидроксипропаноата



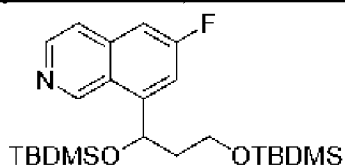
В двугорлую круглодонную колбу загружали EtOAc (1,51 мл, 15,41 ммоль) и безводный THF (25 мл). Затем при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в гексане) (8,6 мл, 17,12 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. в атмосфере аргона. Наконец, при -78°C добавляли по каплям 6-фторизохинолин-8-карбальдегид (стадия 6.5, 1,5 г, 8,56 ммоль), растворенный в THF (5 мл), и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и осуществляли экстрагирование 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением этил-3-(6-фторизохинолин-8-ил)-3-гидроксипропаноата (2,0 г, 88%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 264,1 (M+H); Rt 1,24 мин.

Стадия 9.2. Синтез 1-(6-фторизохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола



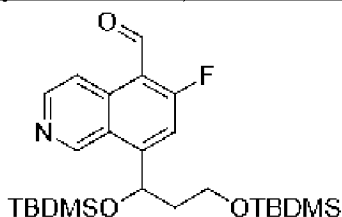
К раствору этил-3-(6-фторизохинолин-8-ил)-3-гидроксипропаноата (2,0 г, 7,59 ммоль) в безводном THF (40 мл) при -78°C добавляли по каплям DIBAL-H (1 М в толуоле) (19,0 мл, 18,99 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. перед нагреванием реакционной смеси до к. т. на протяжении 30 мин. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 1-(6-фторизохинолин-8-ил)пропан-1,3-диол (1,8 г, неочищенный). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 222,1 (M+H); Rt 0,29 мин.

Стадия 9.3. Синтез 6-фтор-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-5-ил)изохинолина



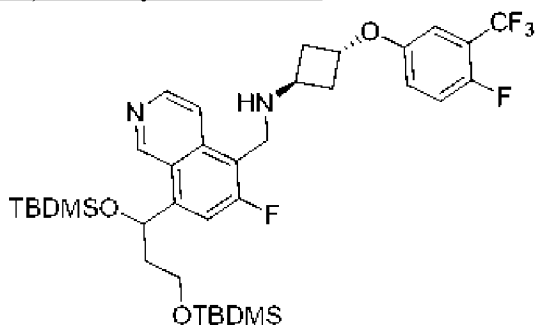
К перемешиваемому раствору 1-(6-фторизохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола (1,8 г, 8,14 ммоль), имидазола (2,7 г, 40,68 ммоль) и DMAP (0,5 г, 4,07 ммоль) в безводном DMF (35 мл) при 0°C добавляли TBDMS-Cl (3,6 г, 24,4 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-5-ил)изохинолина (1,2 г, 30%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 450,5 (M+H); Rt 2,44 мин.

Стадия 9.4. Синтез 6-фтор-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-5-ил)изохинолин-5-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 6.8. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-5-ил)изохинолин-5-карбальдегида (0,8 г, 75%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 478,3 (M+H); Rt 2,41 мин.

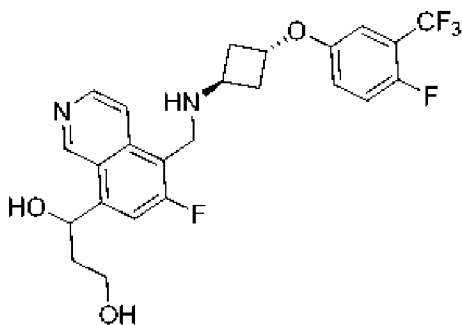
Стадия 9.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фтор-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-5-ил)изохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 0,4 г, 1,40 ммоль) и 6-фтор-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-5-ил)изохинолин-5-карбальдегида (0,8 г, 1,68 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фтор-8-(2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекан-5-ил)изохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин (0,97 г, 97%). MS (ESI+)

[Способ 6А]: масса/заряд 711,3 (M+H); Rt 1,64 мин.

Стадия 9.6. Синтез 1-(6-фтор-5-((((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола, (S)-1-(6-фтор-5-((((1*r*,3*S*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола и (R)-1-(6-фтор-5-((((1*r*,3*R*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 7.6. Preparative HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE C18 (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) остатка обеспечивала получение 1-(6-фтор-5-((((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола (335 мг, 51%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 483,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,64 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,72 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 7,25 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 5,76 (dd, *J*=8,8, 2,8 Гц, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 4H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H).

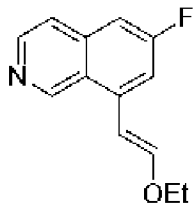
Хиральная preparative HPLC (колонка: LUX AMYLOSE-1 (250 мм x 21,2 мм); подвижная фаза: гексан и EtOH: MeOH (1:1); изократический режим: 75/25; поток: 15 мл/мин.) рацемата (300 мг) обеспечивала получение (S)-1-(6-фтор-5-((((1*r*,3*S*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола и (R)-1-(6-фтор-5-((((1*r*,3*R*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола в виде белых твердых веществ (пик 1: 130 мг, 43% и пик 2: 130 мг, 43%). Пик 1: хиральная HPLC: 98% (Rf 2,508 мин.; колонка: LUX, AMYLOSE-1 (150 мм x 4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: *n*-гексан и 0,1% DEA в EtOH: MeOH (70:30); изократический режим: 50/50; поток: 1 мл/мин.). MS (ESI+) [Способ 5А]: масса/заряд 483,2 (M+H); Rt 0,97 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,59 (s, 1H), 8,53 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 5,73 (dd, *J*=8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,17 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H).

Пик 2: хиральная HPLC: 99% (Rf 3,035 мин.; колонка: LUX, AMYLOSE-1 (150 мм

х 4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: *n*-гексан и 0,1% DEA в EtOH: MeOH (70:30); изократический режим: 50/50; поток: 1 мл/мин.). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 483,2 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,59 (s, 1H), 8,53 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 5,73 (dd, *J*=8,8, 3,6 Гц, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,17 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 4H), 2,08-2,06 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H).

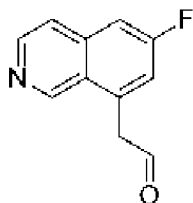
Пример 10. Синтез 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола, HCl

Стадия 10.1. Синтез (*E*)-8-(2-этоксивинил)-6-фторизохинолина



К перемешиваемому раствору 8-бром-6-фторизохинолина (стадия 6.5, 1,0 г, 4,42 ммоль) и (*E*)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,05 г, 5,31 ммоль) в 1,4-диоксане-воде (20 мл, 3:1 об./об.) добавляли K₃PO₄ (2,81 г, 13,27 ммоль) и осуществляли дегазирование с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,36 г, 0,44 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 90°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением (*E*)-8-(2-этоксивинил)-6-фторизохинолина (1,0 г, 108%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 218,0 (M+H); Rt 1,34 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (s, 1H), 8,49 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 6,52 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 4,04 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,41 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

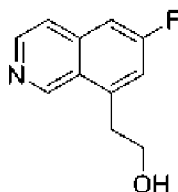
Стадия 10.2. Синтез 2-(6-фторизохинолин-8-ил)ацетальдегида



К перемешиваемому раствору (*E*)-8-(2-этоксивинил)-6-фторизохинолина (0,5 г, 2,30 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 2 н. водный раствор HCl (5 мл) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над

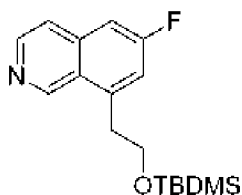
безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-(6-фторизохиолин-8-ил)ацетальдегид (0,5 г, 87%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 190,0 (M+H); Rt 1,37 мин.

Стадия 10.3. Синтез 2-(6-фторизохиолин-8-ил)этан-1-ола



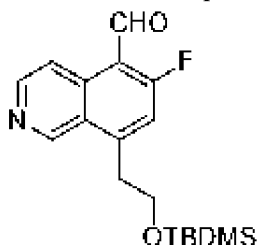
К раствору 2-(6-фторизохиолин-8-ил)ацетальдегида (0,5 г, 2,64 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли порциями NaBH_4 (0,15 г, 3,96 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-(6-фторизохиолин-8-ил)этан-1-ол (0,5 г, 99%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 192,2 (M+H); Rt 1,34 мин.

Стадия 10.4. Синтез 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохиолина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 6.7. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохиолина (0,11 г, 13%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 306,0 (M+H); Rt 1,60 мин.

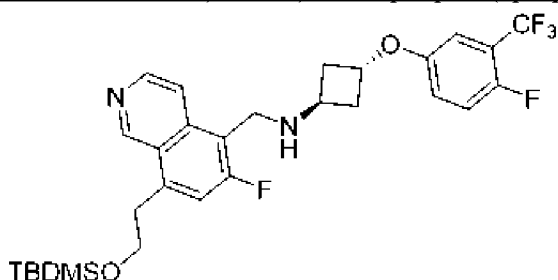
Стадия 10.5. Синтез 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохиолин-5-карбальдегида



К перемешиваемому раствору 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохиолина (0,11 г, 0,36 ммоль) в безводном THF (1,5 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (0,36 мл, 0,72 ммоль) в атмосфере N_2 . Через 2,5 ч. при -78°C добавляли по каплям пиперидин-1-карбальдегид (0,12 г, 1,08 ммоль), растворенный в THF

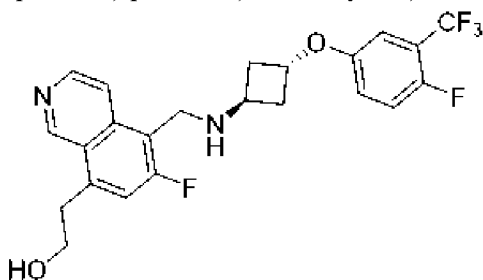
(0,5 мл), и перемешивали в течение еще 1 ч., при этом температуру медленно повышали до 0°C. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (70 мг, 58%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 334,1 (M+H); Rt 1,70 мин.

Стадия 10.6. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 70 мг, 0,25 ммоль) и 8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (65 мг, 0,20 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl₃) с получением (1*r*,3*r*)-N-((8-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина (100 мг, 72%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 567,2 (M+H); Rt 1,45 мин.

Стадия 10.7. Синтез 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола, HCl

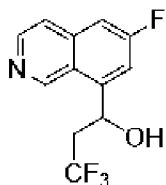


Удаление защитной группы проводили с применением процедуры, описанной для стадии 8.5. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: X BRIDGE (150 мм x 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту при 10°C добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч., осуществляли концентрирование *in vacuo*, растирали с Et₂O, собранное твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-

(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола, HCl (22 мг, 25%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 453,1 (M+H); Rt 1,33 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,01 (s, 1H), 8,82 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,81 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,99 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H).

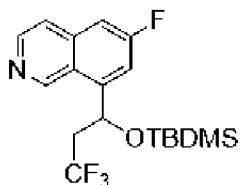
Пример 11. Синтез 3,3,3-трифтор-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1-ола

Стадия 11.1. Синтез 3,3,3-трифтор-1-(6-фторизохинолин-8-ил)пропан-1-ола



В круглодонную колбу загружали AgF (1,09 г, 8,66 ммоль), осуществляли дегазирование и продувание кислородом (3 раза). Затем при 0°C за один раз добавляли 6-фтор-8-винилизохинолин (стадия 6.5, 1,0 г, 5,77 ммоль) и CF_3TMS (0,85 мл, 5,77 ммоль), растворенный в безводном DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере кислорода. Через 1 ч. снова добавляли CF_3TMS (0,85 мл, 5,77 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. при тех же условиях. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et_2O , фильтровали через слой целита. Слой целита тщательно промывали с помощью Et_2O . Фильтрат собирали, промывали с помощью воды (дважды), солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 3,3,3-трифтор-1-(6-фторизохинолин-8-ил)пропан-1-ола (0,3 г, 20%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 259,9 (M+H); Rt 0,17 мин.

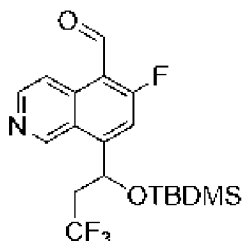
Стадия 11.2. Синтез 8-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3,3-трифторпропил)-6-фторизохинолина [C-08422-047]



К раствору 3,3,3-трифтор-1-(6-фторизохинолин-8-ил)пропан-1-ола (0,24 г, 0,93 ммоль) и имидазола (0,31 г, 2,78 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли по каплям TBDMS-OTf (0,63 мл, 2,78 ммоль) и перемешивали при к. т. Через 16 ч. при 0°C снова добавляли имидазол (0,31 г, 2,78 ммоль) и TBDMS-OTf (0,63 мл, 2,78 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 ,

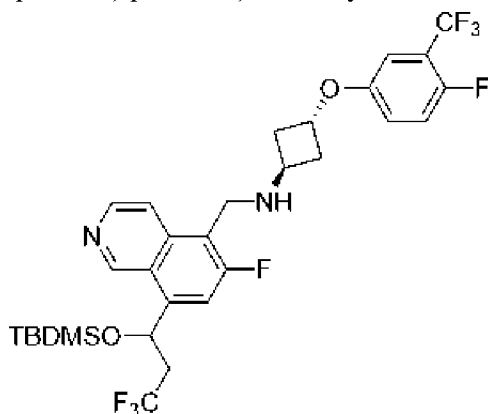
фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3,3,3-трифторпропил)-6-фторизохинолина (0,25 г, 72%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 374,3 (M+H); Rt 2,03 мин.

Стадия 11.3. Синтез 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3,3,3-трифторпропил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида



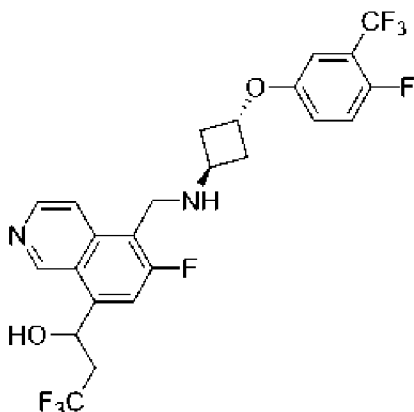
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 10.5. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3,3,3-трифторпропил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (0,15 г, 70%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 402,5 (M+H); Rt 2,08 мин.

Стадия 11.4. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3,3,3-трифторпропил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 120 мг, 0,42 ммоль) и 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3,3,3-трифторпропил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (150 мг, 0,38 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl₃) с получением (1*r*,3*r*)-N-((8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3,3,3-трифторпропил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин (130 мг, 48%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 635,1 (M+H); Rt 1,65 мин.

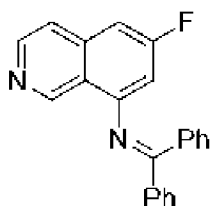
Стадия 11.5. Синтез 3,3,3-трифтор-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1-ола [С-08422-059]



Удаление защитной группы проводили с применением процедуры, описанной для стадии 8.5. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl₃). Выделенный продукт повторно очищали с помощью MPLC с обращенной фазой (колонка Gold, C18, элюирование посредством 0-100% MeCN в H₂O) с получением 3,3,3-трифтор-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1-ола (44 мг, 41%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 521,2 (M+H); Rt 1,10 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,53 (s, 1H), 8,56 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,13 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,22 (t, J=10,0 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,19 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,51-3,55 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,34 (t, J=6,0 Гц, 4H).

Пример 12. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-амина

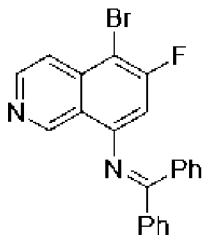
Стадия 12.1. Синтез *N*-(6-фторизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина



К перемешиваемому раствору 8-бром-6-фторизохинолина (стадия 6.4, 0,5 г, 2,23 ммоль), дифенилметанимина (0,6 г, 3,31 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,7 г, 5,22 ммоль) и осуществляли продувание с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,18 г, 0,20 ммоль) и Xantphos (0,23 г, 0,40 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и промывали с помощью этилацетата. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *N*-(6-фторизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина (0,8 г, количественный выход). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 327,2 (M+H); Rt 1,48 мин. ¹H

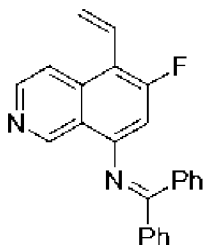
ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 8,49 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,99 (dd, $J=9,0, 1,8$ Гц, 1H), 6,36 (dd, $J=10,2, 1,2$ Гц, 1H).

Стадия 12.2. Синтез *N*-(5-бром-6-фторизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина



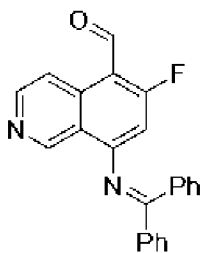
К перемешиваемому раствору *N*-(6-фторизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина (0,5 г, 1,53 ммоль) в MeCN (10 мл) при 0°C добавляли NBS (0,4 г, 2,25 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере N₂, при этом температуру медленно повышали до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *N*-(5-бром-6-фторизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина (0,5 г, 82%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 405,1 (M+H); Rt 1,74 мин.

Стадия 12.3. Синтез *N*-(6-фтор-5-винилизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина



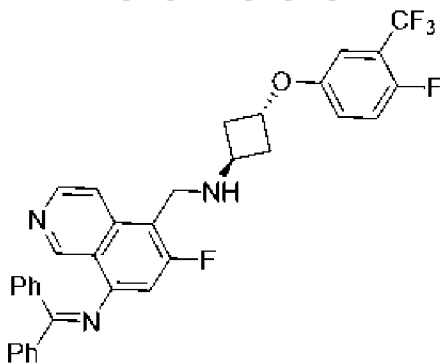
Перемешиваемый раствор *N*-(5-бром-6-фторизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина (0,3 г, 0,74 ммоль), винил-SnBu₃ (0,25 г, 0,79 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (80 мг, 0,07 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *N*-(6-фтор-5-винилизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина (0,3 г, 100%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 353,2 (M+H); Rt 1,59 мин.

Стадия 12.4. Синтез 8-((дифенилметилден)амино)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида



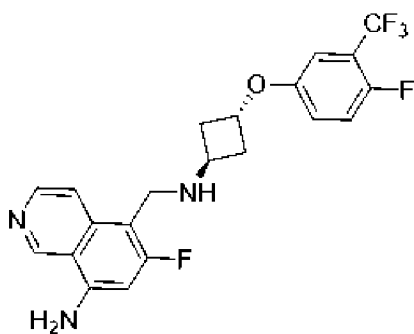
К раствору *N*-(6-фтор-5-винилизохинолин-8-ил)-1,1-дифенилметанимина (0,2 г, 0,57 ммоль) в *t*-BuOH - 1,4-диоксане (15 мл, 1:2 об./об.) при к. т. добавляли OsO₄ (10% в *t*-BuOH) (0,1 мл, 0,04 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям NaIO₄ (0,5 г, 2,35 ммоль), растворенный в воде (5 мл), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 8-((дифенилметилден)амино)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (90 мг, 47%). MS (ESI+) [Способ 4А]: масса/заряд 355,1 (M+H); Rt 1,28 мин.

Стадия 12.5. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((8-((дифенилметилден)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)феноксид)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)феноксид)циклобутан-1-амин, HCl (65 мг, 0,22 ммоль) и 8-((дифенилметилден)амино)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (90 мг, 0,25 ммоль). Неочищенное вещество, представляющее собой (1*r*,3*r*)-*N*-((8-((дифенилметилден)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)феноксид)циклобутан-1-амин (100 мг, 77%), применяли на следующей стадии без очистки. MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 588,3 (M+H); Rt 1,40 мин.

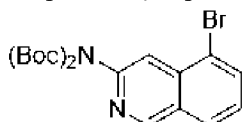
Стадия 12.6. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)феноксид)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-амин



Раствор (1*r*,3*r*)-*N*-((8-((дифенилметил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин (100 мг, 0,17 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-амин (6 мг, 8%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 424,1 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,49-8,47 (m, 2H), 7,92 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,89 (t, *J*=11,6 Гц, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,68 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H).

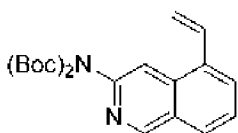
Пример 13. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин

Стадия 13.1. Синтез *трет*-бутил-(5-бромизохинолин-3-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)карбамата



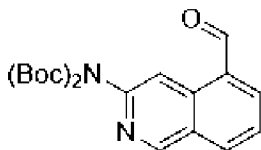
Перемешиваемый раствор 5-бромизохинолин-3-амин [№ по CAS 1192815-01-2] (2,0 г, 8,97 ммоль) в THF (20 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли DMAP (2,19 г, 17,93 ммоль) и Вос₂O (3,9 г, 17,93 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-8% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(5-бромизохинолин-3-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)карбамата (1,2 г, 30%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 423,2, 425,2 (M+H); Rt 1,70 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,72 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 1,44 (s, 18H).

Стадия 13.2. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(5-винилизохинолин-3-ил)карбамата



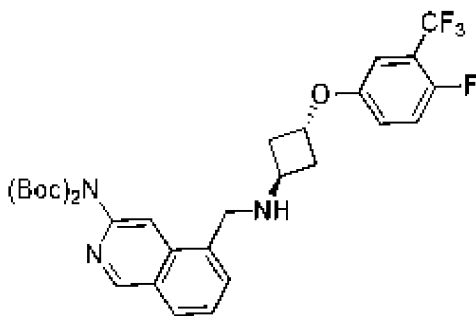
Перемешиваемый раствор *tert*-бутил-(5-бромизохинолин-3-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)карбамата (1,2 г, 2,83 ммоль), трифтор(винил)бората калия (0,76 г, 5,67 ммоль) и ТЕА (0,79 мл, 5,67 ммоль) в IPA (20 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (185 мг, 0,23 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 80°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(5-винилизохинолин-3-ил)карбамата (0,8 г, 80%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 370,9 (M+H); Rt 1,67 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 6,89 (dd, J=17,4, 10,5 Гц, 1H), 5,92 (d, J=17,7 Гц, 1H), 5,43 (d, J=11,1 Гц, 1H), 1,44 (s, 18H).

Стадия 13.3. Синтез *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(5-формилизохинолин-3-ил)карбамата



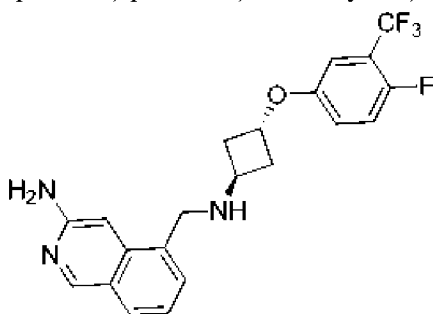
К раствору *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(5-винилизохинолин-3-ил)карбамата (0,8 г, 2,16 ммоль) в *t*-BuOH-1,4-диоксане (18 мл, 1:2 об./об.) при 0°C добавляли OsO₄ (16 мг, 0,06 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Затем добавляли по каплям NaIO₄ (1,38 г, 6,48 ммоль), растворенный в воде (4 мл), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (0,6 г, 62%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 373,2 (M+H); Rt 1,60 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,19 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,48 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 1,48 (s, 18H).

Стадия 13.4. Синтез *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 200 мг, 0,70 ммоль) и *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (260 мг, 0,70 ммоль). Неочищенное вещество, представляющее собой трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамат (250 мг, 59%), применяли на следующей стадии без очистки. MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 606,0 (M+H); Rt 1,36 мин.

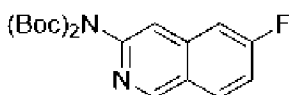
Стадия 13.5. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амина



Раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата (250 мг, 0,41 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением 5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амина (100 мг, 59%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 406,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,30 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H).

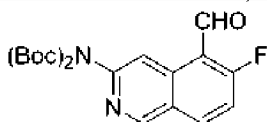
Пример 14. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амина, HCl

Стадия 14.1. Синтез трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-фторизохинолин-3-ил)карбамата



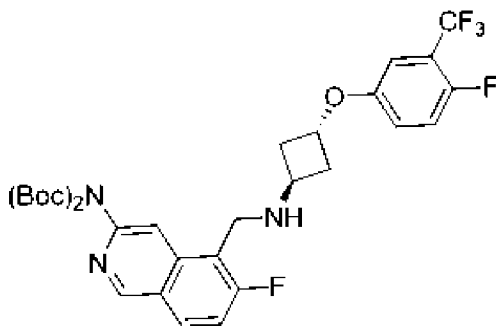
Перемешиваемый раствор 6-фторизохинолин-3-амина [№ по CAS 1260760-86-8] (17,0 г, 104,43 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли DMAP (51,2 г, 419,09 ммоль) и Boc_2O (120,0 мл, 522,34 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 80 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (15,0 г, 39%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 363,2 (M+H); Rt 1,64 мин.

Стадия 14.2. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (4,0 г, 11,03 ммоль) в безводном THF (40 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (13,8 мл, 27,59 ммоль) в атмосфере N_2 . Через 2,5 ч. при -78°C добавляли по каплям пиперидин-1-карбальдегид (2,7 г, 33,11 ммоль), растворенный в THF (10 мл), и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и осуществляли экстрагирование 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (2,5 г, 58%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 391,2 (M+H); Rt 1,63 мин.

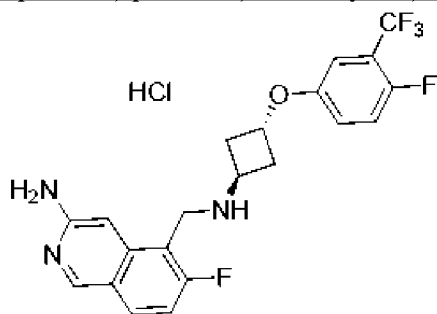
Стадия 14.3. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной

на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 1,1 г, 3,85 ммоль) и *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (2,1 г, 5,39 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-2% MeOH в CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата (2,0 г, 82%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 624,3 (M+H); Rt 1,43 мин.

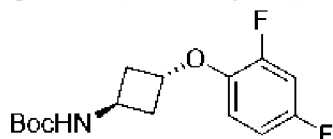
Стадия 14.4. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амина, HCl



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS XBRIDGE C18 (150 мм x 20,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч., осуществляли концентрирование *in vacuo*, осуществляли растирание с Et₂O, собранное твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амина, HCl (360 мг, 24%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 424,3 (M+H); Rt 0,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,31 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,56 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H).

Пример 15. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-амина, HCl

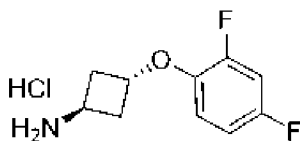
Стадия 15.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (1,0 г, 5,34 ммоль) и 2,4-дифторфенола [№ по CAS 367-27-1] (0,7 г, 5,34 ммоль). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2,4-

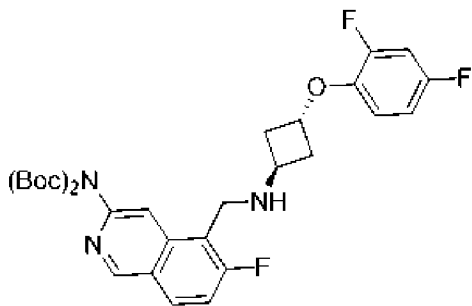
дифторфенокси)циклобутил)карбамата (2,0 г, 124%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,88-6,81 (m, 1H), 6,75-6,65 (m, 2H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 15.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl



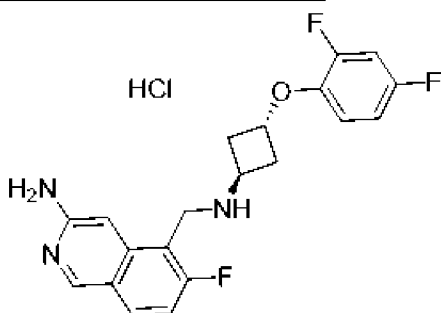
В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)карбамат (2,0 г, 6,69 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (1,3 г, 103%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,04-6,97 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 2H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 4H).

Стадия 15.3. Синтез *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (120 мг, 0,51 ммоль) и *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 14.2, 240 мг, 0,61 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-4% MeOH в CHCl_3) с получением *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (200 мг, 68%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 574,4 (M+H); Rt 1,38 мин.

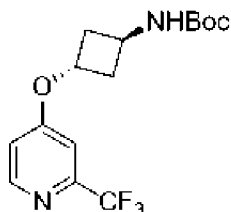
Стадия 15.4. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-амин, HCl



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI NX (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с Et₂O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали *in vacuo* с получением 5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-амин, HCl (33 мг, 23%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 374,2 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (t, J=10,0 Гц, 1H), 7,08-6,90 (m, 3H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H).

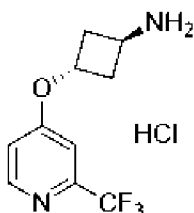
Пример 16. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин, HCl

Стадия 16.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)карбамата



К раствору NaNH (60% в минеральном масле) (66 мг, 1,65 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-хлор-2-(трифторметил)пиридин [№ по CAS 131748-14-6] (200 мг, 1,10 ммоль), затем *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамат [№ по CAS 389890-42-0] (207 мг, 1,10 ммоль) при 0°C и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию гасили с помощью ледяной воды, осуществляли экстрагирование 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-6% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)карбамата (250 мг, 68%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 333,1 (M+H); Rt 1,57 мин.

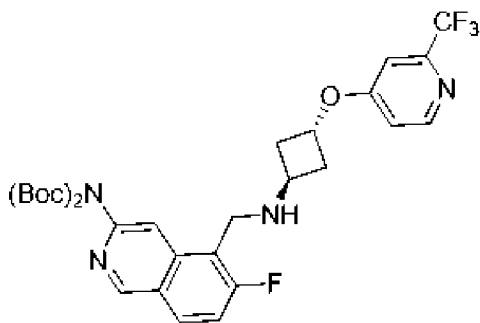
Стадия 16.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)карбамат (250 мг, 1,14 ммоль) и раствор

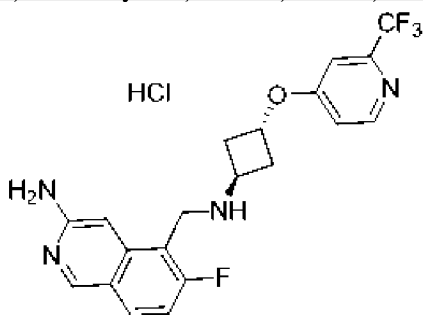
HCl (4 M в 1,4-диоксане) (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (300 мг, неочищенный). LCMS [Способ 6А]: масса/заряд 233,1 [M+H]⁺; Rt 0,70 мин.

Стадия 16.3. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата [C-07860-048]



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (130 мг, 0,48 ммоль) и *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 14.2, 220 мг, 0,58 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-4% MeOH в CHCl₃) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата (200 мг, 68%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 607,4 (M+H); Rt 1,36 мин.

Стадия 16.4. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин, HCl [C-07860-054]

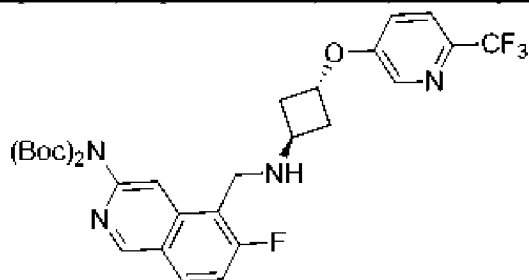


Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18, (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,05% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 M в 1,4-диоксане) (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с Et₂O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрации и высушивали *in vacuo* с получением 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-

(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин, HCl (30 мг, 20%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 407,2 (M+H); Rt 1,26 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,58 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H).

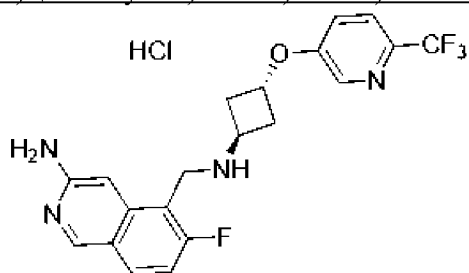
Пример 17. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин, HCl

Стадия 17.1. Синтез трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 2.2, 130 мг, 0,48 ммоль) и трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 14.2, 220 мг, 0,58 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-4% MeOH в CHCl_3) с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата (200 мг, 68%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 607,4 (M+H); Rt 1,38 мин.

Стадия 17.2. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин, HCl

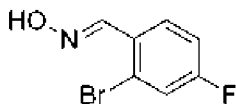


Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH_4OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с Et_2O . Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали *in vacuo* с получением 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин, HCl

(35 мг, 24%). MS (ESI+) [Способ 4В]: масса/заряд 407,2 (M+H); Rt 0,97 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,32 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,77 (d, $J=8,8$, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,37 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 4,57 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H).

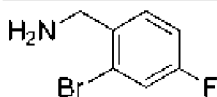
Пример 18. Синтез (3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl

Стадия 18.1. Синтез оксима 2-бром-4-фторбензальдегида



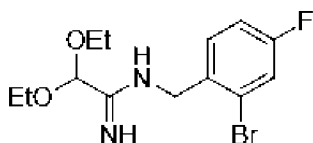
К раствору 2-бром-4-фторбензальдегида [59142-68-6] (50,0 г, 246,29 ммоль) в EtOH (600 мл) при к. т. добавляли раствор NaHCO_3 (41,4 г, 492,58 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (25,7 г, 369,44 ммоль) в воде (600 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с удалением EtOH, разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой оксим 2-бром-4-фторбензальдегида (53,0 г, 98%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 217,9 (M+H); Rt 1,50 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H).

Стадия 18.2 Синтез (2-бром-4-фторфенил)метанамина



К перемешиваемому раствору оксима 2-бром-4-фторбензальдегида (48,0 г, 220,15 ммоль) в EtOH (480 мл) при 0°C добавляли концентрированную HCl (240 мл). Затем при 0°C добавляли порциями пылевидный Zn и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с удалением EtOH, разбавляли с помощью воды, повышали основность с помощью водного раствора NH_4OH и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (2-бром-4-фторфенил)метанамин (33,0 г, 73%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 203,9 (M+H); Rt 0,29 мин.

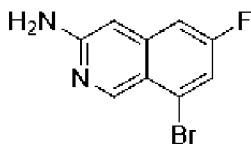
Стадия 18.3. Синтез N-(2-бром-4-фторбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамида



К раствору (2-бром-4-фторфенил)метанамина (33,0 г, 161,73 ммоль) в MeOH (350 мл) при к. т. добавляли по каплям метил-2,2-диэтоксиацетимидат (31,3 г, 194,07 ммоль) и

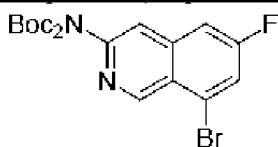
перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой *N*-(2-бром-4-фторбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамид (54,8 г, 101%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 333,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,46-7,42 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 6H).

Стадия 18.4. Синтез 8-бром-6-фторизохинолин-3-амина



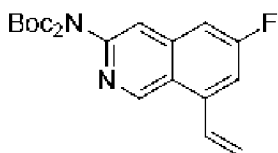
В круглодонную колбу, загруженную *N*-(2-бром-4-фторбензил)-2,2-диэтоксиацетимидамидом (54,8 г, 164,61 ммоль), при 0°C добавляли по каплям концентрированную H₂SO₄ (351 мл, 6458,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и выливали в ледяную воду. Повышали основность полученного раствора с помощью 50% раствора NaOH, дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, размер 60-120 меш, элюирование посредством 35% EtOAc в гексане) с получением 8-бром-6-фторизохинолин-3-амина (14,0 г, 32%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 240,9, 242,9 (M+H); Rt 1,42 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,09 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,62 (brs, 2H).

Стадия 18.5. Синтез *трет*-бутил-(8-бром-6-фторизохинолин-3-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)карбамата



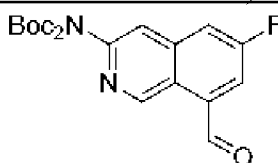
К перемешиваемому раствору 8-бром-6-фторизохинолин-3-амина (13,0 г, 53,93 ммоль) и DMAP (9,9 г, 80,89 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли Boc₂O (35,3 г, 161,78 ммоль), затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, размер 60-120 меш, элюирование посредством 20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(8-бром-6-фторизохинолин-3-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)карбамата (12,0 г, 50%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 443,0 (M+H); Rt 1,74 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (s, 1H), 7,64 (dd, *J*=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (dd, *J*=9,0, 2,1 Гц, 1H), 1,47 (s, 18H).

Стадия 18.6. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-винилизохинолин-3-ил)карбамата



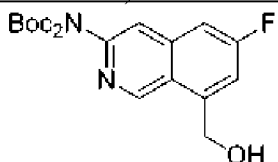
Перемешиваемый раствор *tert*-бутил-(8-бром-6-фторизохинолин-3-ил)(*tert*-бутоксикарбонил)карбамата (8,0 г, 18,13 ммоль), трифтор(винил)бората калия (4,05 г, 36,26 ммоль) и ТЕА (5,05 мл, 36,26 ммоль) в IPA (80 мл) дегазировали N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (1,48 г, 1,81 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-винилизохинолин-3-ил)карбамата (3,7 г, 51%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 389,2 (M+H); Rt 1,83 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 5,91 (d, J=17,1 Гц, 1H), 5,67 (d, J=10,8 Гц, 1H), 1,45 (s, 18H).

Стадия 18.7. Синтез *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-формилизохинолин-3-ил)карбамата



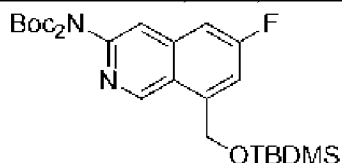
К раствору *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-винилизохинолин-3-ил)карбамата (2,8 г, 7,21 ммоль) в *t*-BuOH-1,4-диоксане (45 мл, 1:2 об./об.) добавляли OsO₄ (55 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям NaIO₄ (7,7 г, 36,04 ммоль), растворенный в воде (30 мл), и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-формилизохинолин-3-ил)карбамата (1,9 г, 67%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 391,1 (M+H); Rt 1,64 мин.

Стадия 18.8. Синтез *tert*-бутил-(*tert*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил)карбамата



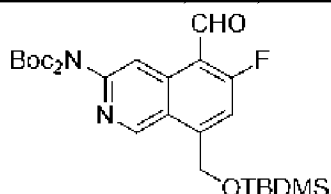
Раствор *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-формилизохинолин-3-ил)карбамата (1,9 г, 4,87 ммоль) в MeOH (30 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли порциями NaBH₄ (0,27 г, 7,30 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил)карбамат (1,9 г, 99%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 393,1 (M+H); Rt 1,68 мин.

Стадия 18.9. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата



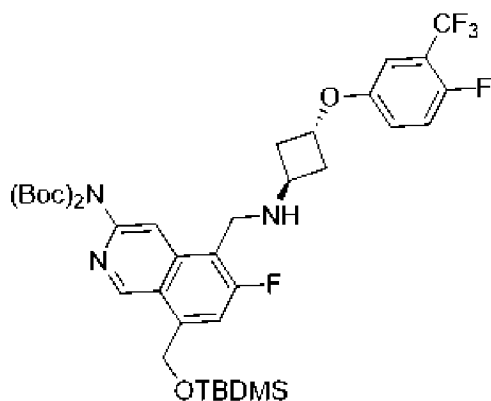
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 6.7. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (2,0 г, 81%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 507,4 (M+H); Rt 2,03 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,25 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (dd, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,44 (s, 18H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Стадия 18.10. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата



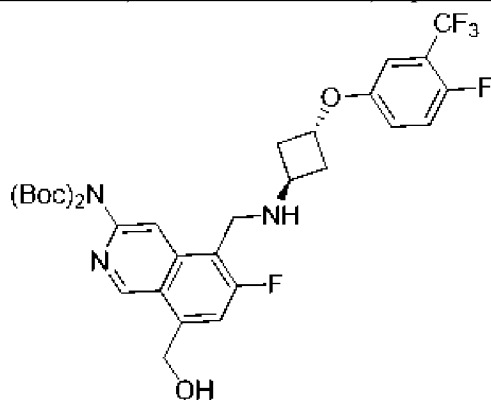
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 14.2. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (0,5 г, 47%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 535,4 (M+H); Rt 2,02 мин.

Стадия 18.11. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)феноксид)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



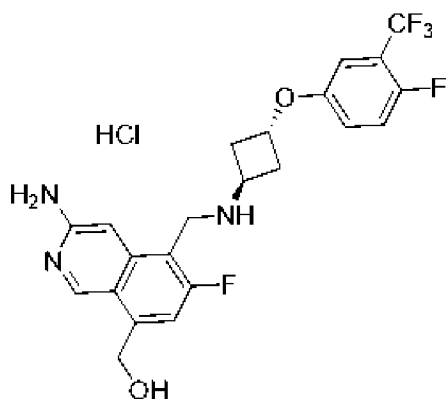
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 300 мг, 1,05 ммоль) и *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (560 мг, 1,05 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-4% MeOH в CHCl₃) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата (550 мг, 68%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 768,5 (M+H); Rt 1,55 мин.

Стадия 18.12. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-8-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил)карбамата



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 8.5. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-8-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил)карбамата (450 мг, 96%). MS (ESI+) [Способ 4B]: масса/заряд 654,2 (M+H); Rt 1,10 мин.

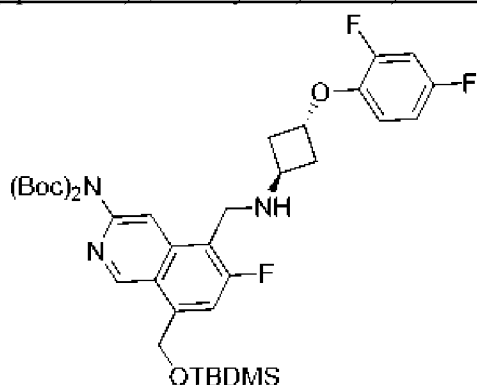
Стадия 18.13. Синтез (3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE C18 (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH_4OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с Et_2O . Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали *in vacuo* с получением (3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl (130 мг, 38%). MS (ESI+) [Способ 4В]: масса/заряд 454,2 (M+H); Rt 0,99 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,06-5,02 (m, 3H), 4,54 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H).

Пример 19. Синтез (3-амино-5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl

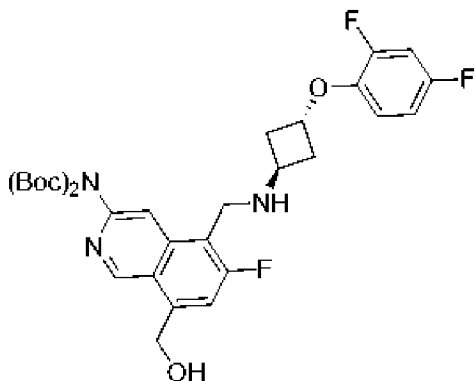
Стадия 19.1. Синтез трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 15.2, 120 мг, 0,51 ммоль) и трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 18.10, 240 мг, 0,46 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-4% MeOH в CHCl_3) с

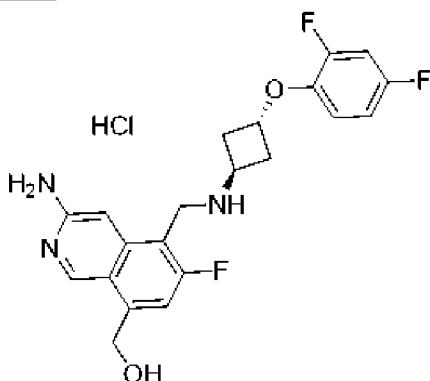
получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (200 мг, 54%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 718,3 (M+H); Rt 1,53 мин.

Стадия 19.2. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил)карбамата



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 8.5. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил)карбамата (120 мг, 71%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 604,4 (M+H); Rt 1,38 мин.

Стадия 19.3. Синтез (3-амино-5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl [С-07860-067]

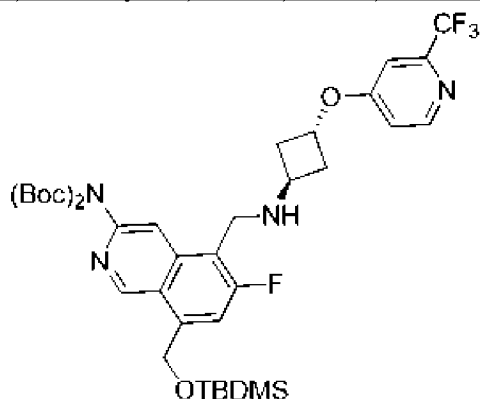


Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI NX C18 (150 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с Et₂O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали *in vacuo* с получением (3-амино-5-(((1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-

ил)метанола, HCl (18 мг, 20%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 404,2 (M+H); Rt 1,27 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,03-6,87 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,23-4,20 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H).

Пример 20. Синтез (3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl

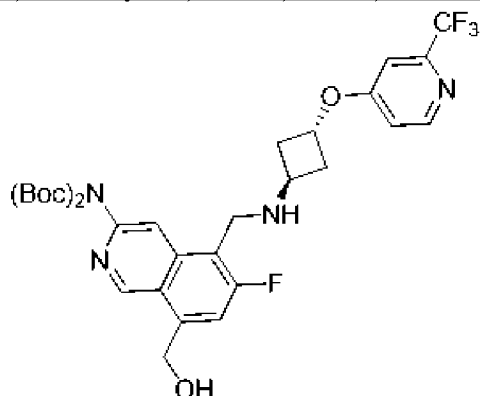
Стадия 20.1. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 16.2, 70 мг, 0,26 ммоль) и *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 18.10, 98 мг, 0,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-4% MeOH в CHCl₃) с получением

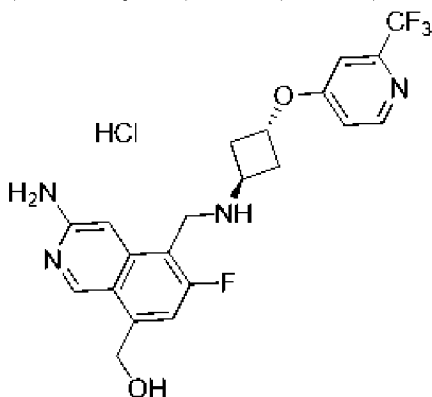
трет-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата (100 мг, 51%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 751,5 (M+H), Rt 1,49 мин.; 651,4 (M-Вос+H), Rt 1,44 мин.

Стадия 20.2. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-(гидроксиметил)-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 8.5. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-(гидроксиметил)-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата (60 мг, 71%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 637,4 (M+H), Rt 1,36 мин.; 535,2 (M-Вос+H), Rt 1,33 мин.

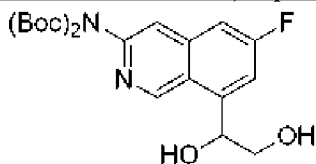
Стадия 20.3. Синтез (3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка : WATERS X BRIDGE C18 (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с Et₂O. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали *in vacuo* с получением (3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl (14 мг, 31%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 437,0 (M+H); Rt 1,27 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,57 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,34 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H).

Пример 21. Синтез 1-(3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола

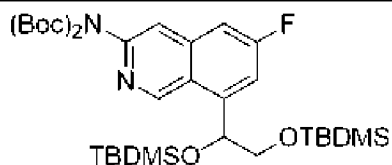
Стадия 21.1. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(1,2-дигидроксиэтил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-винилизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 18.6, 3,7 г, 9,53 ммоль) в ацетоне (40 мл) при к. т. добавляли N-оксид 4-метилморфолина (2,8 г, 23,82 ммоль), растворенный в воде (4 мл), затем OsO₄ (0,12 г,

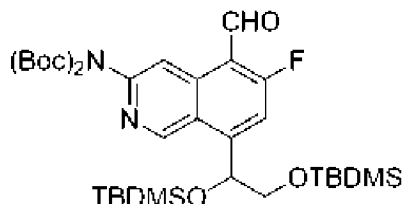
0,48 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза 20% MeOH в CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-8% MeOH в CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(1,2-дигидроксиэтил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (2,9 г, 72%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 423,2 (M+H); Rt 1,48 мин.

Стадия 21.2. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-3-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(1,2-дигидроксиэтил)-6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (2,9 г, 6,87 ммоль) и имидазола (2,8 г, 41,21 ммоль) в DMF - DCM (35 мл, 1:6 об./об.) при 0°C добавляли порциями TBDMS-Cl (5,43 г, 34,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-3-ил)карбамата (3,6 г, 80%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 651,4 (M+H); Rt 2,54 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,50 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 1,43 (s, 18H), 0,86 (s, 9H), 0,78 (s, 9H), 0,10 (s, 6H), -0,08 (s, 6H).

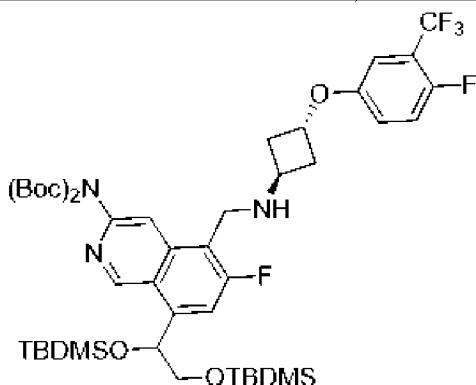
Стадия 21.3. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формил-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 14.2. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формил-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-

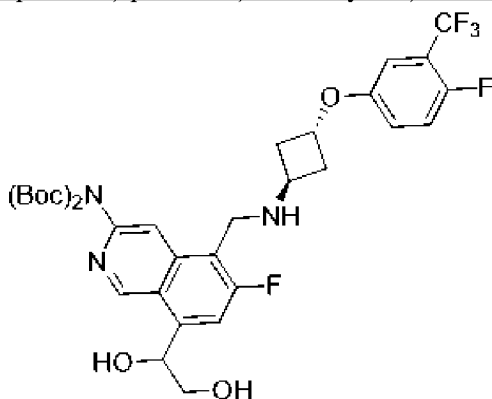
дисиладекан-5-ил)изохинолин-3-ил)карбамата (0,74 г, 39%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 679,6 (M+H); Rt 2,89 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,72 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,58 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 1,46 (s, 18H), 0,90 (s, 9H), 0,78 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), -0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Стадия 21.4. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-3-ил)карбамата



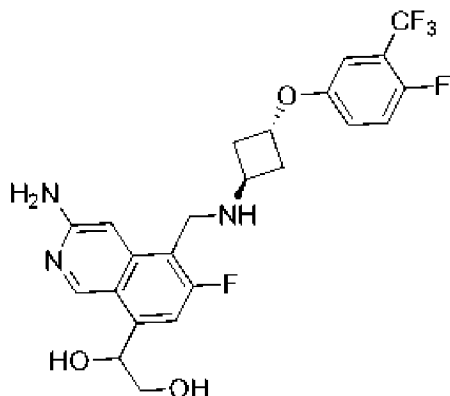
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 0,59 г, 2,07 ммоль) и *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-формил-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-3-ил)карбамата (1,4 г, 2,07 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-8-(2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан-5-ил)изохинолин-3-ил)карбамата (1,16 г, 61%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 912,3 (M+H), Rt 2,10 мин.

Стадия 21.5. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(8-(1,2-дигидроксиэтил)-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для стадии 7.6 с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 684,4 (M+H), Rt 1,39 мин.

Стадия 21.6. Синтез 1-(3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола

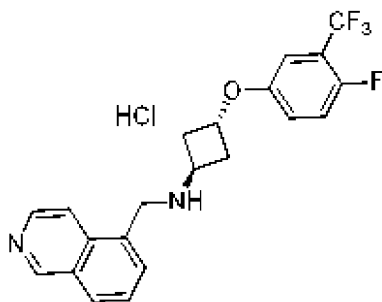


Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5 с получением рацемического 1-(3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола, HCl (0,65 г, 85%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 484,3 (M+H); Rt 0,10 мин.

Хиральная препаративная HPLC (колонка: CHIRALPAK IG (250 мм x 20 мм); подвижная фаза: гексан и 0,1% DEA в EtOH: MeOH (1:1); изократический режим: 60/40; поток: 16 мл/мин.) рацемата (650 мг) обеспечивала получение (*R*)-1-(3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*R*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола и (*S*)-1-(3-амино-6-фтор-5-(((1*r*,3*S*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола в виде белых твердых веществ (пик 1: 155 мг, 24% и пик 2: 180 мг, 27%). Пик 1: хиральная HPLC: 99% (Rf 5,315 мин.; колонка: CHIRAL PAK IG (150 мм x 4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: *n*-гексан и 0,1% DEA в EtOH: MeOH (70:30); изократический режим: 70/30; поток: 1 мл/мин.). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 484,1 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,11 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,24 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 4H).

Пик 2: хиральная HPLC: 98% (Rf 7,812 мин.; колонка: CHIRAL PAK IG (150 мм x 4,6 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: *n*-гексан и 0,1% DEA в EtOH: MeOH (70:30); изократический режим: 70/30; поток: 1 мл/мин.). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 484,2 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 4H).

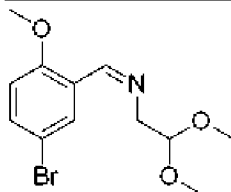
Пример 22. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 300 мг, 1,05 ммоль) и изохинолин-5-карбальдегида (150 мг, 0,96 ммоль). Препаративная HPLC (колонка: XBRIDGE C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивали получение (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина, HCl (250 мг, 55%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 391,1 (M+H); R_t 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,92 (s, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8,67 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,51 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,16 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,31 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H).

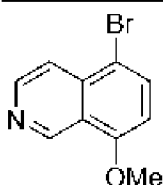
Пример 23. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ола, HCl

Стадия 23.1. Синтез 1-(5-бром-2-метоксифенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанимина



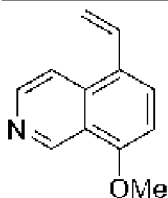
В двугорлую круглодонную колбу, оснащенную аппаратом Дина-Старка, загружали 5-бром-2-метоксибензальдегид [№ по CAS 25016-01-7] (3,0 г, 13,95 ммоль), 2,2-диметоксиэтан-1-амин (1,5 мл, 13,95 ммоль) и толуол (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 16 ч. при азеотропном удалении H₂O. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 1-(5-бром-2-метоксифенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)метанимин (5,4 г, 128%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,63 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,7, 3,0 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 4,68 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (dd, *J*=5,4, 1,2 Гц, 2H), 3,42 (s, 6H).

Стадия 23.2. Синтез 5-бром-8-метоксиизохинолина



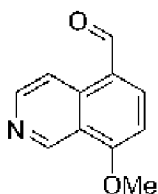
К раствору 1-(5-бром-2-метоксифенил)-*N*-(2,2-диметоксиэтил)метанимина (5,4 г, 17,87 ммоль) в CHCl_3 (50 мл) при 0°C добавляли этилкарбонилхлорид (1,7 мл, 17,87 ммоль) и $\text{P}(\text{OEt})_3$ (2,5 мл, 21,45 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в ледяную воду и органическую часть отделяли. Водную часть дважды промывали с помощью CH_2Cl_2 и повышали ее основность с помощью водного раствора NH_4OH , затем ее дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 5-бром-8-метоксиизохинолина (1,0 г, 28%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 9,61 (s, 1H), 8,65 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,03 (s, 3H).

Стадия 23.3. Синтез 8-метокси-5-винилизохинолина



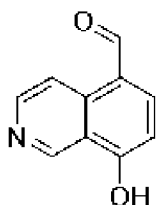
Перемешиваемый раствор 5-бром-8-метоксиизохинолина (1,0 г, 4,20 ммоль), трифтор(винил)бората калия (1,12 г, 8,40 ммоль) и ТЕА (1,2 мл, 8,40 ммоль) в IPA (10 мл), дегазировали N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (343 мг, 0,04 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 90°C в течение 3 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 8-метокси-5-винилизохинолина (0,56 г, 71%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 185,9 (M+H); R_t 1,28 мин.

Стадия 23.4. Синтез 8-метоксиизохинолин-5-карбальдегида



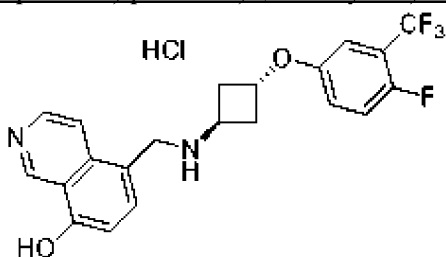
Соединение получали по аналогии со стадией 5.2 из 8-метокси-5-винилизохинолина (560 мг, 3,02 ммоль). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-50% EtOAc в гексане) с получением 8-метоксиизохинолин-5-карбальдегида (188 мг, 33%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 187,9 (M+H); R_t 0,62 мин.

Стадия 23.5. Синтез 8-гидроксиизохинолин-5-карбальдегида



К раствору 8-метоксиизохинолин-5-карбальдегида (188 мг, 1,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C добавляли VBr_3 (1 М в гептане) (5,0 мл, 5,02 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли MeOH , перемешивали в течение 15 мин. и затем осуществляли концентрирование *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 8-гидроксиизохинолин-5-карбальдегид (230 мг, 132%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 174,2 (M+H); Rt 0,38 мин.

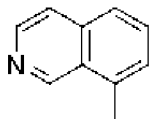
Стадия 23.6. Синтез 5-((((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ола, HCl



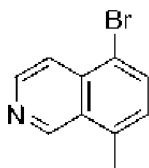
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4. Раствор (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 350 мг, 1,23 ммоль) и TEA (0,2 мл, 1,47 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 15 мин., затем добавляли 8-гидроксиизохинолин-5-карбальдегид (191 мг, 1,10 ммоль) и AcOH (0,01 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Затем при 0°C добавляли NaBH_4 (232 мг, 6,13 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенную органическую часть подкисляли с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5,0 мл), промывали с помощью солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Препаративная HPLC (колонка: KINETEX EVO (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO_2H в воде и ацетонитриле) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) выделенного продукта обеспечивали получение

5-((((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ола, HCl. MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 407,2 (M+H); Rt 1,28 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,84 (brs, 1H), 8,63 (brs, 2H), 8,29 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,25-4,21 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H).

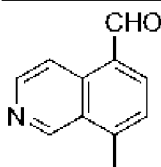
Пример 24. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((8-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 24.1. Синтез 8-метилизохинолина

В герметичную пробирку загружали 8-бромизохинолин [№ по CAS 63927-22-0] (1,5 г, 7,20 ммоль), метилбороновую кислоту (0,86 г, 14,40 ммоль), K_3PO_4 (6,1 г, 28,74 ммоль) и толуол (20 мл), осуществляли дегазирование (аргон) в течение 10 мин. Затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,65 г, 0,72 ммоль) и S-PHOS (0,59 г, 1,44 ммоль), осуществляли дегазирование, герметичную пробирку закрывали и нагревали при 125°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 8-метилизохинолина (1,0 г, 95%). MS (ESI+) [Способ 2A]: масса/заряд 143,6 (M+H); Rt 0,46 мин. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,47 (s, 1H), 8,55 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,89-7,55 (m, 3H), 7,40 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,80 (s, 3H).

Стадия 24.2. Синтез 5-бром-8-метилизохинолина

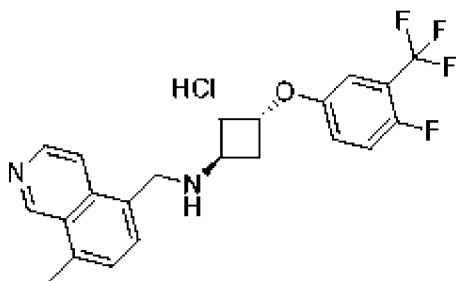
К раствору 8-метилизохинолина (0,5 г, 3,49 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (5 мл) при -10°C добавляли NBS (0,62 г, 3,49 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали по каплям на лед, экстрагировали 3 раза с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 5-бром-8-метилизохинолина (0,55 г, 71%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 221,8 (M+H); Rt 0,40 мин. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,56 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,75 (s, 3H).

Стадия 24.3. Синтез 8-метилизохинолин-5-карбальдегида

К раствору 5-бром-8-метилизохинолина (0,25 г, 1,12 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли по каплям при -78°C *n*-BuLi (2,5 М в THF) (0,65 мл, 1,68 ммоль) и

перемешивали в течение 30 мин. в атмосфере аргона. Затем при -78°C добавляли по каплям безводный DMF (0,17 мл, 2,25 ммоль), температуру постепенно повышали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 10% раствора NH_4Cl и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 8-метилизохинолин-5-карбальдегида (80 мг, 41%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 172,1 (M+H); Rt 0,15 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 10,30 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,11 (dd, $J=6,9, 1,2$ Гц, 1H), 8,63 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 2,90 (s, 3H).

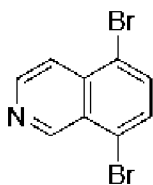
Стадия 24.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((8-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 70 мг, 0,24 ммоль) и 8-метилизохинолин-5-карбальдегида (42 мг, 0,24 ммоль). Препаративная HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH_4OH в воде и ацетонитриле) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивали получение (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((8-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 41%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 404,8 (M+H); Rt 0,19 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,92 (brs, 1H), 8,75 (brs, 2H), 8,30 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J=7,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H).

Пример 25. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl

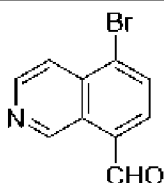
Стадия 25.1. Синтез 5,8-дибромизохинолина



К раствору изохинолина [№ по CAS 119-65-3] (2,0 г, 15,48 ммоль) в

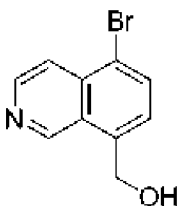
концентрированной H_2SO_4 (20 мл) при -15°C добавляли NBS (8,26 г, 46,45 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали по каплям на лед, повышали основность с помощью водного раствора NH_4OH , экстрагировали дважды с помощью EtOAc . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 5,8-дибромизохинолина (4,0 г, 90%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 285,8, 287,8, 289,8 (M+H); Rt 1,55 мин. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 9,61 (s, 1H), 8,73 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

Стадия 25.2. Синтез 5-бромизохинолин-8-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно протоколу, описанному в WO2017/79162. К раствору 5,8-дибромизохинолина (2,0 г, 6,97 ммоль) в сухом THF (20 мл) добавляли по каплям при -78°C $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в THF) (3,6 мл, 9,06 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. в атмосфере N_2 . Затем при -78°C добавляли по каплям безводный DMF (1,88 мл, 2,36 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 5-бромизохинолин-8-карбальдегида (300 мг, 18%) (30 мг 8-бромизохинолин-5-карбальдегида выделяли в виде побочного продукта). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 235,8, 237,8 (M+H); Rt 1,69 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,57 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,81 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 8,11 (dd, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=10,4$ Гц, 1H).

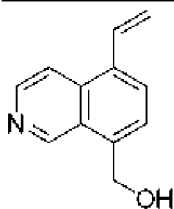
Стадия 25.3. Синтез (5-бромизохинолин-8-ил)метанола



К перемешиваемому раствору 5-бромизохинолин-8-карбальдегида (300 мг, 1,27 ммоль) в безводном THF (5 мл) при 0°C добавляли порциями NaBH_4 (72 мг, 1,91 ммоль). Затем добавляли по каплям MeOH (5 мл) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию

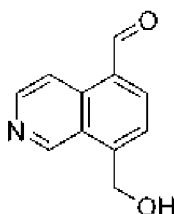
гасили с помощью воды и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт, полученный из двух партий, объединяли и очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением (5-бромизохинолин-8-ил)метанола (360 мг, 59%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 238,0, 240,0 (M+H); Rt 0,16 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,54 (s, 1H), 8,67 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=6,0, 0,9 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H).

Стадия 25.4. Синтез (5-винилизохинолин-8-ил)метанола



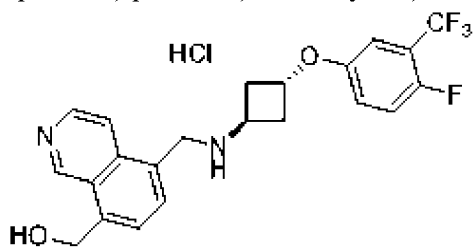
Перемешиваемый раствор (5-бромизохинолин-8-ил)метанола (300 мг, 1,26 ммоль), трифтор(винил)бората калия (330 мг, 2,52 ммоль) и ТЕА (0,35 мл, 2,52 ммоль) в IPA (10 мл) дегазировали N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (100 мг, 0,13 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением (5-винилизохинолин-8-ил)метанола (200 мг, 85%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 185,9 (M+H); Rt 0,69 мин.

Стадия 25.5. Синтез 8-(гидроксиметил)изохинолин-5-карбальдегида

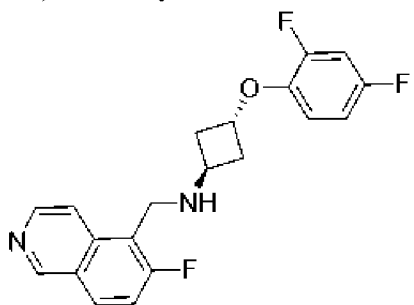


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 5.2. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 8-(гидроксиметил)изохинолин-5-карбальдегида (120 мг, 59%). MS (ESI+) [Способ 2А]: масса/заряд 188,0 (M+H); Rt 0,56 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,95 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,72 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,73 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,20 (d, J=5,2 Гц, 2H).

Стадия 25.6. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-

(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl

Раствор (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 60 мг, 0,21 ммоль) и TEA (0,03 мл, 0,21 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли 8-(гидроксиметил)изохинолин-5-карбальдегид (36 мг, 0,19 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Наконец, при 0°C добавляли NaBH₄ (16 мг, 0,42 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 1 ч.; затем концентрировали до сухого состояния с получением (5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl (23 мг, 26%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 421,30 (M+H); Rt 1,303 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,01 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,38 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H).

Пример 26. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина

Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 15.2, 80 мг, 0,40 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 70 мг, 0,40 ммоль). Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA (250 мм x 21,20 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле) с получением (1*r*,3*r*)-3-(2,4-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (40 мг, 28%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 359,2 (M+H); Rt 1,28 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,26 (dd, *J*=9,2, 5,6 Гц, 1H), 8,13 (d,

$J=6,0$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,40 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 4H).

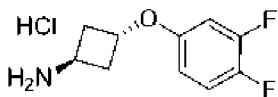
Пример 27. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 27.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)циклобутила)



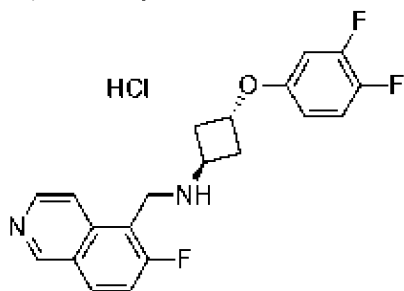
К раствору *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,4 г, 2,08 ммоль) в THF (10 мл) при к. т. добавляли 3,4-дифторфенол [№ по CAS 2713-33-9] (0,27 г, 2,08 ммоль), PPh₃ (0,8 г, 3,12 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (0,61 г, 3,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)циклобутил)карбамата (0,5 г, 96%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,08-6,96 (m, 1H), 6,71-6,43 (m, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 27.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)циклобутил)карбамата (0,5 г, 1,67 ммоль) и HCl (20% в 1,4-диоксане) (2,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (0,3 г, 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,19-7,15 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,61-6,58 (M, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 4H).

Стадия 27.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной

на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 0,14 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 45 мг, 0,12 ммоль). Препаративная HPLC (колонка: YMC-ACTUS TRIART C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивали получение (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (10 мг, 18%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 359,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 3H), 8,03 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,84 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H).

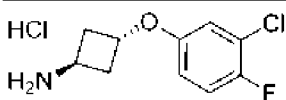
Пример 28. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)-*N*-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 28.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата



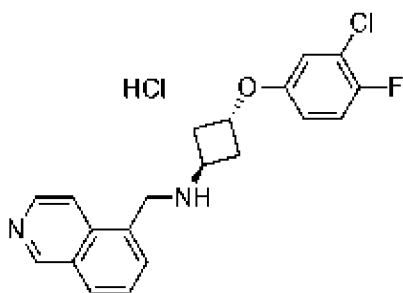
Следующее соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,6 г, 3,20 ммоль) и 3-хлор-4-фторфенола [№ по CAS 2613-23-2] (0,46 г, 3,20 ммоль). Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (0,8 г, 79%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,02-7,00 (m, 1H), 6,77-6,76 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 28.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)циклобутил)карбамат (0,8 г, 2,53 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли Et₂O, перемешивали в течение 10 мин., твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (0,5 г, 78%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 216,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (brs, 3H), 7,33 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H).

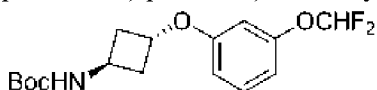
Стадия 28.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)-*N*-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокс)циклобутан-1-амина, HCl (80 мг, 0,32 ммоль) и изохинолин-5-карбальдегида (45 мг, 0,29 ммоль). Препаративная HPLC (колонка: KINETEX C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивали получение (1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-фторфенокс)-*N*-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина, HCl (110 мг, 88%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 357,3 (M+H); Rt 0,14 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,91 (s, 1H), 8,83 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,75 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,64 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,48 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J*=8,4, 7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H).

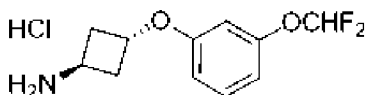
Пример 29. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)фенокс)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 29.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)фенокс)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,4 г, 2,14 ммоль) и 3-(дифторметокси)фенола [№ по CAS 88798-13-4] (0,35 г, 2,14 ммоль). Выделяли *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)фенокс)циклобутил)карбамат (0,6 г, 84%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,23-7,18 (m, 2H), 6,68-6,61 (m, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,51 (t, *J*=95,4 Гц, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

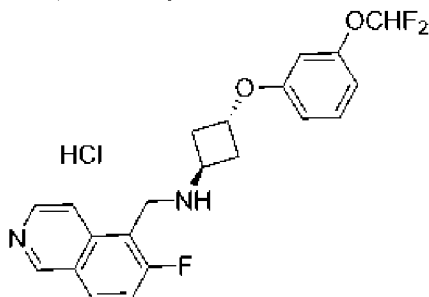
Стадия 29.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)фенокс)циклобутан-1-амина, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)фенокс)циклобутил)карбамат (0,6 г, 1,81 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-

(дифторметокси)феноксциклобутан-1-амина, HCl (0,35 г, 72%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,24 (brs, 3H), 7,34 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=74,4$ Гц, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H).

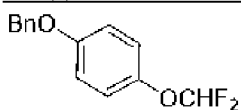
Стадия 29.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)феноксци)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)феноксци)циклобутан-1-амина, HCl (300 мг, 1,13 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 176 мг, 1,01 ммоль). Препаративная HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% HCO₂H в воде и ацетонитрил-MeOH) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивали получение (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)феноксци)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (140 мг, 30%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 389,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,80-8,71 (m, 3H), 8,00 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,84 (t, $J=74,0$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,83 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H).

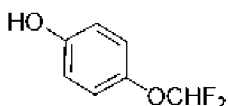
Пример 30. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)феноксци)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 30.1. Синтез 1-(бензилокси)-4-(дифторметокси)бензола



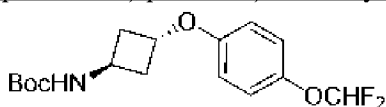
К раствору 4-(бензилокси)фенола [№ по CAS 103-16-2] (1,0 г, 4,99 ммоль) в DMF - воде (8,2 мл, 40:1 об./об.) добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (1,14 г, 7,49 ммоль) и NaOH (0,24 г, 5,99 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством гексана) с получением 1-(бензилокси)-4-(дифторметокси)бензола (0,15 г, 12%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 249,1 (M-H); Rt 1,63 мин.

Стадия 30.2. Синтез 4-(дифторметокси)фенола



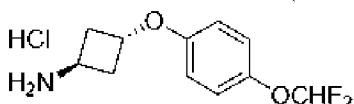
К раствору 1-(бензилокси)-4-(дифторметокси)бензола (300 мг, 1,20 ммоль) в THF (10 мл) добавляли Pd/C (10% вес/вес) (50 мг) в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали, подсоединяли к баллону с H₂ и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 4-(дифторметокси)фенола (200 мг, 104%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 159,1 (М-Н); Rt 1,44 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,02 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,80 (dd, J=6,6, 2,1 Гц, 2H), 6,41 (t, J=74,1 Гц, 1H).

Стадия 30.3. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата



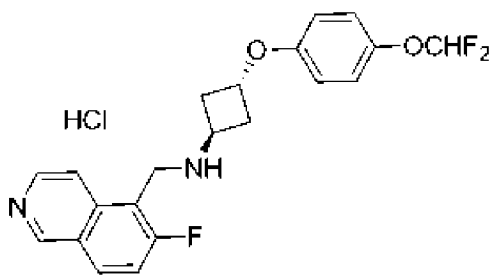
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (230 мг, 1,25 ммоль) и 4-(дифторметокси)фенола (200 мг, 1,25 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата (200 мг, 48%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 659,2 (2М+Н); Rt 1,44 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,04 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,73 (d, J=9,3 Гц, 2H), 6,41 (t, J=74,1 Гц, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 30.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата (0,2 г, 0,61 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (0,2 г, 124%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 230,7 (М-Н); Rt 1,28 мин.

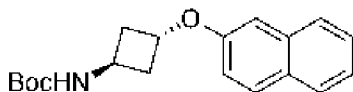
Стадия 30.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)-*N*-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (200 мг, 0,87 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 152 мг, 0,87 ммоль). Препаративная HPLC (колонка: LUNA C18 (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% HCO₂H в воде и ацетонитрил-МеОН (1:1)) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивали получение (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (120 мг, 36%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 389,2 (M+H); Rt 1,28 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,91 (s, 1H), 8,86-8,78 (m, 3H), 8,04 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,09 (dd, *J*=6,8, 1,6 Гц, 2H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,69 (t, *J*=74,4 Гц, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,83 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H).

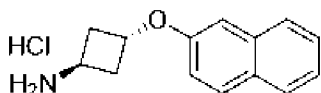
Пример 31. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 31.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутил)карбамата



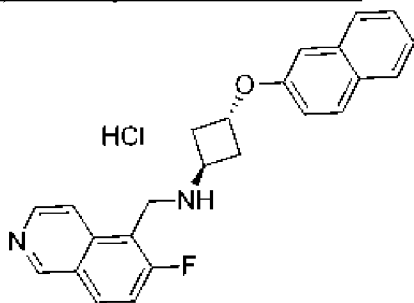
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (250 мг, 1,34 ммоль) и нафталин-2-ола [№ по CAS 135-19-3] (212 мг, 1,47 ммоль). Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутил)карбамата (220 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78-7,72 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 31.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амина, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутил)карбамата (220 мг, 0,70 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и растирали с Et₂O с получением (1*r*,3*r*)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амина, HCl (90 мг, 51%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 214,0 (M+H); Rt 1,32 мин.

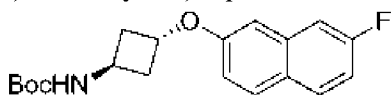
Стадия 31.3. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амин, HCl (90 мг, 0,36 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 64 мг, 0,36 ммоль). Препаративная HPLC (колонка: GEMINI NX C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивали получение (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амин, HCl (90 мг, 63%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 373,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,78-8,73 (m, 3H), 8,01 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,43 (td, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,33 (td, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,84 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,32-4,29 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H).

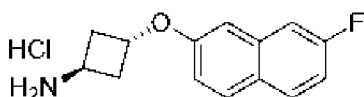
Пример 32. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 32.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутил)карбамата



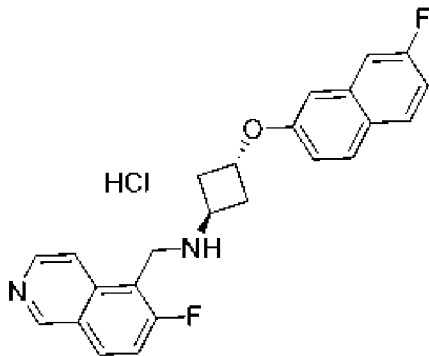
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 г, 1,23 ммоль) и 7-фторнафталин-2-ола [№ по CAS 889884-94-0] (231 г, 1,23 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутил)карбамата (240 г, 58%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,75-7,70 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,83 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 32.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутил)карбамата (240 мг, 0,72 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (6 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и растирали с Et₂O с получением (1*r*,3*r*)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (170 мг, 87%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 232,2 (M+H); Rt 1,29 мин.

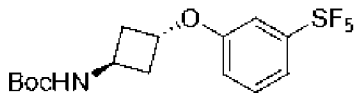
Стадия 32.3. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (170 мг, 0,64 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 100 мг, 0,57 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали и остаток растирали с Et₂O с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (90 мг, 33%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 391,0 (M+H); Rt 1,35 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,79 (s, 1H), 8,88-8,69 (m, 3H), 8,01 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H).

Пример 33. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl

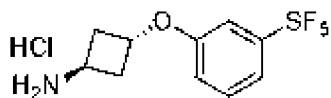
Стадия 33.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутил)карбамата [C-07717-111]



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (120 мг, 0,64 ммоль) и 3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенола [№ по CAS 672-31-1](150 г, 0,68 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-8% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутил)карбамата (150 мг, 60%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,32 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,83-

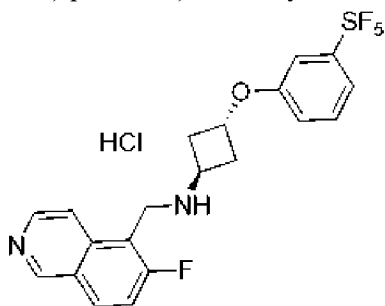
4,77 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 33.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутил)карбамата (150 мг, 0,39 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и растирали с Et₂O с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (100 мг, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 3H), 7,65-7,48 (m, 2H), 7,33 (dd, *J*=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H).

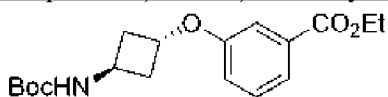
Стадия 33.3. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (70 мг, 0,21 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 32 мг, 0,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI-NX (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (20 мг, 20%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 449,1 (M+H); Rt 1,34 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 3H), 8,01 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,51 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,10 (dd, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,84 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H).

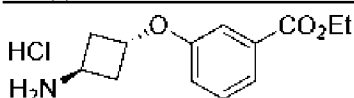
Пример 34. Синтез этил-3-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)бензоата, HCl

Стадия 34.1. Синтез этил-3-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)бензоата



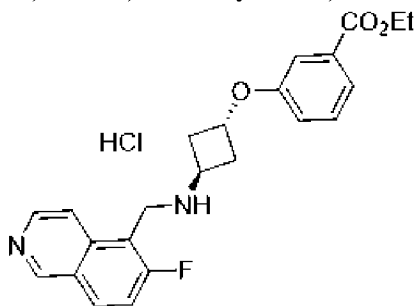
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) и этил-3-гидроксибензоата [№ по CAS 7781-98-8] (195 г, 1,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-40% EtOAc в гексане) с получением этил-3-((1*r*,3*r*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутоксид)бензоата в виде грязно-белого твердого вещества (220 мг, 61%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54-7,51 (m, 1H), 7,42 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,30 (q, *J*=6,9 Гц, 2H), 4,12-3,97 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (t, *J*=6,9 Гц, 3H).

Стадия 34.2. Синтез этил-3-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутоксид)бензоата, HCl



Раствор этил-3-((1*r*,3*r*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутоксид)бензоата (220 мг, 0,66 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и растирали с Et₂O с получением этил-3-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутоксид)бензоата, HCl (120 мг, 67%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 236,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (s, 3H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,46 (t, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,11 (dd, *J*=8,1, 1,8 Гц, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,31 (q, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 2,60-2,49 (m, 4H), 1,31 (t, *J*=6,9 Гц, 3H).

Стадия 34.3. Синтез этил-3-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутоксид)бензоата, HCl

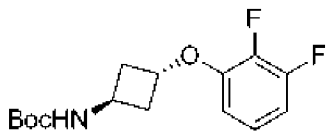


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением этил-3-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутоксид)бензоата, HCl (80 мг, 0,30 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 46 мг, 0,27 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA C18 (250 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали и остаток растирали с Et₂O с получением этил-3-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутоксид)бензоата, HCl (40 мг, 31%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 395,1 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,81-8,75 (m, 3H), 8,02 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,67 (dt, *J*=9,2, 1,6 Гц, m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,12 (ddd, *J*=8,4, 2,8, 0,8 Гц, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,85 (d, *J*=2,0

Гц, 2H), 4,38 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 1,40 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

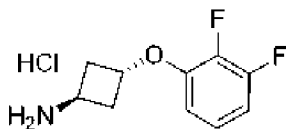
Пример 35. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина

Стадия 35.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)циклобутил)карбамата



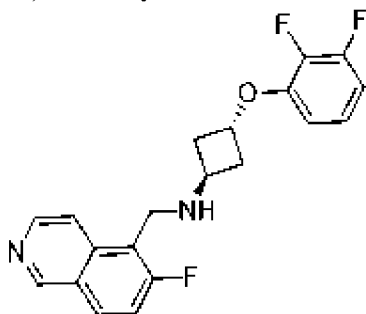
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (100 мг, 0,53 ммоль) и 2,3-дифторфенола [6418-38-8] (70 мг, 0,53 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)циклобутил)карбамата (110 мг, 68%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 6,94-6,91 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,52-6,49 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 35.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl



В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)циклобутил)карбамат (110 мг, 0,37 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (90 мг, 122%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 200,1 (M+H); Rt 1,25 мин.

Стадия 35.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина

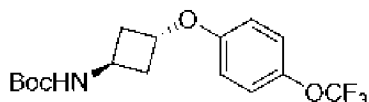


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (110 мг, 0,55 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 96 мг, 0,55 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA C18

(250 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% HCO₂H в воде и ацетонитриле) с получением (1*r*,3*r*)-3-(2,3-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (40 мг, 21%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 359,0 (M+H); Rt 0,13 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (dd, *J*=9,6, 6,0 Гц, 1H), 8,15 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,58 (t, *J*=5,6 Гц, 4H).

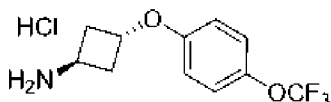
Пример 36. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 36.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата



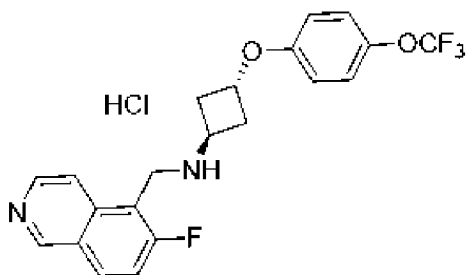
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (380 мг, 2,14 ммоль) и 4-(трифторметокси)фенола [№ по CAS 828-27-3] (400 мг, 2,14 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата (330 мг, 44%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,11 (d, *J*=7,8 Гц, 2H), 6,74 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 36.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамат (330 мг, 0,95 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (210 мг, 77%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 248,1 (M+H); Rt 1,35 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 3H), 7,31 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,90 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 5,01-4,98 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H).

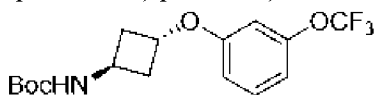
Стадия 36.3. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (210 мг, 0,74 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 110 мг, 0,67 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA C18 (250 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (37 мг, 12%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 407,1 (M+H); Rt 1,36 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,80 (s, 1H), 8,78 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,74-8,66 (m, 2H), 7,98 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,24 (dd, *J*=8,8, 0,8 Гц, 2H), 6,92 (dd, *J*=6,8, 2,4 Гц, 2H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,83 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H).

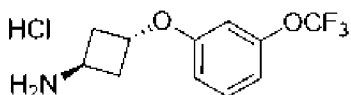
Пример 37. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 37.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (150 мг, 0,80 ммоль) и 3-(трифторметокси)фенола [№ по CAS 827-99-6] (150 мг, 0,84 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-8% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата (150 мг, 51%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 6,80-6,73 (m, 2H), 6,69 (dd, *J*=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

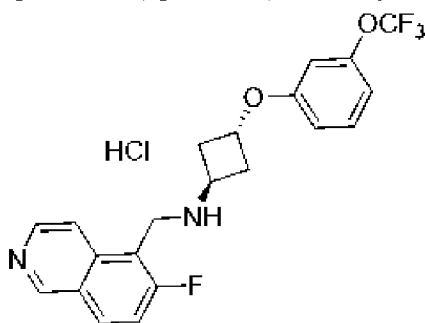
Стадия 37.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-

(трифторметокси)феноксциклобутил)карбамат (150 мг, 0,43 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметокси)феноксциклобутан-1-амин, HCl (100 мг, 83%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 247,9 (M+H); Rt 1,31 мин.

Стадия 37.3. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметокси)феноксциклобутан-1-амин, HCl

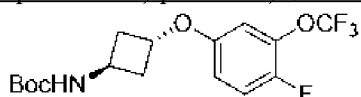


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметокси)феноксциклобутан-1-амин, HCl (70 мг, 0,25 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 38 мг, 0,22 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением

(1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметокси)феноксциклобутан-1-амин, HCl (40 мг, 37%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 407,2 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,91 (s, 1H), 8,86-8,79 (m, 3H), 8,06 (t, J=8,8 Гц, 1H), 8,41 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,86 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H).

Пример 38. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокс)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

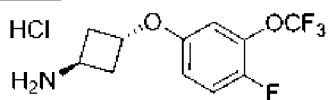
Стадия 38.1. Синтез трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)феноксциклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением трет-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (95 мг, 0,51 ммоль) и 4-фтор-3-(трифторметокси)фенола [№ по CAS 886501-26-4] (100 мг, 0,51 ммоль). Неочищенный продукт, представляющий собой трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)феноксциклобутил)карбамат (170 мг, 91%), выделяли в виде коричневого смолистого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,08 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,71-

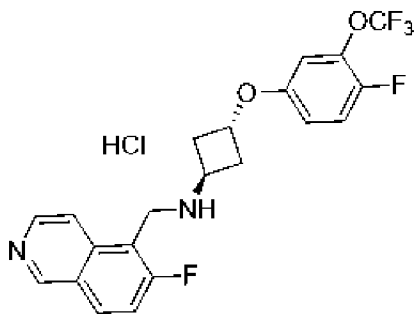
6,61 (m, 2H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 38.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



К неочищенному веществу, представляющему собой *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамат (170 мг, 0,47 ммоль), добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, фильтровали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (100 мг, 71%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 266,1 (M+H); Rt 1,33 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (brs, 3H), 7,46 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H).

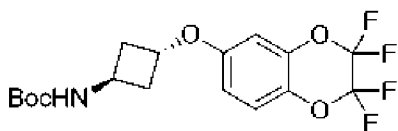
Стадия 38.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 0,23 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 40 мг, 0,23 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS XBRIDGE C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (18 мг, 15%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 425,1 (M+H); Rt 1,33 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 3H), 8,03 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J=9,6 Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,84 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H).

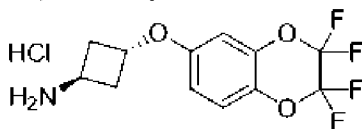
Пример 39. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 39.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутил)карбамата



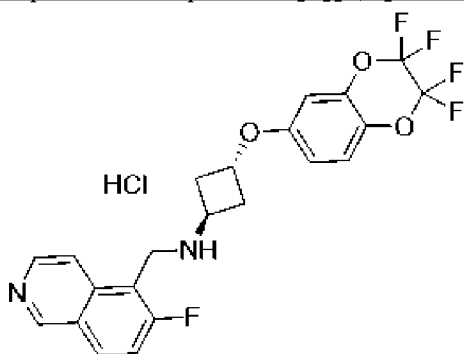
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (125 мг, 0,67 ммоль) и 2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ола [№ по CAS 103467-50-1] (150 мг, 0,67 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутил)карбамата (200 мг, 76%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,02 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 6,60-6,56 (m, 1H), 6,50 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,24-4,69 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 39.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутил)карбамата (200 мг, 0,67 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (150 мг, 68%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 294,1 (M+H); Rt 1,32 мин.

Стадия 39.3. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (150 мг, 0,45 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 80 мг, 0,45 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: ZORBAX (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт

перемешивали с раствором HCl (4 M в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 2 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (40 мг, 19%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 453,3 (M+H); Rt 0,51 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,82 (s, 1H), 8,79-8,70 (m, 3H), 7,99 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,23 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,80-6,78 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,82 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H).

Пример 40. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин

Стадия 40.1. Синтез трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-бром-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением трет-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (196 мг, 1,05 ммоль) и 3-бром-4-фторфенола [№ по CAS 27407-11-0] (200 мг, 1,05 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-бром-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (300 мг, 81%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,01 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=5,7, 3,0 Гц, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

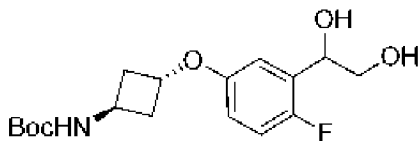
Стадия 40.2. Синтез трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-винилфенокси)циклобутил)карбамата



Перемешиваемый раствор трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-бром-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (300 мг, 0,83 ммоль), трифтор(винил)бората калия (223 г, 1,67 ммоль) и ТЕА (0,23 мл, 1,67 ммоль) в IPA (10 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (54 мг, 0,67 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 80°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-винилфенокси)циклобутил)карбамата (200 мг, 78%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 252,2 (M-*t*-Bu +H); Rt 0,22 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,04-6,77 (m, 3H), 6,70-6,58 (m, 1H), 5,65 (dd, J=18,9, 1,2 Гц, 1H), 5,36 (dd, J=11,1, 1,2 Гц, 1H), 4,87-4,68 (m, 1H), 4,31-

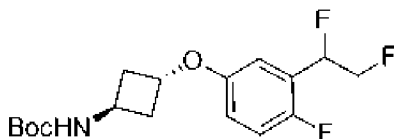
4,26 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 40.3. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дигидроксиэтил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата



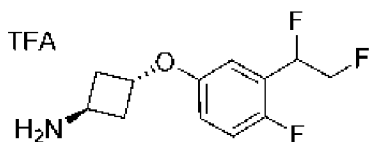
К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-винилфенокси)циклобутил)карбамата (200 мг, 0,65 ммоль) и моногибрида *N*-оксида *N*-метилморфолина (1,31 г, 9,76 ммоль) в ацетон-*t*-BuOH-воде (21 мл, 10:10:1) добавляли OsO₄ (5 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-50% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дигидроксиэтил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (100 мг, 54%). MS (ESI+) [Способ 4А]: масса/заряд 242,0 (M-Вос+H); Rt 1,12 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,02 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,38 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,82-4,72 (M, 3H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 40.4. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата



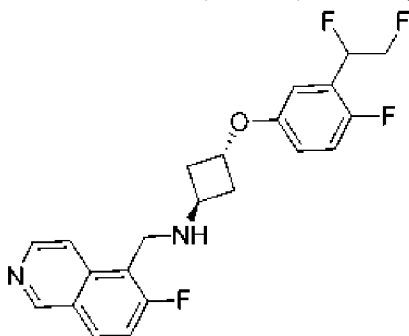
К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дигидроксиэтил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (100 мг, 0,29 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при к. т. добавляли по каплям DAST (0,11 мл, 0,88 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-4% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (60 мг, 60%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,98 (t, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,03-5,82 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 2H), 4,67-4,49 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 40.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)циклобутан-1-амина, TFA



К раствору *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (60 мг, 0,17 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) при 0°C добавляли CF₃CO₂H (1 мл) и перемешивали в течение 4 ч. в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)циклобутан-1-амин, TFA (50 мг, 80%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 246,0 (M+H); Rt 1,29 мин.

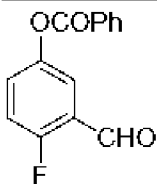
Стадия 40.6. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)циклобутан-1-амина, TFA (50 мг, 0,20 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 35 мг, 0,20 ммоль). Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI NX C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (10 мг, 35%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 405,3 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,24 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 8,52 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,16 (dd, *J*=8,4, 5,6 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,53 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,01-5,83 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,19 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,33 (t, *J*=6,0 Гц, 4H).

Пример 41. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

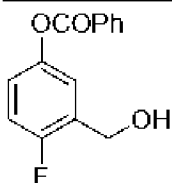
Стадия 41.1. Синтез 4-фтор-3-формилфенилбензоата



К раствору 2-фтор-5-гидроксибензальдегида [№ по CAS 103438-84-2] (0,75 г, 5,35 ммоль), TEA (2,25 мл, 16,05 ммоль) и DMAP (65 мг, 0,54 ммоль) в безводном THF (50 мл) при к. т. добавляли по каплям PhCOCl (1,0 г, 5,89 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч.

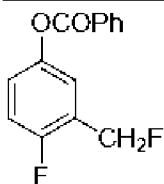
Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, затем промывали с помощью воды, водного раствора HCl (1 М) и насыщенного раствора NaHCO₃. Органическую часть высушивали над безводным Mg₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% EtOAc в гексане) с получением 4-фтор-3-формилфенилбензоата (1,0 г, 76%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,67 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H).

Стадия 41.2. Синтез 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенилбензоата



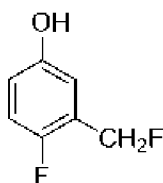
К раствору 4-фтор-3-формилфенилбензоата (600 мг, 2,45 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли NaBH₄ (185 мг, 4,90 ммоль) и MeOH (3 капли) и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Mg₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенилбензоата (400 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,52 (t, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 4,79 (s, 2H).

Стадия 41.3. Синтез 4-фтор-3-(фторметил)фенилбензоата



К раствору 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенилбензоата (400 мг, 1,62 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) при 0°C добавляли по каплям DAST (0,52 мл, 3,24 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и осуществляли экстрагирование 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-8% EtOAc в гексане) с получением 4-фтор-3-(фторметил)фенилбензоата (250 мг, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21-8,17 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,43 (s, 1H).

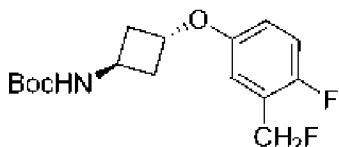
Стадия 41.4. Синтез 4-фтор-3-(фторметил)фенола



К раствору 4-фтор-3-(фторметил)фенилбензоата (350 мг, 1,41 ммоль) в THF - MeOH (17 мл, 15:2 об./об.) добавляли раствор NaOH (3 M) (1,4 мл, 4,23 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью воды, подкисляли с помощью раствора HCl (2 н.) и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 4-фтор-3-(фторметил)фенол (170 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,98-6,91 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 5,47 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,35 (d, J=1,2 Гц, 1H).

Стадия 41.5. Синтез

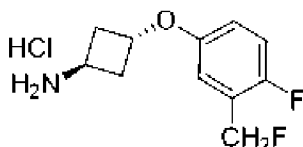
трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)феноксид)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (221 мг, 1,18 ммоль) и 4-фтор-3-(фторметил)фенола (170 мг, 1,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-8% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)феноксид)циклобутил)карбамата (170 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,99-6,94 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 5,42 (dd, J=47,6, 0,8 Гц, 2H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 41.6. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)феноксид)циклобутан-1-амина

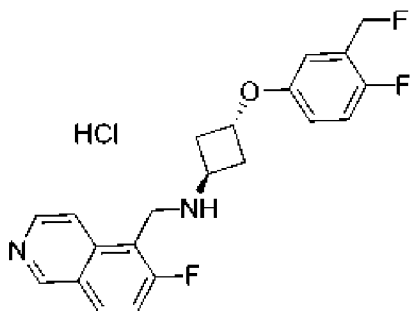
HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)феноксид)циклобутил)карбамата (170 мг, 0,54 ммоль) и раствор HCl (4 M в 1,4-диоксане) (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)феноксид)циклобутан-1-амина, HCl (140 мг, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,12-7,05 (m, 1H), 7,08-6,86 (m, 1H),

6,87-6,83 (m, 1H), 5,47 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,35 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,05-3,45 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 4H).

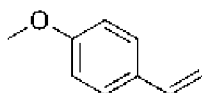
Стадия 41.7. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (140 мг, 0,54 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 94 мг, 0,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 2 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(фторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (30 мг, 14%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 373,0 (M+H); Rt 0,17 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,80-8,70 (m, 3H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,83 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 4,35-4,20 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H).

Пример 42. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCO₂H

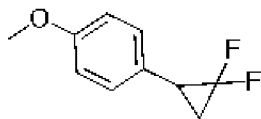
Стадия 42.1. Синтез 1-метокси-4-винилбензола



К раствору метилтрифенилфосфония бромид (7,87 г, 22,03 ммоль) в безводном THF (15 мл) при 0°C добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5 М в THF) (8,8 мл, 22,03 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере аргона, при этом температуру медленно повышали до к. т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям 4-метоксибензальдегид [№ по CAS 123-11-5] (2,0 г, 14,69 ммоль), растворенный в безводном THF (5 мл). Обеспечивали медленное повышение температуры реакции до к. т. при перемешивании в течение 3 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl, и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 1-метокси-4-винилбензола (1,4 г, 71%). ¹H ЯМР (300 МГц,

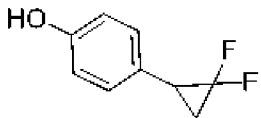
CDCl_3) δ 7,35 (d, $J=9$ Гц, 2 H), 6,87 (d, $J=9$ Гц, 2 H), 6,72-6,62 (m, 1H), 5,61 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H).

Стадия 42.2. Синтез 1-(2,2-дифторциклопропил)-4-метоксибензола



К перемешиваемому раствору 1-метокси-4-винилбензола (500 мг, 3,73 ммоль) и NaI (280 мг, 1,86 ммоль) в безводном THF (5 мл) при к. т. добавляли по каплям TMSCF_3 (2,8 мл, 18,63 ммоль) в течение периода времени, составляющего 10 мин. Затем реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 120°C (предварительно нагретая масляная баня) в течение 16 ч. Реакцию гасили с помощью воды и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 1-(2,2-дифторциклопропил)-4-метоксибензол (500 мг, 73%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,15 (d, $J=9$ Гц, 2 H), 6,85 (d, $J=9$ Гц, 2 H), 3,80 (s, 3H), 2,78-2,60 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H).

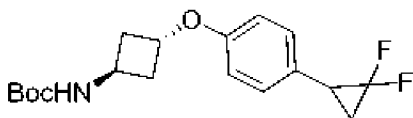
Стадия 42.3. Синтез 4-(2,2-дифторциклопропил)фенола



К перемешиваемому раствору 1-(2,2-дифторциклопропил)-4-метоксибензола (500 мг, 2,71 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C добавляли по каплям VBr_3 (0,31 мл, 3,25 ммоль) в течение периода времени, составляющего 5 мин. Затем обеспечивали медленное повышение температуры реакции до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 4-(2,2-дифторциклопропил)фенола (350 мг, 75%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J=8,7$ Гц, 2 H), 6,79 (d, $J=8,7$ Гц, 2 H), 2,78-2,61 (m, 1H), 1,85-1,20 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H).

Стадия 42.4. Синтез

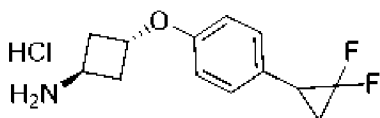
трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (150 мг, 0,80 ммоль) и 4-(2,2-дифторциклопропил)фенола (150 мг, 0,88 ммоль). Неочищенный

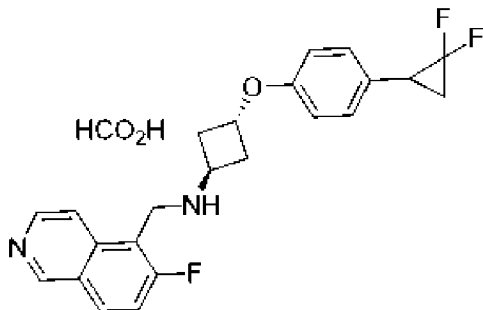
продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)циклобутил)карбамата (180 мг, 54%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,15 (m, 2H), 6,83-6,67 (m, 2H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,28 (bs, 1H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 42.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)циклобутил)карбамата (120 мг, 0,35 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с *n*-пентаном, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (80 мг, 82%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 240,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,77 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 1H).

Стадия 42.6. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCO₂H



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (100 мг, 0,36 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (58 мг, 0,33 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитрил-MeOH (1:1)) с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCO₂H (30 мг, 23%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 399,1 (M+H); Rt 0,19 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (400 МГц, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,60 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,76 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,51 (d, $J=2$ Гц, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,62-2,95 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H).

Пример 43. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокси)-*N*-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амин, HCl

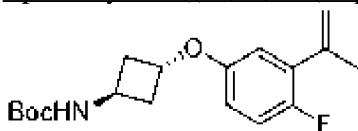
Стадия 43.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-бром-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (490 мг, 2,62 ммоль) и 3-бром-4-фторфенола [№ по CAS 27407-11-0] (500 мг, 2,62 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-бром-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (730 мг, 77%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,02-6,99 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,80-4,58 (m, 2H), 4,70 (bs, 1H), 2,58-2,49 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

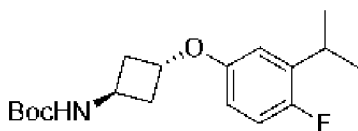
Стадия 43.2. Синтез

tert-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)циклобутил)карбамата



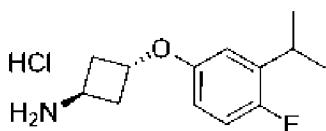
Перемешиваемый раствор *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-бром-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (0,63 г, 1,75 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,35 г, 2,10 ммоль) и K₃PO₄ (0,91 г, 5,25 ммоль) в 1,4-диоксане-воде (30 мл, 4:1 об./об.) дегазировали с помощью аргона в течение 20 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,14 г, 0,17 ммоль), осуществляли дегазирование и нагревание при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)циклобутил)карбамата (0,6 г, 92%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 266,1 (M-56+H); Rt 1,68 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 6,92 (t, J=9,6 Гц, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 43.3. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокси)циклобутил)карбамата



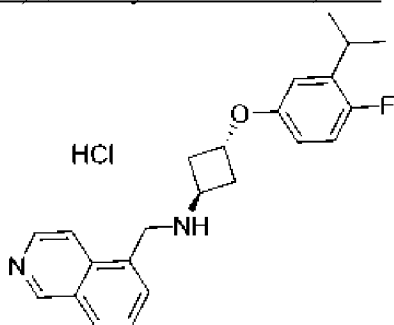
К раствору *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)фенокс)циклобутил)карбамата (0,6 г, 2,02 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd/C (10% вес/вес) (0,2 г) в атмосфере N₂. Реакционную смесь дегазировали, подсоединяли к баллону с H₂ и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой промывали с помощью EtOH. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокс)циклобутил)карбамата (0,55 г, 84%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 6,87 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (s, 6H).

Стадия 43.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокс)циклобутан-1-амина, HCl



Раствор *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокс)циклобутил)карбамата (0,55 г, 0,17 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокс)циклобутан-1-амина, HCl (0,33 г, 74%). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 9 (bs, 3H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,65-6,55 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 6H).

Стадия 43.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокс)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина, HCl

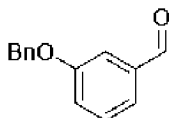


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокс)циклобутан-1-амина, HCl (100 мг, 0,39 ммоль) и изохинолин-5-карбальдегида (54 мг, 0,35 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане)

(2 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с Et₂O и твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокси)-*N*-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амин, HCl (50 мг, 35%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 364,9 (M+H); Rt 1,35 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 8,61 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 8,41 (d, *J*=6,9 Гц, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 6,94 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,65-6,55 (m, 1H), 5,00-4,99 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 6H).

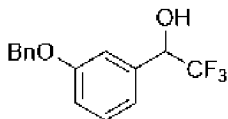
Пример 44. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амин

Стадия 44.1. Синтез 3-(бензилокси)бензальдегида



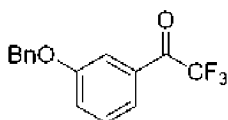
К раствору 3-гидроксibenзальдегида [№ по CAS 100-83-4] (2,0 г, 16,37 ммоль) и K₂CO₃ (4,52 г, 24,56 ммоль) в безводном DMF (20 мл) при к. т. добавляли по каплям BnBr (2,91 мл, 24,56 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 3-(бензилокси)бензальдегида (3,0 г, 86%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 8H), 7,30-7,25 (m, 1H), 5,13 (s, 2H).

Стадия 44.2. Синтез 1-(3-(бензилокси)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола



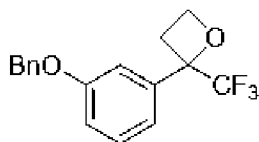
К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)бензальдегида (2,5 г, 11,77 ммоль) в безводном DMF (30 мл) при к. т. добавляли по каплям TMSCF₃ (2,08 мл, 14,13 ммоль). Затем добавляли K₂CO₃ (0,32 г, 2,36 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 1-(3-(бензилокси)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (3,0 г, 90%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,40 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=8,4, 1,8 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 2,57 (d, *J*=4,2 Гц, 1H).

Стадия 44.3. Синтез 1-(3-(бензилокси)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она



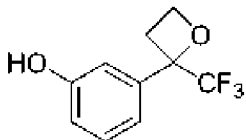
К раствору 1-(3-(бензилокси)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (1,0 г, 3,54 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (20 мл) при 0°C добавляли порциями периодиан Десса-Мартина (1,95 г, 4,61 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и дважды осуществляли экстрагирование с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть последовательно промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 , воды и солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 1-(3-(бензилокси)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (0,8 г, 80%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,70-7,60 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 7H), 5,13 (s, 2H).

Стадия 44.4. Синтез 2-(3-(бензилокси)фенил)-2-(трифторметил)оксетана



К раствору $\text{KO}t\text{-Bu}$ (1,2 г, 1,07 ммоль) в безводном DMSO (10 мл) добавляли йодид триметилсульфокониума (2,35 г, 10,70 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем при к. т. добавляли по каплям 1-(3-(бензилокси)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-он (1,0 г, 3,57 ммоль), растворенный в DMSO (5 мл), и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили с помощью воды и дважды осуществляли экстрагирование с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть последовательно промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-6% EtOAc в гексане) с получением 2-(3-(бензилокси)фенил)-2-(трифторметил)оксетана (0,5 г, 45%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=19,8$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H).

Стадия 44.5. Синтез 3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенола

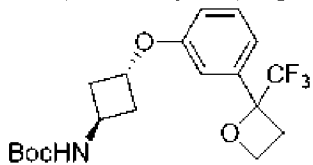


К раствору 2-(3-(бензилокси)фенил)-2-(трифторметил)оксетана (450 мг, 1,46 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли Pd/C (10% вес/вес) (10 мг) в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали, подсоединяли к баллону с H_2 и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенол

(300 мг, 94%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,26 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,88-6,70 (m, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,44-2,85 (m, 1H).

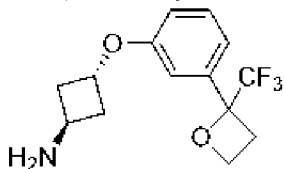
Стадия 44.6. Синтез

трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) и 3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенола (230 мг, 1,07 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутил)карбамата (200 мг, 48%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,27 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

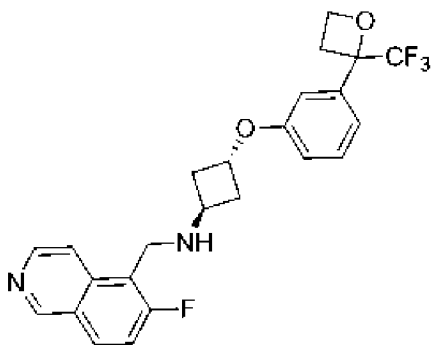
Стадия 44.7. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амина



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутил)карбамата (180 мг, 0,46 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C добавляли TFA (1,0 мл) и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель удаляли с помощью продувания N_2 . Затем повышали основность остатка с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и дважды осуществляли экстрагирование с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть последовательно промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амин (120 мг, 90%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 288,1 (M+H); Rt 1,29 мин.

Стадия 44.8. Синтез

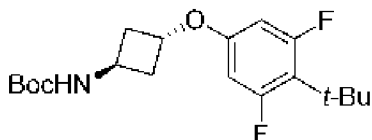
(1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амина



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амина (80 мг, 0,28 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (44 мг, 0,25 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE C18 (150 мм x 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амина (32 мг, 25%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 447,3 (M+H); Rt 0,23 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,27 (s, 1H), 8,60-8,53 (m, 1H), 8,43 (bs, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 8,12 (d, *J*=6 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,32 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,54 (t, *J*=5,0 Гц, 4H).

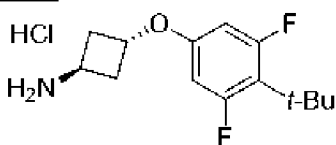
Пример 45. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-(*трет*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)аминометил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола

Стадия 45.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(*трет*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)карбамата



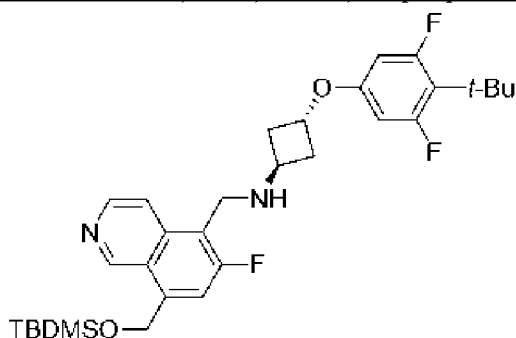
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,18 г, 0,97 ммоль) и 4-(*трет*-бутил)-3,5-дифторфенола [№ по CAS 910486-78-1] (0,2 г, 1,07 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(*трет*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)карбамата (0,3 г, 78%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,24 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 45.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(*трет*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl



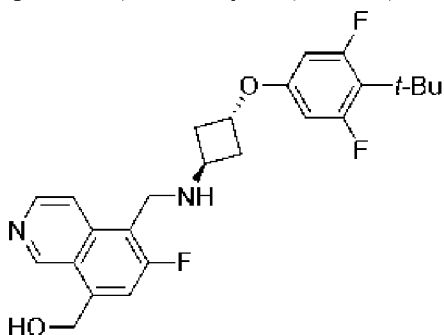
В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(*tert*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)карбамат (0,3 г, 0,84 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(*tert*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (0,22 г, 89%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 256,2 (M+H); Rt 1,33 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 6,38 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 45.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(*tert*-бутил)-3,5-дифторфенокси)-N-((8-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-(*tert*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (200 мг, 0,69 ммоль) и 8-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 6.8, 320 мг, 1,03 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(*tert*-бутил)-3,5-дифторфенокси)-N-((8-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (250 мг, 65%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 559,2 (M+H); Rt 1,51 мин.

Стадия 45.4. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-(*tert*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола

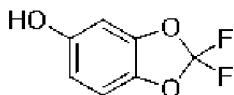


Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 6.11. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением (5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-(*tert*-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-

ил)метанола (60 мг, 30%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 445,2 (M+H); Rt 1,35 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,55 (d, $J=6$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,31 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,16 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

Пример 46. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

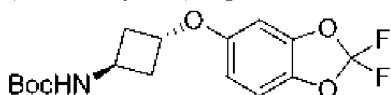
Стадия 46.1. Синтез 2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ола



В герметичную пробирку загружали 5-бром-2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол [№ по CAS 33070-32-5] (1,0 г, 4,22 ммоль), KOH (474 мг, 8,44 ммоль), *t*-BuXPHOS (25 мг, 0,05 ммоль) и 1,4-диоксан-вода (6 мл, 1:1 об./об.), продували с помощью N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (194 мг, 0,21 ммоль), осуществляли продувание с помощью N_2 , герметичную пробирку закрывали и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью раствора HCl (1 М) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ола (0,41 г, 55%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 173,1 (M+H); Rt 1,49 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,49-6,46 (m, 1H).

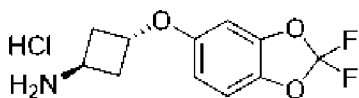
Стадия 46.2. Синтез

трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,40 г, 2,14 ммоль) и 2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ола (0,41 г, 2,35 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутил)карбамата (0,45 г, 61%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,41 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 46.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl

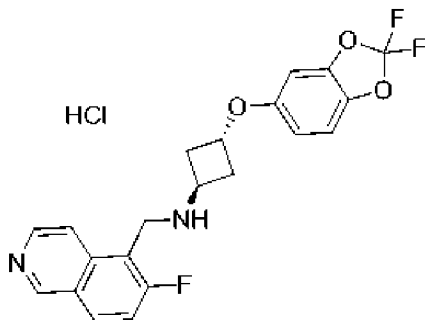


Раствор

трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-

ил)окси)циклобутил)карбамата (110 мг, 0,32 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакцию смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (90 мг, 99%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 244,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (s, 3H), 7,33 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,00 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,61 (dd, *J*=9,3, 2,7 Гц, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H).

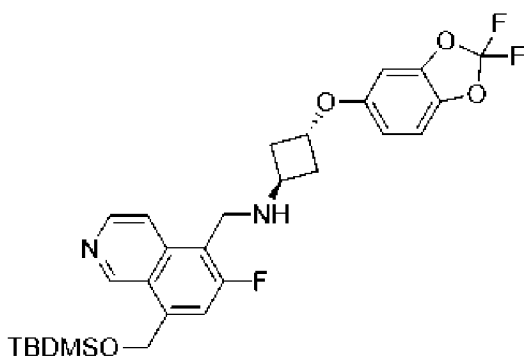
Стадия 46.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (85 мг, 0,31 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 175 мг, 0,28 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (30 мг, 22%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 403,1 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,80-8,70 (m, 3H), 8,01 (t *J*=8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,82 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H).

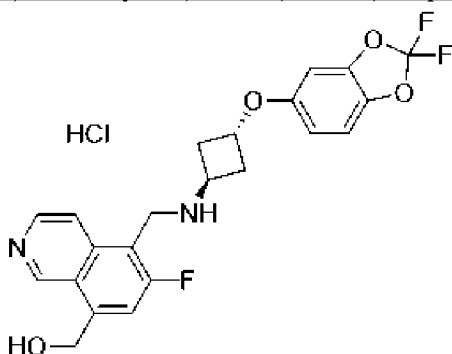
Пример 47. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl

Стадия 47.1. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутан-1-амин



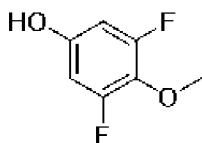
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 46.3, 180 мг, 0,64 ммоль) и 8-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 6.8, 206 мг, 0,64 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением (1*r*,3*r*)-*N*-(((8-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутан-1-амин (160 мг, 45%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 547,3 (M+H); Rt 1,42 мин.

Стадия 47.2. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl

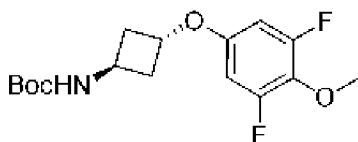


Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 6.11. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и затем лиофилизировали с получением (5-(((1*r*,3*r*)-3-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl (20 мг, 14%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 433,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,93 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 2H), 8,01 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, *J*=1,2 и 8,8 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H).

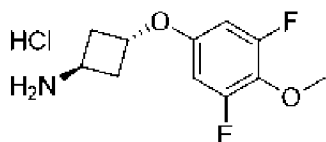
Пример 48. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола

Стадия 48.1. Синтез 3,5-дифтор-4-метоксифенола

В герметичную пробирку загружали 5-бром-1,3-дифтор-2-метоксибензол [№ по CAS 104197-14-0] (500 мг, 2,24 ммоль), KOH (237 мг, 4,48 ммоль), *t*-BuXPHOS (13 мг, 0,03 ммоль) и 1,4-диоксан-вода (3 мл, 1:1 об./об.), осуществляли продувание с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль), осуществляли продувание с помощью N₂, герметичную пробирку закрывали и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью раствора HCl (1 М) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 3,5-дифтор-4-метоксифенола (330 г, 91%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 159,0 (M+H); Rt 1,43 мин.

Стадия 48.2. Синтез*трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)карбамата

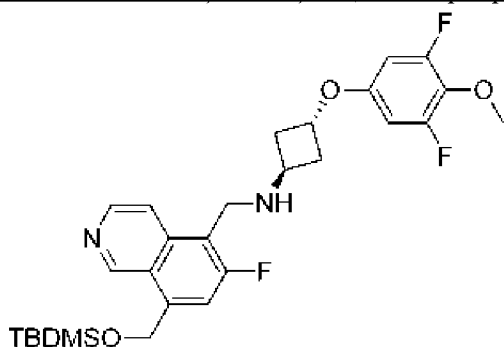
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,35 г, 1,87 ммоль) и 3,5-дифтор-4-метоксифенола (0,33 г, 2,06 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)карбамата (0,43 г, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,32 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56-2,49 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 48.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутан-1-аминаHCl

Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)карбамата (430 мг, 1,31 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутан-1-амина, HCl (300 мг, 86%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 230,1 (M+H); Rt 1,26 мин.

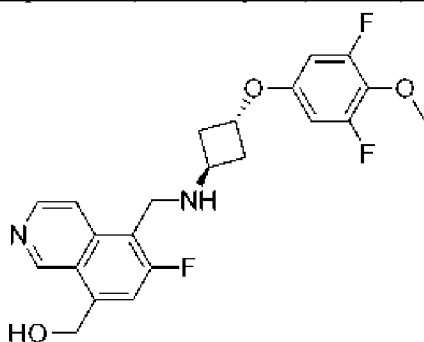
Стадия 48.4. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-

фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутан-1-амина



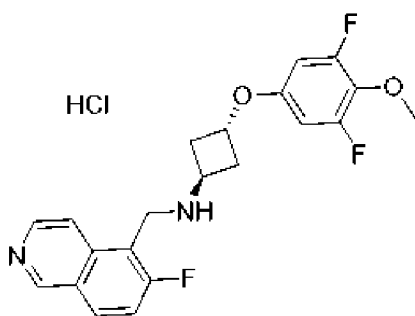
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутан-1-амина, HCl (100 мг, 0,38 ммоль) и 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 6.8, 121 мг, 0,38 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением (1*r*,3*r*)-*N*-(((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутан-1-амина (170 мг, 84%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 533,4 (M+H); Rt 1,41 мин.

Стадия 48.5. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 6.11. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением (5-(((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола (35 мг, 26%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 419,2 (M+H); Rt 1,26 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,57 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,59 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 6,47-6,43 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,18 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 4H).

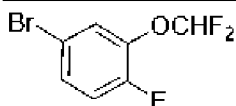
Пример 49. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)-*N*-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокс)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 48.3, 150 мг, 0,56 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 79 мг, 0,45 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокс)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 29%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 389,1 (M+H); Rt 0,19 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,84 (s, 1H), 8,80-8,72 (m, 3H), 8,00 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,81 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H).

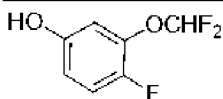
Пример 50. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфенокс)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 50.1. Синтез 4-бром-2-(дифторметокси)-1-фторбензола



К раствору 5-бром-2-фторфенола [№ по CAS 112204-58-7] (3,0 г, 15,69 ммоль) в DMF (50 мл) при к. т. добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия (5,9 г, 39,71 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,6 г, 23,37 ммоль). Затем добавляли воду (5,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 4-бром-2-(дифторметокси)-1-фторбензола (1,0 г, 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,07 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,55 (t, *J*=72,8 Гц, 1H).

Стадия 50.2. Синтез 3-(дифторметокси)-4-фторфенола

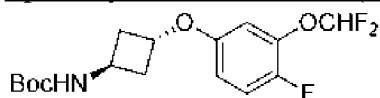


Герметичную пробирку загружали 4-бром-2-(дифторметокси)-1-фторбензолом (1,0 г, 4,14 ммоль), бис(пинаколато)дибором (2,3 г, 9,05 ммоль), KOAc (1,8 г, 18,34 ммоль) и 1,4-диоксаном (50 мл), продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,45 г, 0,62 ммоль), сосуд закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли ацетон (20 мл) и оксон (5,7 г, 9,28 ммоль), растворенный в воде (10 мл), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc . Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 3-(дифторметокси)-4-фторфенола (0,15 г, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 7,20 (t, $J=71,6$ Гц, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,70 (dd, $J=6,8, 2,8$ Гц, 1H), 6,65-6,61 (m, 1H).

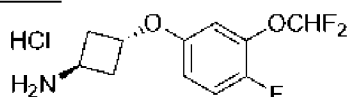
Стадия 50.3. Синтез

трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфеноксид)циклобутил)карбамата



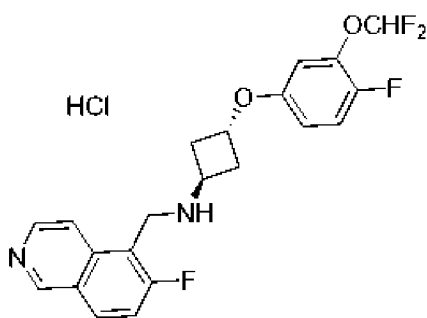
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,15 г, 0,80 ммоль) и 3-(дифторметокси)-4-фторфенола (0,15 г, 0,84 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфеноксид)циклобутил)карбамата (0,3 г, 102%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,05 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 6,53 (t, $J=73,8$ Гц, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 50.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфеноксид)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфеноксид)циклобутил)карбамата (300 мг, 0,86 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфеноксид)циклобутан-1-амин, HCl (200 мг, 87%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19-7,15 (m, 1H), 6,83 (t, $J=72,4$ Гц, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 4H).

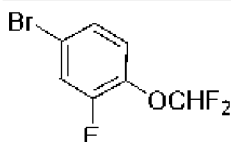
Стадия 50.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфеноксид)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (200 мг, 0,71 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 110 мг, 0,63 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-ACTUS TRIART C-18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (85 мг, 29%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 407,1 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,76-8,72 (m, 3H), 7,99 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,84 (t, *J*=73,6 Гц, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,82 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H).

Пример 51. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

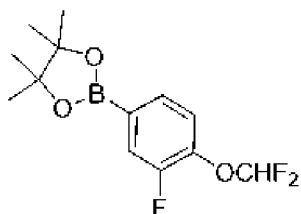
Стадия 51.1. Синтез 4-бром-1-(дифторметокси)-2-фторбензола



К раствору 4-бром-2-фторфенола [№ по CAS 2105-94-4] (5,0 г, 26,31 ммоль) в DMF (40 мл) при к. т. добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (10,03 г, 65,78 ммоль) и Cs₂CO₃ (12,86 г, 39,47 ммоль). Затем добавляли воду (4,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством гексана) с получением 4-бром-1-(дифторметокси)-2-фторбензола (4,0 г, 63%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 2H), 7,14 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,53 (t, *J*=73,2 Гц, 1H).

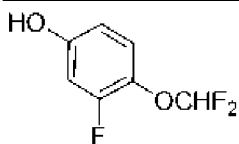
Стадия 51.2. Синтез

2-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана]



Герметичную пробирку загружали 4-бром-1-(дифторметокси)-2-фторбензолом (3,5 г, 14,52 ммоль), бис(пинаколато)дибором (5,53 г, 21,78 ммоль), KOAc (4,27 г, 43,56 ммоль) и 1,4-диоксаном (50 мл), продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,45 г, 0,62 ммоль), сосуд закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 2-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,0 г, 93%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,54 (m, 2H), 7,23-7,99 (m, 1H), 6,58 (t, *J*=73,5 Гц, 1H), 1,34 (s, 12H).

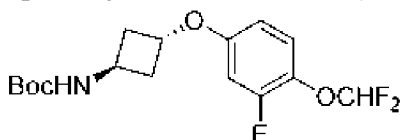
Стадия 51.3. Синтез 4-(дифторметокси)-3-фторфенола



К раствору 2-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,0 г, 3,47 ммоль) в ацетоне (10 мл) при 0°C добавляли по каплям оксон (1,28 г, 4,17 ммоль), растворенный в воде (10 мл), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 4-(дифторметокси)-3-фторфенола (0,5 г, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 7,16 (t, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,04 (t, *J*=74,4 Гц, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H).

Стадия 51.4. Синтез

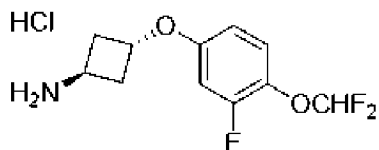
трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфеноксид)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,4 г, 2,14 ммоль) и 4-(дифторметокси)-3-фторфенола (0,46 г, 2,56 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфеноксид)циклобутил)карбамата (0,4 г, 53%). ¹H ЯМР (300 МГц,

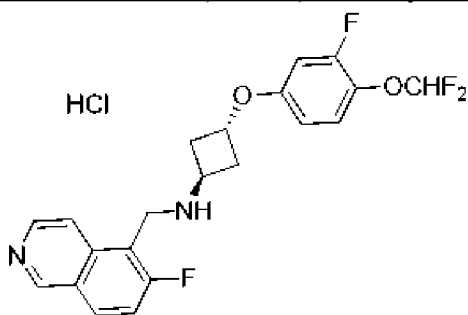
CDCl_3) δ 7,12 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,60-6,49 (m, 2H), 6,45 (t, $J=74,1$ Гц, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 51.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)циклобутил)карбамата (0,6 г, 1,73 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (0,45 г, 91%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 248,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,19-7,15 (m, 1H), 6,83 (t, $J=72,4$ Гц, 1H), 6,75-6,66 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 4H).

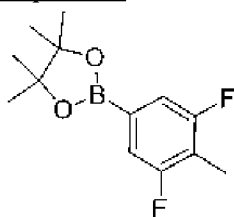
Стадия 51.6. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (450 мг, 1,59 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 250 мг, 1,43 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: ZORBAX (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле-MeOH). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 1 ч. Затем концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (280 мг, 39%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 407,1 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (s, 1H), 8,82-8,75 (m, 3H), 8,02 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=8,0, 2,8$ Гц, 1H), 6,72 (t, $J=74,0$ Гц, 1H), 6,68 (dq, $J=9,2, 1,6$ Гц, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,83 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H).

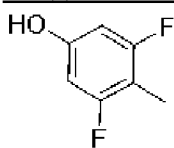
Пример 52. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCO₂H

Стадия 52.1. Синтез 2-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



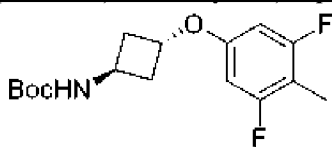
В герметичную пробирку загружали 5-бром-1,3-дифтор-2-метилбензол [№ по CAS 179617-08-4] (500 мг, 2,42 ммоль), бис(пинаколато)дибор (675 мг, 2,66 ммоль), KOAc (474 мг, 4,83 ммоль) и 1,4-диоксан (15 мл), продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (88 мг, 0,12 ммоль), сосуд закрывали и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% EtOAc в гексане) с получением 2-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (380 мг, 68%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,27-7,21 (m, 2H), 2,06 (t, *J*=1,8 Гц, 3H), 1,33 (s, 12H).

Стадия 52.2. Синтез 3,5-дифтор-4-метилфенола



К раствору 2-(3,5-дифтор-4-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,28 г, 1,10 ммоль) в ацетоне (5 мл) при 0°C добавляли по каплям оксон (1,01 г, 1,65 ммоль), растворенный в воде (5 мл), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-8% EtOAc в гексане) с получением 3,5-дифтор-4-метилфенола (0,13 г, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 6,41 (d, *J*=9,3 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H).

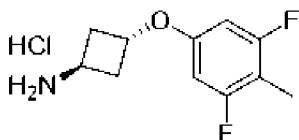
Стадия 52.3. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфеноксид)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (104 мг, 0,56 ммоль) и 3,5-дифтор-4-метилфенола (80 мг, 0,56 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-

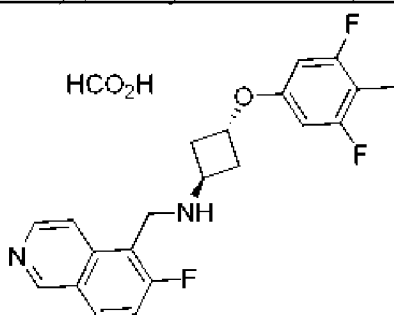
метилфенокси)циклобутил)карбамата (70 мг, 40%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,27 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 52.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутан-1-амина, HCl



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутил)карбамата (170 мг, 0,69 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (120 мг, 88%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 214,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (brs, 3H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,03-4,96 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Стадия 52.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCO₂H

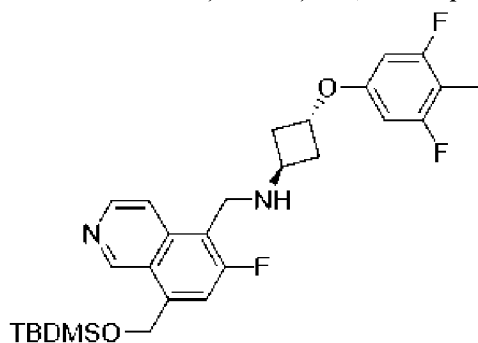


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (120 мг, 0,48 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 76 мг, 0,43 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE C18 (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле) с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCO₂H (50 мг, 28%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 373,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,58 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,06 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 3H).

Пример 53. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутил)аминометил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl

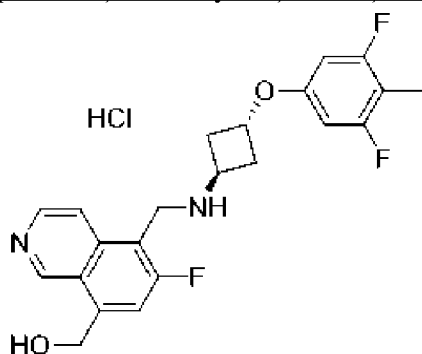
Стадия 53.1. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-

фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутан-1-амина



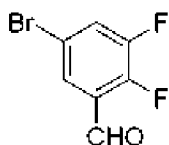
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 52.4, 100 мг, 0,40 ммоль) и 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 6.8, 128 мг, 0,40 ммоль). Получали неочищенный продукт, представляющий собой (1*r*,3*r*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутан-1-амин (250 мг, 120% неочищенный). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 517,2 (M+H); Rt 1,45.

Стадия 53.2. Синтез (5-(((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl

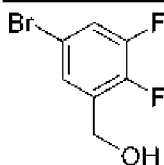


Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 6.11. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% MeOH в CH₂Cl₂), затем с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизовали с получением (5-(((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола, HCl (20 мг, 9%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 403,1 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (s, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 7,98 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 6,45 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,78 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

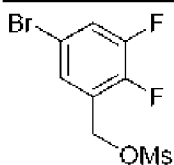
Пример 54. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 54.1. Синтез 5-бром-2,3-дифторбензальдегида

К раствору 2,3-дифторбензальдегида [№ по CAS 2646-91-5] (5,0 г, 35,19 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (38 мл) при 60°C добавляли порциями NBS (7,51 г, 42,23 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали по каплям в ледяную воду, экстрагировали 3 раза с помощью Et_2O . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-5% EtOAc в гексане) с получением 5-бром-2,3-дифторбензальдегида (2,04 г, 26%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,29 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H).

Стадия 54.2. Синтез (5-бром-2,3-дифторфенил)метанола

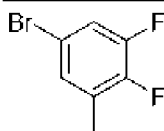
К перемешиваемому раствору 5-бром-2,3-дифторбензальдегида (2,04 г, 9,23 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли порциями NaBH_4 (0,69 г, 18,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (5-бром-2,3-дифторфенил)метанол (1,7 г, 82%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,38 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,77 (s, 2H).

Стадия 54.3 Синтез 5-бром-2,3-дифторбензилметансульфоната

К перемешиваемому раствору (5-бром-2,3-дифторфенил)метанола (1,7 г, 2,62 ммоль) и TEA (2,12 мл, 15,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) при 0°C добавляли по каплям MsCl (0,71 мл, 9,15 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть последовательно промывали с помощью 1 н. раствора HCl , насыщенного раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 5-бром-2,3-дифторбензилметансульфонат (2,2 г, 95%), которое

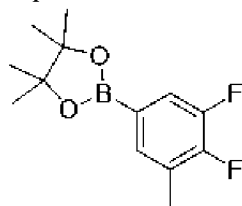
применяли в следующей реакции в том виде, как его получили.

Стадия 54.4. Синтез 5-бром-1,2-дифтор-3-метилбензола



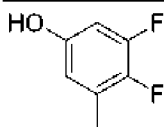
К перемешиваемому раствору 5-бром-2,3-дифторбензилметансульфоната (2,2 г, 7,31 ммоль) в безводном THF (20 мл) при 0°C добавляли по каплям LiEt₃BH (1 М в THF) (15,34 мл, 15,34 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин.; затем при к. т. в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью Et₂O. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством гексана) с получением 5-бром-1,2-дифтор-3-метилбензола (1,4 г, 92%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,17-7,14 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Стадия 54.5. Синтез 2-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана



Герметичную пробирку загружали 5-бром-1,2-дифтор-3-метилбензолом (1,4 г, 6,76 ммоль), бис(пинаколато)дибором (2,06 г, 8,12 ммоль), KOAc (1,32 г, 13,53 ммоль) и 1,4-диоксаном (20 мл), продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,25 г, 0,34 ммоль), сосуд закрывали и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционная смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью Et₂O. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством гексана) с получением 2-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,17 г, 68%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,37 (m, 2H), 2,30 (d, J=2,4 Гц, 3H), 1,33 (s, 12H).

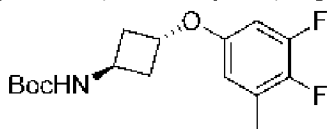
Стадия 54.6. Синтез 3,4-дифтор-5-метилфенола



К раствору 2-(3,4-дифтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,57 г, 2,24 ммоль) в ацетоне (10 мл) при 0°C добавляли по каплям оксон (2,06 г, 3,37 ммоль), растворенный в воде (10 мл), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью Et₂O.

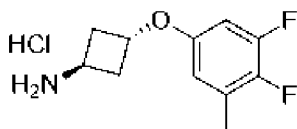
Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 3,4-дифтор-5-метилфенола (0,23 г, 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 6,57-6,52 (m, 1H), 6,47-6,44 (m, 1H), 2,19 (d, $J=2,4$ Гц, 3H).

Стадия 54.7. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфеноксид)циклобутил)карбамата



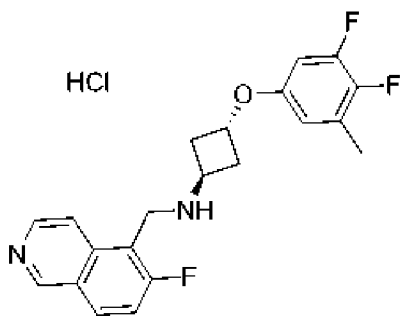
К перемешиваемому раствору 3,4-дифтор-5-метилфенола (100 мг, 0,69 ммоль) и Cs_2CO_3 (452 мг, 1,39 ммоль) в безводном DMF (3 мл) при к. т. добавляли (1*s*,3*s*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутилметансульфонат (стадия 99.1, 184 мг, 0,69 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфеноксид)циклобутил)карбамата (100 мг, 46%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,43-6,32 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,26 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 54.8. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфеноксид)циклобутан-1-амина, HCl



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфеноксид)циклобутил)карбамата (180 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфеноксид)циклобутан-1-амина, HCl (120 мг, 83%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 214,1 (M+H); Rt 0,14 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (brs, 3H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,25 (d, $J=1,2$ Гц, 3H).

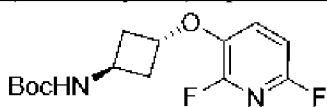
Стадия 54.9. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфеноксид)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (120 мг, 0,48 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 76 мг, 0,43 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-дифтор-5-метилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (85 мг, 47%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 373,1 (M+H); Rt 0,19 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,80-8,78 (m, 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 7,99 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,82 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,29 (d, *J*=2,4 Гц, 3H).

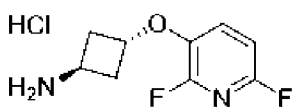
Пример 55. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 55.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (0,40 г, 2,14 ммоль) и 2,6-дифторпиридин-3-ола [№ по CAS 209328-85-8] (0,30 г, 2,35 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (0,40 г, 60%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 244,9 (M-*t*-Bu+H); Rt 1,58 мин.

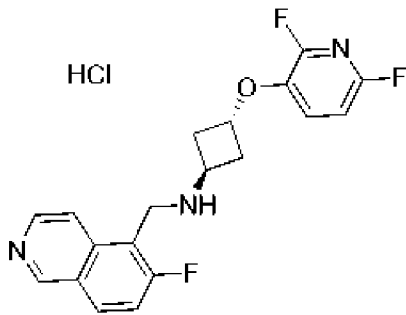
Стадия 55.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (0,40 г, 1,33 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (10

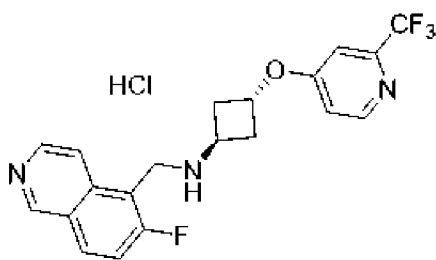
мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (0,20 г, 63%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 200,9 (M+H); Rt 4,84 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (brs, 3H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H).

Стадия 55.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Круглодонную колбу, оснащенную аппаратом Дина-Старка, загружали (1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амином, HCl (0,20 г, 0,85 ммоль), 6-фторизохинолин-5-карбальдегидом (стадия 3.1, 0,15 г, 0,85 ммоль), TEA (0,12 мл, 0,85 ммоль) и бензолом (50 мл) и затем нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с удалением растворителя, остаток растворяли в MeOH (10 мл), охлаждали до 0°C, добавляли порциями NaBH₄ (0,16 г, 4,23 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали и высушивали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (0,19 г, 56%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 360,2 (M+H); Rt 0,13 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,90 (brs, 1H), 8,86-8,84 (m, 1H), 8,85-8,76 (m, 2H), 8,03 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 6,91 (dd, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,84 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H).

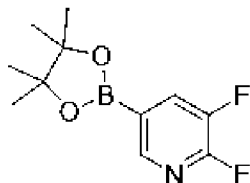
Пример 56. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 16.2, 306 мг, 1,14 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 200 мг, 1,14 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (120 мг, 24%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 392,1 (M+H); Rt 1,25 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,92 (s, 1H), 8,89 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,83-8,79 (m, 2H), 8,56 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,05 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,86 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H).

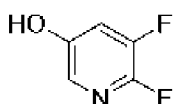
Пример 57. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 57.1. Синтез 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина



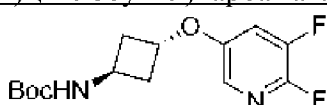
Герметичную пробирку загружали 5-хлор-2,3-дифторпиридином [№ по CAS 89402-43-7] (1,0 г, 6,69 ммоль), бис(пинаколато)дибором (1,89 г, 8,03 ммоль), KOAc (0,98 г, 10,03 ммоль), трициклогексилфосфином (131 мг, 0,47 ммоль) и 1,4-диоксаном (15 мл), продували с помощью аргона в течение 15 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (123 мг, 0,34 ммоль) и реакцию перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали 3 раза с помощью воды, высушивали над безводный Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 30% EtOAc в гексане) с получением 2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,29 г, 80%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (t, *J*=9,9 Гц, 1H), 1,35 (s, 12H).

Стадия 57.2. Синтез 5,6-дифторпиридин-3-ола



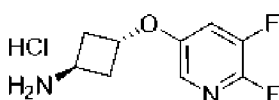
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 51.3. Объединенную органическую часть дополнительно промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 20% EtOAc в гексане) с получением 5,6-дифторпиридин-3-ола (415 мг, 64%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 132,1 (M+H); Rt 0,31 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,58 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H).

Стадия 57.3. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



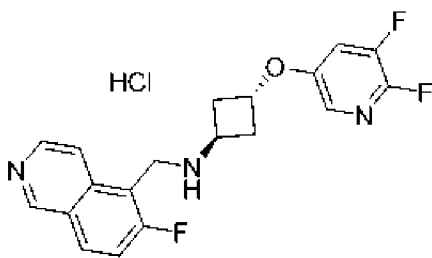
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (593 мг, 3,17 ммоль) и 5,6-дифторпиридин-3-ола (415 мг, 3,17 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-40% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (400 мг, 42%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 245,1 (M-*t*-Bu+H); Rt 1,57 мин. (600 МГц, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 57.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (200 мг, 0,67 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакцию смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (130 мг, 83%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 201,1 (M+H); Rt 0,58 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,53 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H).

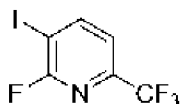
Стадия 57.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (130 мг, 0,55 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 87 мг, 0,49 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле-MeOH (1:1)). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с *n*-пентаном. Твердое вещество собирали, высушивали и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (50 мг, 25%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 360,2 (M+H); Rt 1,24 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,83 (brs, 1H), 8,81-8,71 (m, 3H), 8,00 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,84 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,35-4,27 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H).

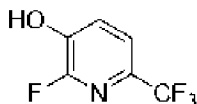
Пример 58. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 58.1. Синтез 2-фтор-3-йод-6-(трифторметил)пиридина



К раствору 2-фтор-6-(трифторметил)пиридина [№ по CAS 94239-04-0] (0,5 г, 3,02 ммоль) в безводном THF (10 мл) при -65°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (2,2 мл, 4,40 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. в атмосфере N₂. Затем добавляли по каплям I₂ (0,76 г, 3,02 ммоль), растворенный в THF (2 мл), температуру медленно повышали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl, затем повышали основность с помощью 10% раствора NaOH и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Затем объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-фтор-3-йод-6-(трифторметил)пиридин (0,7 г, 80%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,35 (dd, *J*=7,8, 1,2 Гц, 1H).

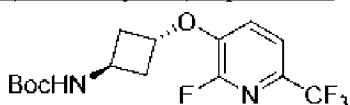
Стадия 58.2. Синтез 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ола



В герметичную пробирку загружали 2-фтор-3-йод-6-(трифторметил)пиридин (0,5 г,

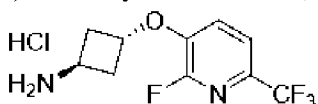
1,72 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,65 г, 2,56 ммоль), KOAc (0,49 г, 4,99 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл), продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,13 г, 0,18 ммоль), сосуд закрывали и перемешивали при 80°C. Через 16 ч. реакцию смесь охлаждали, добавляли ацетон (2 мл) и оксон (1,5 г, 2,44 ммоль), растворенный в воде (2 мл), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ола (0,1 г, 28%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (brs, 1H), 7,69 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,54 (t, *J*=9,9 Гц, 1H).

Стадия 58.3. Синтез трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



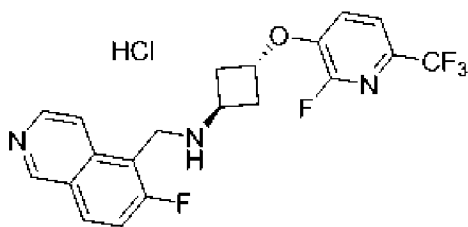
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением трет-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (103 мг, 0,55 ммоль) и 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ола (100 мг, 0,55 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (150 мг, 85%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,11 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 58.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (150 мг, 0,42 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакцию смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (100 мг, 57%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,67 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,46 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 4H).

Стадия 58.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

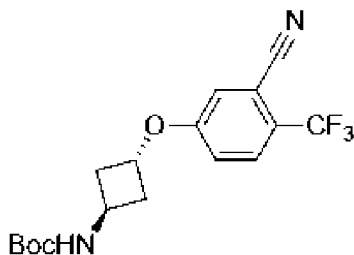


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (50 мг, 0,17 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 25 мг, 0,15 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-ACTUS TRIART C-18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с *n*-пентаном. Твердое вещество собирали, высушивали и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (12 мг, 16%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 410,1 (M+H); Rt 1,28 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,86 (brs, 1H), 8,79-8,74 (m, 3H), 8,02 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,54 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 5,24-4,99 (m, 1H), 4,85 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 2,85-2,78 (m, 2H).

Пример 59. Синтез 5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутоксид)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl

Стадия 59.1. Синтез

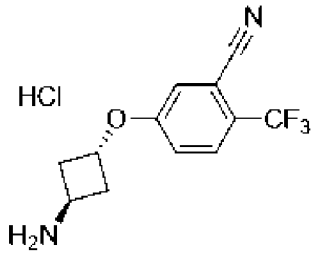
трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-циано-4-(трифторметил)феноксид)циклобутил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (150 мг, 0,80 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли NaNH (60% в минеральном масле) (48 мг, 2,00 ммоль), перемешивали в течение 5 мин. Затем и при 0°C добавляли 5-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил [№ по CAS 240800-45-7] (182 мг, 0,96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и перемешивали в течение 10 минут. Отделенное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, представляющего собой *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-циано-4-(трифторметил)феноксид)циклобутил)карбамат (25 мг, 87%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 357,2 (M+H); Rt 1,63 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,04 (dd, *J*=9,0, 1,8 Гц, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H),

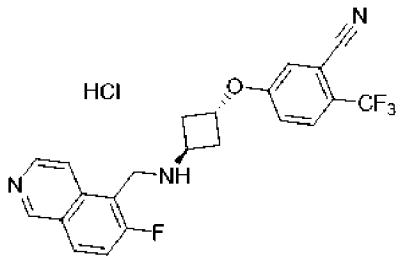
2,61-2,53 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 59.2. Синтез 5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-циано-4-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамат (250 мг, 0,70 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl (200 мг, 97%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 256,9 (M+H); Rt 1,31 мин.

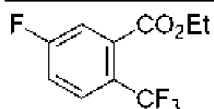
Стадия 59.3. Синтез 5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением 5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl (100 мг, 0,34 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 54 мг, 0,31 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с *n*-пентаном. Твердое вещество собирали, высушивали и лиофилизировали с получением 5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl (40 мг, 26%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 416,1 (M+H); Rt 1,34 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,81 (brs, 1H), 8,85-8,78 (m, 3H), 8,04 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,87 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H).

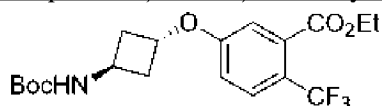
Пример 60. Синтез этил-5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата

Стадия 60.1. Синтез этил-5-фтор-2-(трифторметил)бензоата



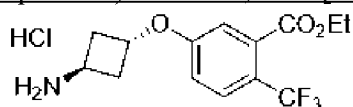
Перемешиваемый раствор 5-фтор-2-(трифторметил)бензойной кислоты [№ по CAS 654-99-9] (3,0 г, 14,42 ммоль) и SOCl_2 (3,5 г, 28,84 ммоль) в EtOH (100 мл) нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, повышали основность с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Затем объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 15% EtOAc в гексане) с получением этил-5-фтор-2-(трифторметил)бензоата (3,0 г, 88%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,40 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,39 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 60.2. Синтез этил-5-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата



К раствору трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (1,18 г, 6,35 ммоль) в безводном DMF (20 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в минеральном масле) (0,26 г, 6,35 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Затем при 0°C добавляли этил-5-фтор-2-(трифторметил)бензоат (1,5 г, 6,35 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 25% EtOAc в гексане) с получением этил-5-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата (500 мг, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,38 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

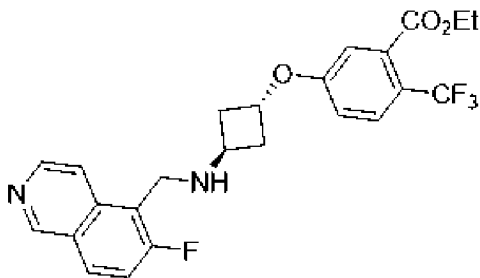
Стадия 60.3. Синтез этил-5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата, HCl [C-07619-021]



В круглодонную колбу загружали этил-5-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоат (500 мг, 1,24 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном,

образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением этил-5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата, HCl (350 мг, 83%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 304,6 (M+H); Rt 0,24 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,73 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,36 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 4H), 1,36 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Стадия 60.4. Синтез этил-5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата [C-08247-017]

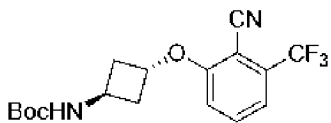


Круглодонную колбу, оснащенную аппаратом Дина-Старка, загружали этил-5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензоатом (150 мг, 0,44 ммоль) и бензолом (10 мл). Затем добавляли 6-фторизохинолин-5-карбальдегид (77 мг, 0,44 ммоль) и TEA (45 мг, 0,44 ммоль) и затем нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растворяли в MeOH (5 мл), и при к. т. добавляли Na(CN)BH₃ (55 мг, 0,88 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Органическую часть высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: UNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле) с получением этил-5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата (20 мг, 9%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 463,2 (M+H); Rt 1,17 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (brs, 1H), 8,83-8,74 (m, 3H), 8,03 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,13-7,99 (m, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,37 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 1,36 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 61. Синтез 2-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила, HCl

Стадия 61.1. Синтез

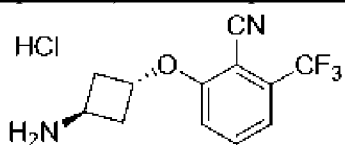
трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2-циано-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (800 мг, 4,27 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли NaNH (60% в минеральном масле) (154 мг, 6,41 ммоль), перемешивали в течение 1 ч. Затем при 0°C добавляли 2-фтор-6-

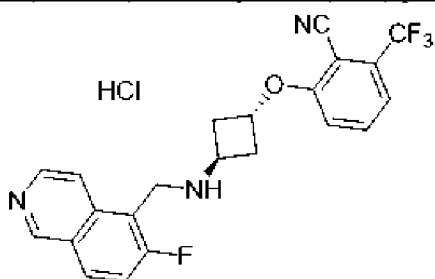
(трифторметил)бензонитрил [№ по CAS 133116-83-3] (1,2 г, 6,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-35% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2-циано-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата (485 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,94 (dd, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 61.2. Синтез 2-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(2-циано-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамат (250 мг, 0,70 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2,5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 2-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила, HCl (175 мг, 85%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (brs, 3H), 7,88 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,57 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,35 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H).

Стадия 61.3. Синтез 2-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила, HCl

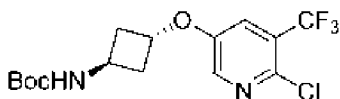


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением 2-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила, HCl (175 мг, 0,6 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 95 мг, 0,54 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂), затем с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т.

в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением 2-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила, HCl (5 мг, 2%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 416,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,92 (brs, 2H), 8,70 (brs, 1H), 8,59-8,55 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H).

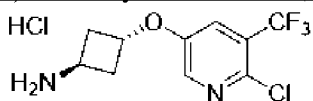
Пример 62. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 62.1. Синтез трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



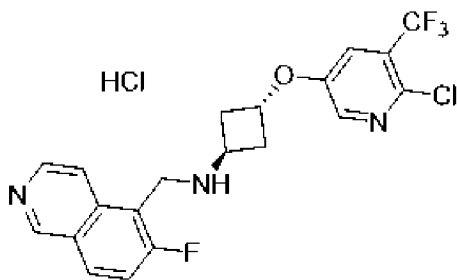
Герметичную пробирку загружали 2-хлор-5-йод-3-(трифторметил)пиридином [№ по CAS 887707-25-7] (1,0 г, 3,25 ммоль), трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбаматом (0,91 г, 4,88 ммоль), Cs₂CO₃ (1,58 г, 4,88 ммоль) и толуолом (15 мл) и продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли CuI (31 мг, 0,16 ммоль) и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин, продували с помощью N₂, герметичную пробирку закрывали и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (0,2 г, 17%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 366,8 (M+H); Rt 1,63 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 62.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



В круглодонную колбу загружали трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамат (100 мг, 0,27 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (4 мл) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (70 мг, 85%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 308,0 (M+MeCN+H); Rt 1,28 мин.

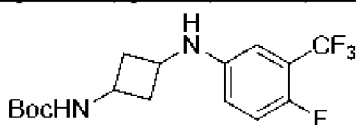
Стадия 62.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (70 мг, 0,23 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 37 мг, 0,21 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE C18 (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле-MeOH (1:1). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo* и растирали с Et₂O. Твердое вещество собирали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (13 мг, 13%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 426,0 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 8,20 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,43 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 3,93-3,87 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 4H).

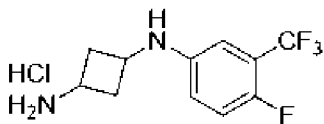
Пример 63. Синтез *N*¹-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-*N*³-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1,3-диамина

Стадия 63.1. Синтез *tert*-бутил-(3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)циклобутил)карбамата



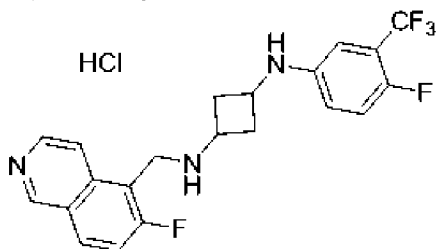
К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-(3-оксоциклобутил)карбамата [№ по CAS 154748-49-9] (0,5 г, 2,70 ммоль) и 4-фтор-3-(трифторметил)анилина [№ по CAS 2357-47-3] (1,4 г, 8,10 ммоль) в MeOH (10 мл) при к. т. добавляли AcOH (0,2 мл, 3,78 ммоль) и NaCNBH₃ (0,25 г, 4,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-(3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)циклобутил)карбамата (0,6 г, 64%) MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 349,1 (M+H); Rt 1,63 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,99 (t, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,68-6,59 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 63.2. Синтез *N*¹-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклобутан-1,3-диамина.

HCl

В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-(3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)циклобутил)карбаматом (300 мг, 0,86 ммоль) и раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением *N*¹-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклобутан-1,3-диамина, HCl (240 мг, 97%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 249,1 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30 (brs, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H).

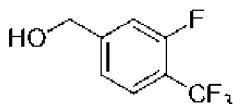
Стадия 63.3. Синтез *N*¹-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-*N*³-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1,3-диамина



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением *N*¹-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)циклобутан-1,3-диамина, HCl (240 мг, 0,84 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 132 мг, 0,76 ммоль) и AcOH (0,01 мл). Preparative HPLC неочищенного продукта (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле) обеспечивала получение двух пиков *N*¹-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-*N*³-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1,3-диамина. Пик-1: (15 мг, 4%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 408,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,91 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,67 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,53 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,21 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,17 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H). Пик-2: (40 мг, 11%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 408,1 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (brs, 2H, способные к обмену с D₂O), 9,90 (s, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8,74-8,70 (m, 1H), 8,03 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 6,81-6,72 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H).

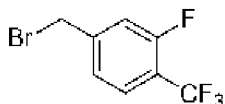
Пример 64. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 64.1. Синтез (3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанола



К раствору 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида [204339-72-0] (1,0 г, 5,21 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (295 мг, 7,81 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанол (1,2 г, 118%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,78 (s, 2H).

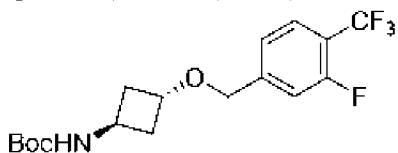
Стадия 64.2. Синтез 4-(бромметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензола



К раствору (3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанола (1,8 г, 9,27 ммоль) в Et₂O (20 мл) при 0°C добавляли по каплям PBr₃ (1 М в CH₂Cl₂) (6,5 мл, 6,50 ммоль) и затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью ледяной воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 4-(бромметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензола (0,8 г, 33%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 4,45 (s, 2H).

Стадия 64.3. Синтез

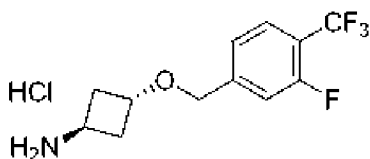
трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)циклобутил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaNH (60% в минеральном масле) (39 мг, 0,44 ммоль), перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли 4-(бромметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензол (358 мг, 1,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью ледяной воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)циклобутил)карбамата (275 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,14-2,07

(m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 64.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)циклобутан-1-амина, HCl

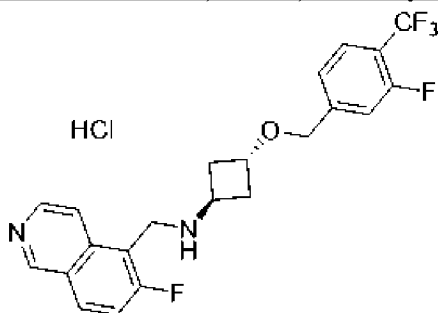


Раствор

трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-

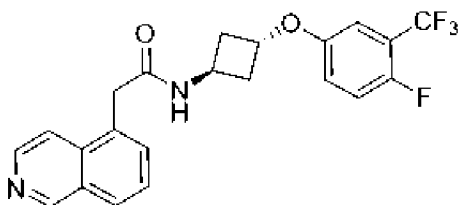
(трифторметил)бензил)окси)циклобутил)карбамата (275 мг, 0,76 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, представляющего собой (1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (170 мг, 75%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (brs, 3H), 7,78 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,37 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 2,33 (t, *J*=6,6 Гц, 4H).

Стадия 64.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (100 мг, 0,33 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 53 мг, 0,30 ммоль). Preparative HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле-MeOH (1:1)) неочищенного продукта, затем обработка с помощью раствора HCl (4 М в 1,4-диоксане) обеспечивала получение (1*r*,3*r*)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 45%). MS (ESI+) [Способ 4B]: масса/заряд 423,2 (M+H); Rt 1,01 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 8,80-8,74 (m, 3H), 8,01 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 4,81 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 2,64 (t, *J*=7,2 Гц, 4H).

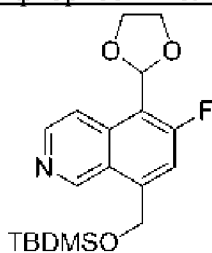
Пример 65. Синтез *N*-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(изохинолин-5-ил)ацетамида



К перемешиваемому раствору 2-(изохинолин-5-ил)уксусной кислоты [№ по CAS 395074-85-8] (300 мг, 1,60 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (913 мг, 2,40 ммоль). Через 15 мин. добавляли DIPEA (0,57 мл, 3,21 ммоль) и (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 455 мг, 1,60 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 3% MeOH в CHCl₃) и выделенный продукт повторно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 19,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением *N*-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(изохинолин-5-ил)ацетамида. MS (ESI+) [Способ 4B]: масса/заряд 419,4 (M+H); Rt 1,38 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,04 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 6,8 Гц, 1H), 7,23 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,51-2,47 (m, 4H).

Пример 66. Синтез *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)метансульфонамида

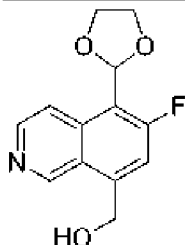
Стадия 66.1. Синтез 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолина



К перемешиваемому раствору 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 6.9, 7,0 г, 21,91 ммоль) и PTSA (0,83 г, 4,38 ммоль) в EtOH-C₆H₆ (150 мл, 1:4 об./об.) в круглодонной колбе, оснащенной аппаратом Дина-Старка, при к. т. добавляли этиленгликоль (4,9 мл, 87,65 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью воды, солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-

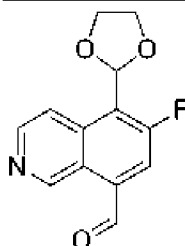
хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане, затем элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин (3,0 г, 37%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 364,2 (M+H); Rt 1,66 мин.

Стадия 66.2. Синтез 5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола



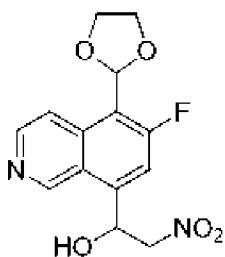
К раствору 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолина (3,0 г, 8,25 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор TBAF (1 М в THF) (9,9 мл, 9,90 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном и высушивали с получением 5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола (2,0 г, 97%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 250,3 (M+H); Rt 0,12 мин.

Стадия 66.3. Синтез 5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-карбальдегида



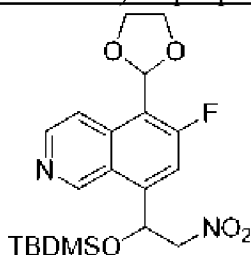
К перемешиваемому раствору 5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола (2,0 г, 8,02 ммоль) в CHCl₃ (40 мл) добавляли активированный MnO₂ (6,97 г, 80,24 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью хлороформа. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-70% EtOAc в гексане) с получением 5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-карбальдегида (1,3 г, 65%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 248,2 (M+H); Rt 1,29 мин.

Стадия 66.4. Синтез 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-нитроэтан-1-ола



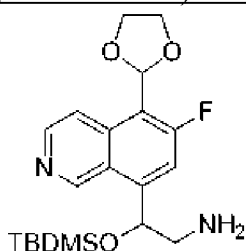
К раствору 5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-карбальдегида (1,3 г, 5,26 ммоль) в безводном THF (15 мл) добавляли MeNO₂ (0,56 мл, 10,51 ммоль) и K₂CO₃ (0,14 г, 1,05 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-нитроэтан-1-ол (1,2 г, 74%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 309,1 (M+H); Rt 0,19 мин.

Пример 66.5. Синтез 8-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитроэтил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолина



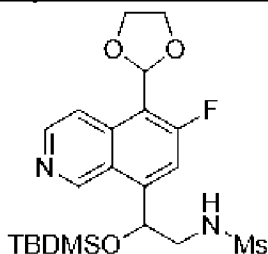
К перемешиваемому раствору 1-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-нитроэтан-1-ола (1,2 г, 3,89 ммоль) и имидазола (1,32 г, 19,46 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли порциями TBDMS-Cl (1,76 г, 11,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 8-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитроэтил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолина (1,1 г, 67%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 423,4 (M+H); Rt 1,90 мин.

Стадия 66.6. Синтез 2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амина



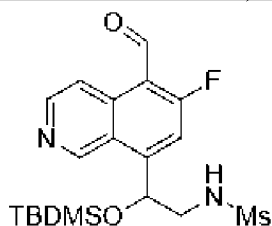
К перемешиваемому раствору 8-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитроэтил)-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолина (1,1 г, 2,60 ммоль) в MeOH - H₂O (90 мл, 8:1 об./об.) добавляли NH₄Cl (2,08 г, 39,05 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями пылевидный Zn (2,55 г, 39,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали с помощью MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью CH₂Cl₂, промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амин (0,9 г, 88%). MS (ESI+) [Способ 3А]: масса/заряд 393,0 (M+H); Rt 1,31 мин.

Стадия 66.7. Синтез N-(2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)метансульфонамида



Перемешиваемый раствор 2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амин (0,22 г, 0,56 ммоль) и TEA (0,31 мл, 2,24 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (4 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям Ms₂O (0,19 г, 1,12 ммоль), растворенный в CH₂Cl₂ (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением N-(2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)метансульфонамида (0,15 г, 57%). MS (ESI+) [Способ 3А]: масса/заряд 471,2 (M+H); Rt 1,78 мин.

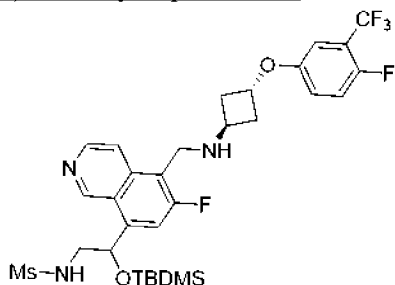
Стадия 66.8. Синтез N-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохинолин-8-ил)этил)метансульфонамида



К раствору N-(2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-

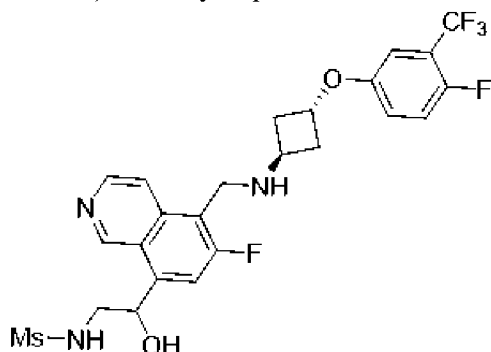
бутилдиметилсилил)окси)этил)метансульфонамида (150 мг, 0,32 ммоль) в ацетоне (4 мл) добавляли PTSA (61 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали при к. т. Через 16 ч. снова добавляли PTSA (61 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и дважды экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой *N*-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохиолин-8-ил)этил)метансульфонамид (0,1 г, 74%). MS (ESI+) [Способ 3А]: масса/заряд 427,3 (M+H); Rt 1,92 мин.

Стадия 66.9. Синтез *N*-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)этил)метансульфонамида



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 90 мг, 0,32 ммоль) и *N*-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохиолин-8-ил)этил)метансульфонамида (94 мг, 0,22 ммоль). Получали неочищенный продукт (200 мг, 96%). MS (ESI+) [Способ 5А]: масса/заряд 658,2 (M+H); Rt 1,22 мин.

Пример 66.10. Синтез *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)метансульфонамида

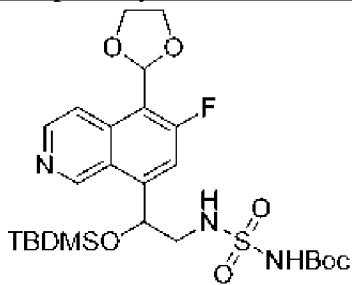


К раствору *N*-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)этил)метансульфонамида (200 мг, 0,30 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор TBAF (1 М в THF) (0,36 мл, 0,36 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч.

Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS XBRIDGE (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)метансульфонамида (27 мг, 16%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 546,2 (M+H); Rt 0,27 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,60 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,67-5,64 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,89 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,52 (dd, *J*=14,0, 4,0 Гц, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,36 (t, *J*=6,0 Гц, 4H).

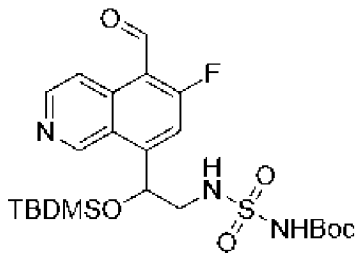
Пример 67. Синтез *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)диамида серной кислоты

Стадия 67.1. Синтез *трет*-бутил-(*N*-(2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфамоил)карбамата



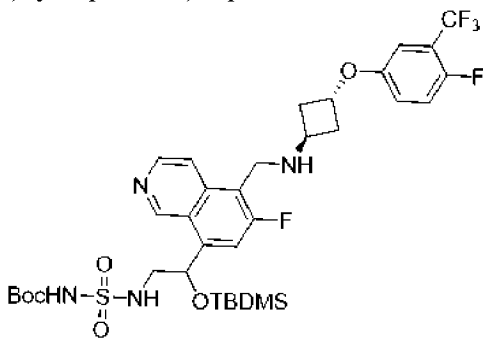
К раствору хлорсульфонилоцианата (54 мг, 0,38 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (3 мл) при 0°C добавляли по каплям *t*-BuOH (0,4 мл, 0,38 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. в атмосфере аргона. Данный раствор добавляли по каплям при 0°C к перемешиваемому раствору 2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амина (стадия 66.6, 100 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,27 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (3 мл). Затем обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение 2 ч. Реакцию разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением неочищенного вещества, представляющего собой *трет*-бутил-(*N*-(2-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторизохинолин-8-ил)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфамоил)карбамат (0,25 г, 172%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 570,3 (M+H); Rt 1,65 мин.

Стадия 67.2. Синтез *трет*-бутил-(*N*-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохинолин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамата



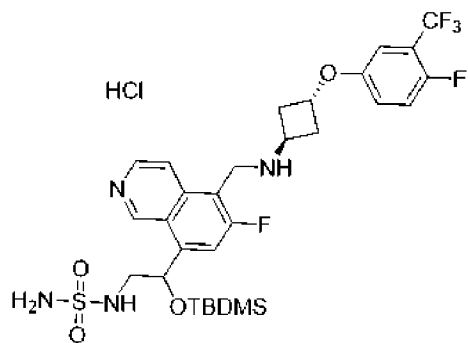
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 66.8, за исключением того, что после 4 ч. добавляли вторую партию PTSA (84 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение дополнительных 12 ч. *tert*-Бутил-(*N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохинолин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамат получали в виде неочищенного материала (180 мг, 78%). MS (ESI+) [Способ 3A]: масса/заряд 528,0 (M+H); Rt 2,10 мин.

Стадия 67.3. Синтез *tert*-бутил-(*N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамата



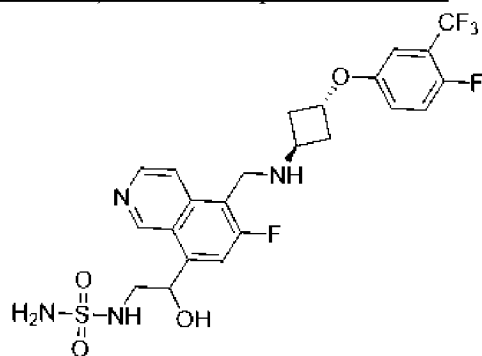
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 140 мг, 0,49 ммоль) и *tert*-бутил-(*N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохинолин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамата (180 мг, 0,34 ммоль). Получали неочищенный продукт, представляющий собой *tert*-бутил-(*N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамат (300 мг, неочищенный, 80%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 659,1 (M-Вос+H); Rt 1,33 мин.

Стадия 67.4. Синтез *N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)диамида серной кислоты, HCl



Раствор *tert*-бутил-(*N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)сульфамоил)карбамата (300 мг, 0,39 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой *N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)диамид серной кислоты, HCl (250 мг, неочищенный, 91%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 659,1 (М+Н); Rt 1,34 мин.

Стадия 67.5. Синтез *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)диамида серной кислоты

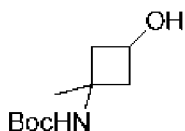


К раствору *N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)диамида серной кислоты, HCl (250 мг, 0,36 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор TBAF (1 М в THF) (0,67 мл, 0,67 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC-ACTUS TRIART (150 мм x 20,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)диамида серной кислоты (3 мг, 1,5%). MS (ESI+) [Способ 3А]: масса/заряд 547,2 (М+Н); Rt 0,98 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,63 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=6,4 Гц, 1H),

8,13 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 5,77-5,73 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,17 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,50 (dd, $J=13,6, 3,2$ Гц, 1H), 2,35 (t, $J=6,4$ Гц, 4H).

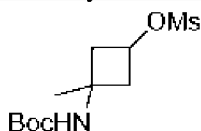
Пример 68. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амин и (1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амин

Стадия 68.1. Синтез *трет*-бутил-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)карбамата



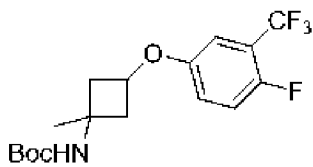
К перемешиваемому раствору 3-амино-3-метилциклобутан-1-ола, HCl [1403766-64-2] (200 мг, 1,45 ммоль) и TEA (1,0 мл, 7,27 ммоль) в безводном DMF (5 мл) при 0°C добавляли (Boc)₂O (950 мг, 4,36 ммоль). Затем реакцию продолжали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)карбамата (230 мг, 78%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,62-4,57 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (s, 3H).

Стадия 68.2. Синтез 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилциклобутилметансульфоната



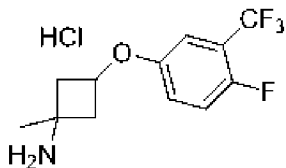
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)карбамата (230 мг, 1,14 ммоль) и TEA (0,5 мл, 1,49 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (5 мл) при 0°C добавляли MsCl (0,1 мл, 1,49 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилциклобутилметансульфоната (240 мг, 75%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,91-4,83 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,38 (s, 3H).

Стадия 68.3. Синтез *трет*-бутил-(3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-1-метилциклобутил)карбамата



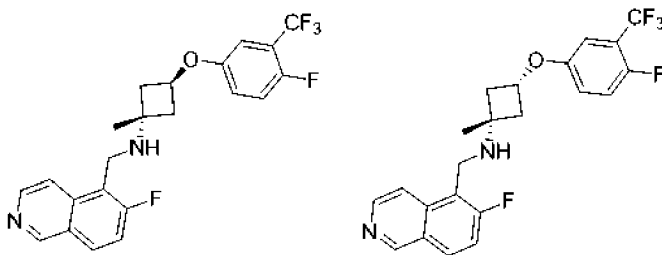
К перемешиваемому раствору 4-фтор-3-(трифторметил)фенола [№ по CAS 61721-07-1] (185 г, 1,03 ммоль) и 3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилциклобутилметансульфоната (240 мг, 0,86 ммоль) в безводном DMF (5 мл) при к. т. добавляли Cs_2CO_3 (840 мг, 2,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью воды, затем солевым раствором. Органическую часть высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-(3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-1-метилциклобутил)карбамата (140 мг, 45%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,11-6,86 (m, 3H), 4,80-4,65 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (s, 3H).

Стадия 68.4. Синтез гидрохлорида 3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-1-метилциклобутан-1-амин, HCl



Раствор *tert*-бутил-(3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-1-метилциклобутил)карбамата (140 мг, 0,39 ммоль) и раствор HCl (4 M в 1,4-диоксане) (1,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-1-метилциклобутан-1-амин, HCl (80 мг, 69%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 264,1 (M+H); Rt 1,30 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,33 (brs, 3H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

Стадия 68.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амин и (1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амин

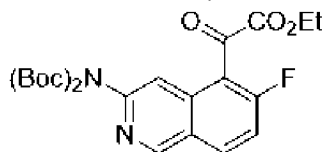


Круглодонную колбу, оснащенную аппаратом Дина-Старка, загружали гидрохлоридом 3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-1-метилциклобутан-1-амин, HCl

(70 мг, 0,23 ммоль), 6-фторизохинолин-5-карбальдегидом (стадия 3.1, 36 мг, 0,21 ммоль), ТЕА (0,05 мл, 0,23 ммоль) и бензолом (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растворяли в MeOH (5 мл), охлажденном до 0°C, добавляли NaBH₄ (35 мг, 0,93 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью препаративной HPLC неочищенного продукта (колонка: X SELECT (250 мм x 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле; затем GEMINI (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) обеспечивала получение двух пиков. Пик 1, (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амин, получали в виде грязно-белого твердого вещества (45 мг, 46%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 423,1 (M+H); Rt 1,36 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,82 (s, 1H), 8,79-8,71 (m, 3H), 8,01 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,30 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,89 (s, 3H). Пик 2, (1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амин (3 мг, 3%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 423,15 (M+H); Rt 1,33 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,52 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 1,89 (s, 3H).

Пример 69. Синтез 2-(3-амино-6-фторизохинолин-5-ил)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)ацетамида

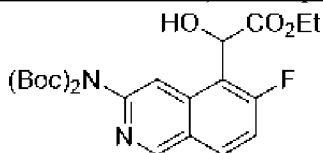
Стадия 69.1. Синтез этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-оксоацетата



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(6-фторизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 14.3, 10,0 г, 27,59 ммоль) в безводном THF (100 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2,0 M в THF) (34,5 мл, 68,98 ммоль) в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 2,5 ч. добавляли по каплям при -78°C диэтилоксалат (12,1 г, 82,78 ммоль), растворенный в безводном THF (50 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 80 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(3-(бис(*трет*-

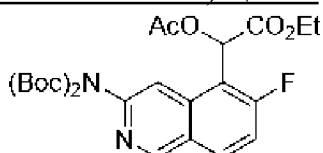
бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-оксоацетата (7,0 г, 55%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 363,1 (M-Вос+H); Rt 1,58 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,40 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,46 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,46 (s, 18H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 69.2. Синтез этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-гидроксиацетата



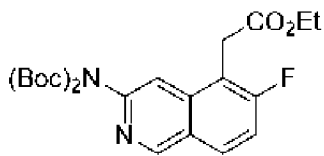
К перемешиваемому раствору этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-оксоацетата (7,0 г, 15,13 ммоль) в смеси EtOH - H_2O (124 мл, 55:7 об./об.) при к. т. добавляли порциями AcOH (3,5 мл) и NaCNBH_3 (1,14 г, 18,16 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч. реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-гидроксиацетат (6,0 г, 85%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 465,4 (M+H); Rt 1,67 мин.

Стадия 69.3. Синтез этил-2-ацетокси-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата



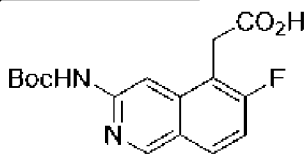
К перемешиваемому раствору этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-гидроксиацетата (6,0 г, 12,91 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (80 мл) при к. т. добавляли TEA (4,53 мл, 32,29 ммоль) и DMAP (100 мг, 0,82 ммоль). Затем при 0°C добавляли по каплям Ac_2O (1,7 мл, 18,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой этил-2-ацетокси-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетат (7,0 г, 107%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 507,2 (M+H); Rt 1,87 мин.

Стадия 69.4. Синтез этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата



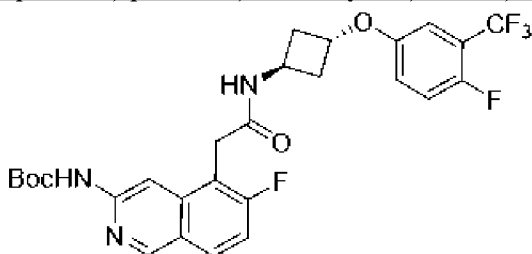
В сосуд покачивающегося шейкера загружали этил-2-ацетокси-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетат (7,0 г, 13,81 ммоль) и EtOH (250 мл). Добавляли Pd/C (10% вес/вес, 50% вес.) (3,5 г) в атмосфере аргона и дегазировали. Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (70 фунт/кв. дюйм) при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата (6,0 г, 97%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 449,1 (M+H); Rt 2,37 мин.

Стадия 69.5. Синтез 2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)уксусной кислоты



К раствору этил-2-(3-(бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата (7,3 г, 16,27 ммоль) в THF-MeOH-вода (120 мл, 5:3:2 об./об./об.) при к. т. добавляли LiOH·H₂O (1,7 г, 40,69 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Затем растворитель выпаривали, остаток разбавляли с помощью воды и подкисляли с помощью раствора лимонной кислоты. Образовавшееся твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)уксусную кислоту (4,0 г, 76%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 321,1 (M+H); Rt 1,33 мин.

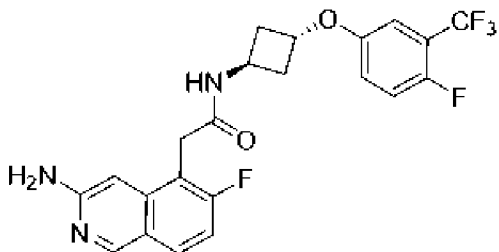
Стадия 69.6. Синтез *трет*-бутил-(6-фтор-5-(2-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)-2-оксоэтил)изохинолин-3-ил)карбамата



К перемешиваемому раствору 2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фторизохинолин-5-ил)уксусной кислоты (2,0 г, 6,24 ммоль) и (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 1,78 г, 6,24 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NHTU (3,56 г, 9,37 ммоль). Затем при 0°C добавляли по каплям DIPEA (5,43 мл, 31,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью холодной воды. Осажденное твердое вещество

фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(6-фтор-5-(2-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)-2-оксоэтил)изохинолин-3-ил)карбамата (3,5 г, неочищенный, 101%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 552,2 (M+H); Rt 1,89 мин.

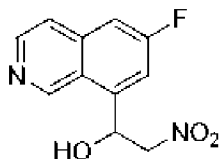
Стадия 69.7. Синтез 2-(3-амино-6-фторизохинолин-5-ил)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)ацетамида



Раствор *трет*-бутил-(6-фтор-5-(2-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)-2-оксоэтил)изохинолин-3-ил)карбамата (3,5 г, 6,35 ммоль) в HCl (4 М в 1,4-диоксане) (50 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с Et₂O. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: X BRIDGE (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с Et₂O (30 мл) в течение 30 мин., твердое вещество отфильтровывали и высушивали *in vacuo* с получением 2-(3-амино-6-фторизохинолин-5-ил)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)ацетамида (1,41 г, 45%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 452,2 (M+H); Rt 1,34 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,24 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,51 (dd, *J*=6,8, 5,6 Гц, 4H).

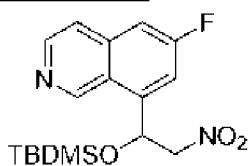
Пример 70. Синтез *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)ацетамида

Стадия 70.1. Синтез 1-(6-фторизохинолин-8-ил)-2-нитроэтан-1-ола



К раствору 6-фторизохинолин-8-карбальдегида (стадия 6.5, 4,0 г, 22,83 ммоль) в безводном THF (40 мл) добавляли MeNO₂ (4,89 мл, 91,34 ммоль) и K₂CO₃ (1,26 г, 9,13 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 1-(6-фторизохинолин-8-ил)-2-нитроэтан-1-ол (5,0 г, 93%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 237,3 (M+H); Rt 0,14 мин.

Стадия 70.2. Синтез 8-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитроэтил)-6-фторизохинолина



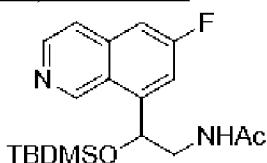
К перемешиваемому раствору 1-(6-фторизохинолин-8-ил)-2-нитроэтан-1-ола (5,0 г, 21,16 ммоль) и имидазола (7,2 г, 105,77 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли порциями TBDMS-Cl (9,57 г, 63,50 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением 8-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитроэтил)-6-фторизохинолина (5,0 г, 67%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 351,2 (M+H); Rt 1,61 мин.

Стадия 70.3. Синтез 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фторизохинолин-8-ил)этан-1-амина



К перемешиваемому раствору 8-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-нитроэтил)-6-фторизохинолина (5,0 г, 14,26 ммоль) в MeOH - H₂O (100 мл, 4:1 об./об.) добавляли NH₄Cl (7,63 г, 142,64 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями пылевидный Zn (9,32 г, 142,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали с помощью MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью CH₂Cl₂, промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фторизохинолин-8-ил)этан-1-амин (3,8 г, 83%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 321,2 (M+H); Rt 1,03 мин.

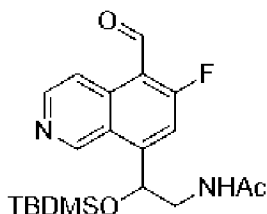
Стадия 70.4. Синтез N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фторизохинолин-8-ил)этил)ацетамида



К перемешиваемому раствору 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-

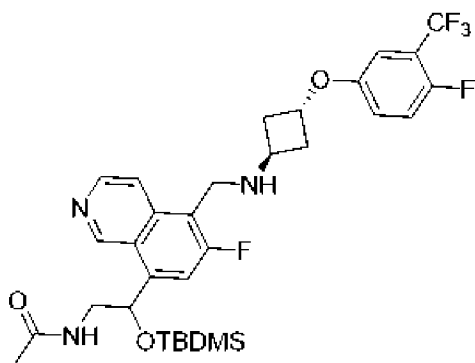
фторизохинолин-8-ил)этан-1-амин (300 мг, 0,94 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (10 мл) при к. т. добавляли TEA (0,52 мл, 3,74 ммоль) и DMAP (23 мг, 0,19 ммоль). Затем при 0°C добавляли по каплям Ac_2O (0,17 мл, 1,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-100% EtOAc в гексане) с получением *N*-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фторизохинолин-8-ил)этил)ацетамида (150 мг, 44%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 363,2 (M+H); Rt 1,31 мин.

Стадия 70.5. Синтез *N*-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохинолин-8-ил)этил)ацетамида



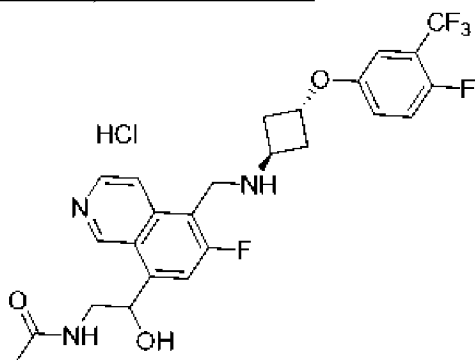
К перемешиваемому раствору *N*-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фторизохинолин-8-ил)этил)ацетамида (150 мг, 0,41 ммоль) в безводном THF (2 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (0,62 мл, 1,24 ммоль) в атмосфере N_2 . Через 2,5 ч. добавляли по каплям при -78°C этилформиат (91 мг, 1,24 ммоль), растворенный в THF (1 мл), и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением *N*-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохинолин-8-ил)этил)ацетамида (100 мг, 62%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 391,2 (M+H); Rt 1,29 мин.

Стадия 70.6. Синтез *N*-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)ацетамида



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокс)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 70 мг, 0,25 ммоль) и *N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-формилизохинолин-8-ил)этил)ацетамида (86 мг, 0,22 ммоль). С помощью очистки неочищенного продукта флэш-хроматографией (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl₃) получали *N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокс)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)ацетамид (20 мг, 13%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 624,1 (M+H); Rt 1,46 мин.

Стадия 70.7. Синтез *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокс)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)ацетамида, HCl



К раствору *N*-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокс)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этил)ацетамида (20 мг, 0,03 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор TBAF (1 М в THF) (0,04 мл, 0,04 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением *N*-(2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-

3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)ацетамида, HCl (12 мг, 71%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 510,2 (M+H); Rt 0,12 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 10,37 (s, 1H), 8,89 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,69-5,66 (m, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,73 (dd, $J=14,0, 3,6$ Гц, 1H), 3,35 (dd, $J=14,0, 7,6$ Гц, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).

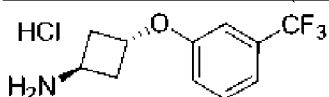
Пример 71. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 71.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата



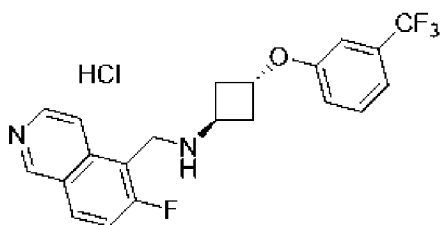
К раствору *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (300 мг, 1,60 ммоль), 3-(трифторметил)фенола [№ по CAS 98-17-9] (260 мг, 1,60 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (0,47 мл, 2,40 ммоль) в THF (10 мл) при к. т. добавляли PPh_3 (630 мг, 2,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата (350 мг, 66%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,37 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 71.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата (350 мг, 1,05 ммоль) и раствор HCl (4 M в 1,4-диоксане) (5,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (270 г, 96%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 231,90 (M+H); Rt 1,29 мин.

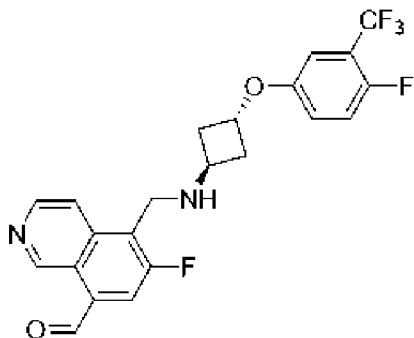
Стадия 71.3. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (60 мг, 0,22 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 36 мг, 0,20 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном и затем лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (50 мг, 52%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 391,2 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (s, 1H), 8,83-8,75 (m, 3H), 8,02 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,50 (t, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,84 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 2,95-2,48 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H).

Пример 72. Синтез 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты

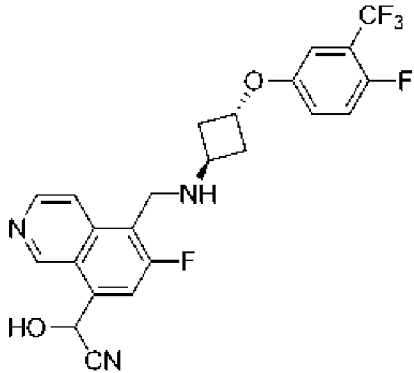
Стадия 72.1. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-карбальдегида



К перемешиваемому раствору (6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола (стадия 6.11, 0,95 г, 2,17 ммоль) в CHCl₃ (25 мл) при к. т. добавляли активированный MnO₂ (1,88 г, 21,66 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью хлороформа. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl₃) с получением 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-

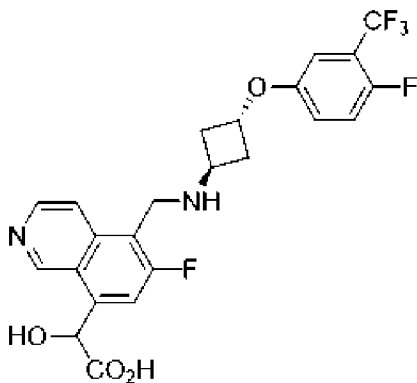
(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-карбальдегида (0,5 г, 53%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 437,1 (M+H); Rt 1,33 мин.

Стадия 72.2. Синтез 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиацетонитрила



К раствору 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-карбальдегида (250 мг, 0,57 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (4 мл) при к. т. добавляли Cu(OTf)₂ (10 мг, 0,03 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли TMSCN (73 мг, 0,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку при 0°C добавляли MeCN (1,0 мл) и 1 М HCl (1,0 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Раствор разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиацетонитрил (200 мг, 75%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 464,2 (M+H); Rt 1,36 мин.

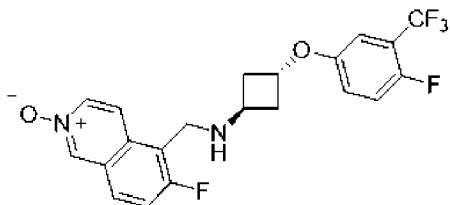
Стадия 72.3. Синтез 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты



К перемешиваемому раствору 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-

(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиацетонитрила (200 мг, 0,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при к. т. добавляли концентрированную HCl (2,0 мл) и нагревали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растворяли в воде и промывали 3 раза с помощью Et_2O . Затем водную часть концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC неочищенного продукта (колонка: LUNA (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO_2H в воде и ацетонитриле) обеспечивала получение 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты (10 мг, 4%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 483,1 (M+H); Rt 1,34 мин. ^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 9,84 (s, 1H), 9,73 (brs, 2H), 8,66-8,63 (m, 1H), 8,43-8,40 (m, 1H), 7,88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H).

Пример 73. Синтез 6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин 2-оксида

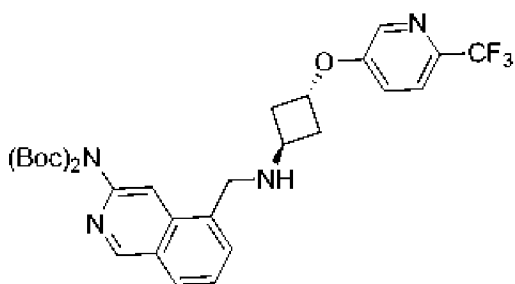


К раствору (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин (стадия 3.2, 60 мг, 0,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли *m*-CPBA (50 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc , промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 , затем соевым раствором. Затем органическую часть высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI NX C18 (150 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH_4OH в воде и ацетонитриле) с получением

6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-2-оксида (30 мг, 48%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 425,1 (M+H); Rt 1,45 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,47 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,14 (dd, $J=8,4, 5,2$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,70-3,66 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H).

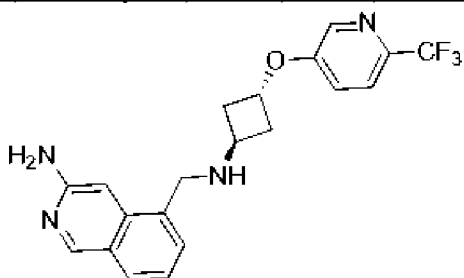
Пример 74. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин

Стадия 74.1. Синтез *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 2.2, 50 мг, 0,19 ммоль) и *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(5-формилизохинолин-3-ил)карбамата (стадия 13.3, 70 мг, 0,19 ммоль). Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой *трет*-бутил-(*трет*-бутоксикарбонил)(5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-ил)карбамат (70 мг, 64%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 456,3 (M-*tert*Bu+Na+H); Rt 1,38 мин.

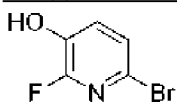
Стадия 74.2. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением 5-(((1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин (15 мг, 59%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 389,2 (M+H); Rt 1,26 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,79 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 8,28 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=10,4, 8,4 Гц, 2H), 7,75 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,22 (dd, *J*=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,70-3,66 (m, 1H), 2,45 (t, *J*=5,6 Гц, 4H).

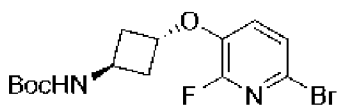
Пример 75. Синтез 6-фтор-5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)пиколинитрила, HCl

Стадия 75.1. Синтез 6-бром-2-фторпиридин-3-ола



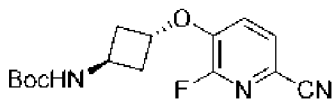
Перемешиваемый раствор 2-фторпиридин-3-ола [№ по CAS 174669-74-0] (2,0 г, 17,56 ммоль) в AcOH (25 мл) охлаждали до 0°C; затем последовательно добавляли Br₂ (2,82 г, 17,56 ммоль) и NaOAc (1,59 г, 19,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, нейтрализовали с помощью 2 н. раствора NaOH и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 6-бром-2-фторпиридин-3-ола (3,4 г, 99%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31-7,27 (m, 2H).

Стадия 75.2. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-бром-2-фторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



К перемешиваемому раствору 6-бром-2-фторпиридин-3-ола (250 мг, 1,31 ммоль) в безводном THF (5 мл) при к. т. добавляли *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамат (160 мг, 1,31 ммоль) и TPP (340 мг, 1,96 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли DIAD (0,26 мл, 1,96 ммоль) и затем нагревали при 50°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-бром-2-фторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (350 мг, 90%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 304,5, 306,5 (M-*t*Bu+H); Rt 1,61 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,24 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,33 (brs, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

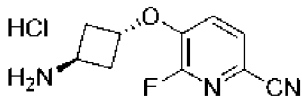
Стадия 75.3. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-циано-2-фторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-бром-2-фторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (250 мг, 0,69 ммоль), Zn в виде пыли (4 мг, 0,07 ммоль), Zn(CN)₂ (40 мг, 0,34 ммоль), dppf (7 мг, 0,01 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,001 ммоль) в DMA (3 мл) продували с помощью аргона в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита, затем слой промывали с помощью EtOAc. Собранный фильтрат промывали 3 раза с помощью воды, высушивали над безводным

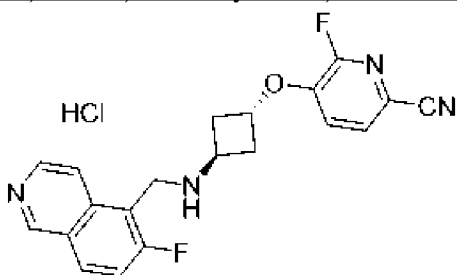
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-циано-2-фторпиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (115 мг, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 75.4. Синтез 5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-6-фторпиколинонитрила, HCl



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Реакцию перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-6-фторпиколинонитрила, HCl (60 мг, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (brs, 2H), 8,03 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 5,19-5,14 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H).

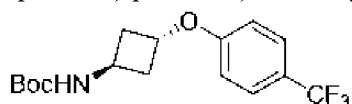
Стадия 75.5. Синтез 6-фтор-5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)пиколинонитрила, HCl



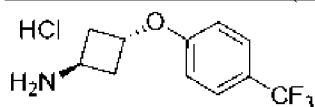
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением 5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-6-фторпиколинонитрила, HCl (60 мг, 0,25 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 39 мг, 0,22 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с *n*-пентаном и затем лиофилизировали с получением 6-фтор-5-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)пиколинонитрила, HCl (30 мг, 30%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 367,2 (M+H); Rt 1,25 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,84 (s, 1H), 8,78-8,73 (m, 3H), 8,00 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,49 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,83 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H).

Пример 76. Синтез (1*r*,3*r*)-N-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)феноксид)циклобутан-1-амин, HCl

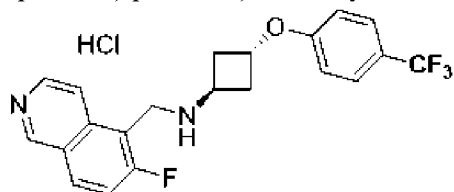
Стадия 76.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-

(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата

Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (300 мг, 1,60 ммоль) и 4-(трифторметил)фенола [№ по CAS 402-45-9] (260 мг, 1,60 ммоль). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата (380 мг, 71%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 6,82 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 76.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl

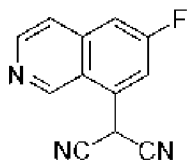
Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 13.5. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с *n*-пентаном, образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (300 г, 97%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 231,9 (M+H); Rt 1,3 мин.

Стадия 76.3. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl [C-07664-106]

Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (60 мг, 0,22 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 36 мг, 0,20 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE C18 (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с *n*-пентаном и затем лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (40 мг, 42%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 391,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,80 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,72-8,68 (m, 2H), 7,98 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,99 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,82 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,30-4,25 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H).

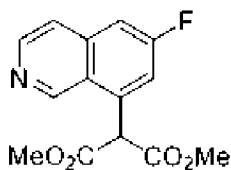
Пример 77. Синтез 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола

Стадия 77.1. Синтез 2-(6-фторизохинолин-8-ил)малононитрила



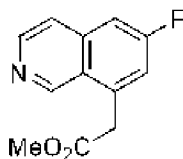
Суспензию NaH (60% в минеральном масле) (4,25 г, 106,16 ммоль) в безводном DME (350 мл) охлаждали до 0°C, добавляли малононитрил (8,78 г, 132,71 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при 0°C в атмосфере N₂. Затем добавляли по каплям 8-бром-6-фторизохинолин (стадия 6.4, 20,0 г, 88,47 ммоль), растворенный в DME (50 мл), затем Pd(PPh₃)₄ (10,2 г, 8,85 ммоль) и реакцию перемешивали при 85°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток промывали с помощью пентана, разбавляли с помощью воды и затем нейтрализовали с помощью 3 н. раствора HCl. Осадок, представляющий собой красное твердое вещество, собирали с помощью фильтрования и высушивали с получением неочищенного 2-(6-фторизохинолин-8-ил)малононитрила (28,0 г, 150%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 210,1 (M-H), 212,1 (M+1); Rt 1,37 мин.

Стадия 77.2. Синтез диметил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)малоната



К перемешиваемому раствору 2-(6-фторизохинолин-8-ил)малононитрила (28,0 г, 132,58 ммоль) в безводном MeOH (420 мл) при 0°C добавляли по каплям SOCl₂ (280 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Повышали основность остатка с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 80 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением диметил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)малоната (13,0 г, 41%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 276,1 (M-H), 278,1 (M+1); Rt 1,36 мин.

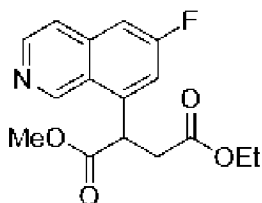
Стадия 77.3. Синтез метил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)ацетата



К перемешиваемому раствору диметил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)малоната (6,0 г, 21,64 ммоль) в DMSO - H₂O (66 мл, 10:1 об./об.) при к. т. добавляли LiCl (1,37 г, 32,46

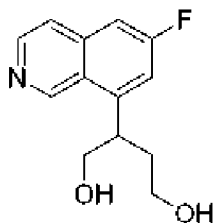
ммоль) и затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 40 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением метил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)ацетата (2,5 г, 53%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 220,1 (M+1); Rt 0,84 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 9,39 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Стадия 77.4. Синтез 4-этил-1-метил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)сукцината



К перемешиваемому раствору метил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)ацетата (2,40 г, 10,94 ммоль) в безводном THF (25 мл) при -78°C добавляли по каплям LiHMDS (1,0 М в THF) (14,23 мл, 14,23 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Затем при -78°C добавляли по каплям этил-2-бромацетат (2,0 г, 12,04 ммоль), растворенный в THF (10 мл), и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 4-этил-1-метил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)сукцината (3,1 г, 93%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 306,3 (M+1); Rt 0,31 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,56 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=9,9, 2,1 Гц, 1H), 5,04 (dd, J=9,0, 5,1 Гц, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,37 (dd, J=17,1, 9,9 Гц, 1H), 2,82 (dd, J=17,1, 5,1 Гц, 1H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3H).

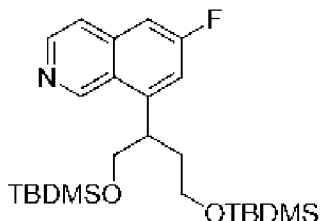
Стадия 77.5. Синтез 2-(6-фторизохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола



К перемешиваемому раствору 4-этил-1-метил-2-(6-фторизохинолин-8-ил)сукцината (250 мг, 0,82 ммоль) в безводном THF (4 мл) при 0°C добавляли порциями ЛАН (62 мг, 1,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. в атмосфере аргона. Реакцию гасили с помощью ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали

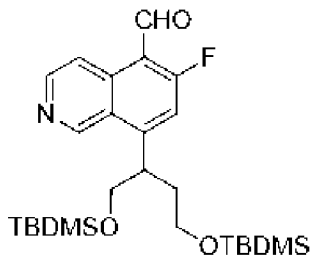
над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением 2-(6-фторизохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола (80 мг, 41%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 236,2 (M+1); Rt 0,16 мин.

Стадия 77.6. Синтез 6-фтор-8-(2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)изохинолина



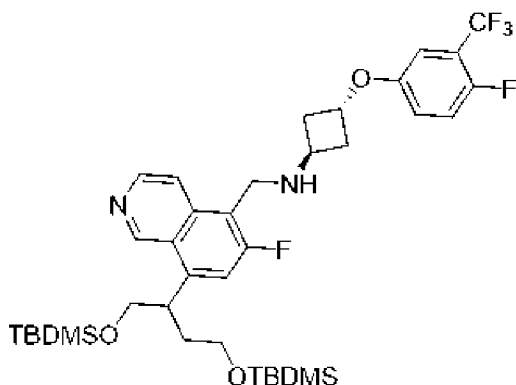
К перемешиваемому раствору 2-(6-фторизохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола (80 мг, 0,34 ммоль) и имидазола (162 мг, 2,38 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли порциями TBDMS-Cl (256 мг, 1,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-(2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)изохинолина (130 мг, 83%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 464,6 (M+H); Rt 2,52 мин.

Стадия 77.7. Синтез 6-фтор-8-(2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)изохинолин-5-карбальдегида



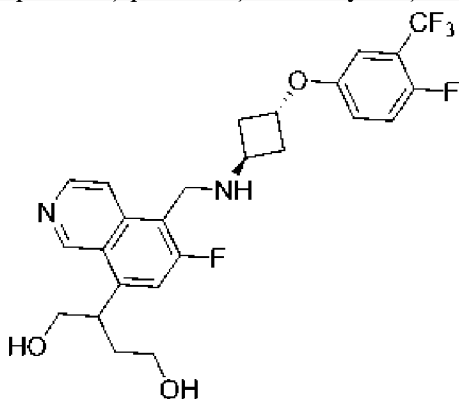
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 6.8. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 6-фтор-8-(2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)изохинолин-5-карбальдегида (80 мг, 75%). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 493,5 (M+H); Rt 3,09 мин.

Стадия 77.8. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фтор-8-(2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)изохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 55 мг, 0,19 ммоль) и 6-фтор-8-(2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)изохинолин-5-карбальдегида (76 мг, 0,15 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CHCl₃) с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((6-фтор-8-(2,2,3,3,10,10,11,11-октаметил-4,9-диокса-3,10-дисиладодекан-6-ил)изохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (100 мг, 72%). MS (ESI⁺) [Способ 5A]: масса/заряд 725,4 (M+H); Rt 2,44 мин.

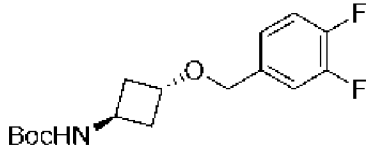
Пример 77.9. Синтез 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола



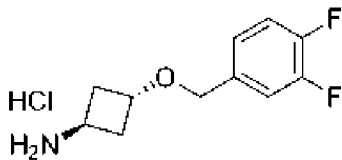
Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 7.6. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: X SELECT (250 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением 2-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола (23 мг, 34%). MS (ESI⁺) [Способ 1A]: масса/заряд 497,2 (M+H); Rt 0,18 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,24 (t, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 3H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,89 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H).

Пример 78. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина

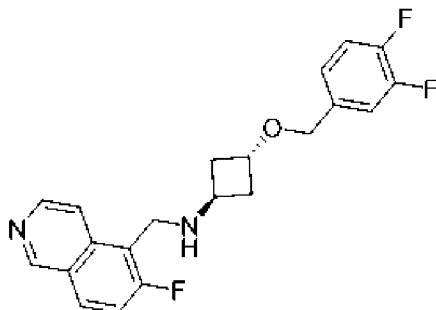
Стадия 78.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((3,4-

дифторбензил)окси)циклобутил)карбамата

К раствору *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли NaN (60% в минеральном масле) (51 мг, 1,28 ммоль), перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол [№ по CAS 85118-01-0] (243 мг, 1,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью ледяной воды и перемешивали в течение 15 мин. Белое твердое вещество, которое осаждалось, отфильтровывали и высушивали с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)циклобутил)карбамата (240 мг, 72%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,18-7,04 (m, 3H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 78.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)циклобутан-1-амин, HCl

Раствор *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)циклобутил)карбамата (240 мг, 0,77 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с Et₂O. Твердое вещество, которое осаждалось, отфильтровывали и высушивали с получением неочищенного продукта, представляющего собой (1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (210 мг, 109%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 214,1 (M+H); Rt 1,25 мин.

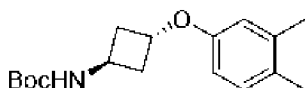
Стадия 78.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин

Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (100 мг, 0,40 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 63 мг, 0,36 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA Phenomenex (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и

ацетонитриле-МеОН (1:1)) с получением (1*r*,3*r*)-3-((3,4-дифторбензил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин (60 мг, 40%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 373,1 (М+Н); Rt 1,30 мин. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,28 (brs, 1H), 8,57 (brs, 1H), 8,24 (dd, *J*=8,8, 5,2 Гц, 1H), 8,10 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,26-4,01 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H).

Пример 79. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 79.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)циклобутил)карбамата



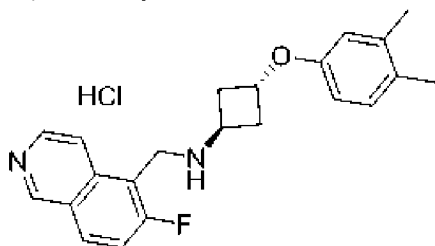
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) и 3,4-диметилфенола [№ по CAS 95-65-8] (144 мг, 1,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)циклобутил)карбамата (270 мг, 87%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,99 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,65-6,48 (m, 2H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 79.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)циклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)циклобутил)карбамата (270 мг, 0,93 ммоль) и HCl (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (80 мг, 38%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 192,2 (М+Н); Rt 1,28 мин.

Стадия 79.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

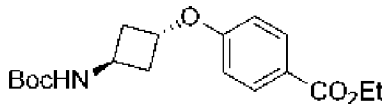


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (80 мг, 0,35 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 56 мг, 0,32 ммоль).

Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA C18 (250 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (20% в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,4-диметилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (30 мг, 22%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 351,0 (M+H); Rt 0,18 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,87 (brs, 1H), 8,81 (brs, 1H), 8,78-8,74 (m, 2H), 8,02 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,03 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,54 (dd, *J*=8,0, 2,8 Гц, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,83 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

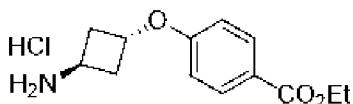
Пример 80. Синтез этил-4-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)бензоата

Стадия 80.1. Синтез этил-4-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)бензоата



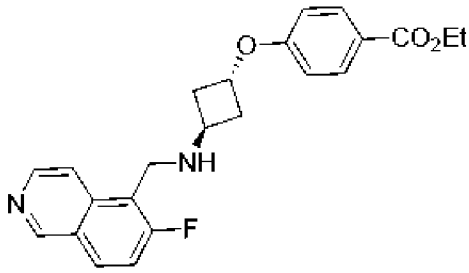
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением трет-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) и этил 4-гидроксибензоата [№ по CAS 120-47-8] (195 г, 1,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-40% EtOAc в гексане) с получением этил-4-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)бензоата (250 мг, 70%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,77 (d, *J*=9,3 Гц, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,34 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Стадия 80.2. Синтез этил-4-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)бензоата, HCl



Раствор этил-4-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)бензоата (250 мг, 0,75 ммоль) и HCl (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакцию концентрировали *in vacuo* и растирали с Et₂O с получением этил-4-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)бензоата, HCl (110 мг, 54%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 236,1 (M+H); Rt 1,28 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,98 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,90 (d, *J*=9,2 Гц, 2H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,34 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 4H), 1,38 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Стадия 80.3. Синтез этил-4-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)бензоата

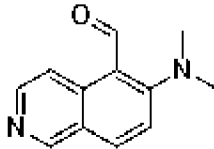


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением этил-4-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)бензоата, HCl (80 мг, 0,30 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 46 мг, 0,27 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA C18 (250 мм x 21,0 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле) с получением

этил-4-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)бензоата (30 мг, 24%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 395,1 (M+H); Rt 1,32 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,18 (dd, *J*=9,2, 5,6 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, *J*=7,2, 2,0 Гц, 2H), 7,54 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,86 (dd, *J*=7,2, 2,0 Гц, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,33 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 4,22 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,39 (dd, *J*=6,4, 5,6 Гц, 4H), 1,38 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 81. Синтез 5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-*N*, *N*-диметилизохинолин-6-амин, HCl

Стадия 81.1. Синтез 6-(диметиламино)изохинолин-5-карбальдегида

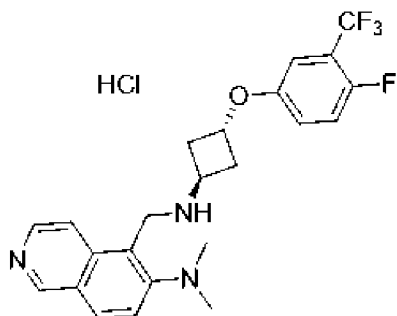


К раствору 6-фторизохинолина [№ по CAS 1075-11-2] (0,5 г, 3,40 ммоль) в безводном THF (10 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (4,25 мл, 8,49 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч. в атмосфере N₂. Затем безводный DMF (0,78 мл, 10,19 ммоль) добавляли по каплям при -78°C, перемешивали в течение 30 мин. и температуру медленно повышали до 0°C в течение периода времени, составляющего 1 ч., при перемешивании. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) для элюирования 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (бледно-коричневое твердое вещество, 30 мг, 5%), затем 6-(диметиламино)изохинолин-5-карбальдегида (бледно-коричневая смолистая жидкость, 70 мг, 10%). Пик 1: 6-фторизохинолин-5-карбальдегид: MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 175,8 (M+H); Rt 0,84 мин. Пик 2: 6-(диметиламино)изохинолин-5-карбальдегид: MS (ESI+)

[Способ 6A]: масса/заряд 200,9 (M+H); Rt 0,44 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,30 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,76 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,24 (s, 6H).

Стадия 81.2. Синтез

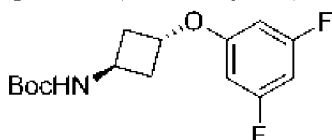
5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-*N*, *N*-диметилизохинолин-6-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 80 мг, 0,28 ммоль) и 6-(диметиламино)изохинолин-5-карбальдегида (50 мг, 0,25 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH_4OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , фильтровали и высушивали с получением 5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-*N*, *N*-диметилизохинолин-6-амин, HCl (20 мг, 15%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 434,4 (M+H); Rt 1,31 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 8,51 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H).

Пример 82. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

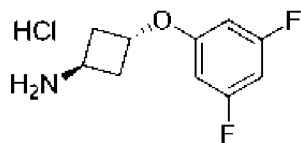
Стадия 82.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (150 мг, 0,80 ммоль) и 3,5-дифторфенола [№ по CAS 2713-34-0] (100 мг, 0,80 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)циклобутил)карбамата (120 мг, 50%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ

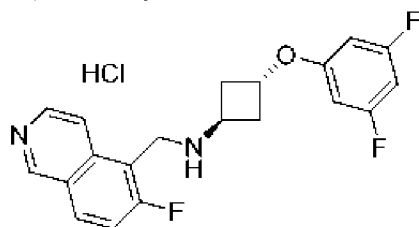
6,42-6,38 (m, 1H), 6,28 (dd, $J=9,0$, 2,4 Гц, 2H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 82.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)циклобутил)карбамат (120 мг, 0,40 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (90 мг, 84%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (brs, 3H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,59 (dd, $J=9,3$, 2,4 Гц, 2H), 5,01-4,96 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 2H).

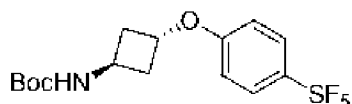
Стадия 82.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 0,29 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 46 мг, 0,26 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE C18 (150 мм X 19 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном и затем лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-дифторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (7 мг, 6%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 359,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,80-8,78 (m, 1H), 8,76-8,72 (m, 2H), 8,01 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,52-6,49 (m, 2H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,83 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H).

Пример 83. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl

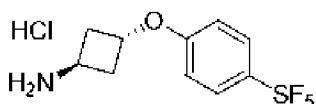
Стадия 83.1. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной

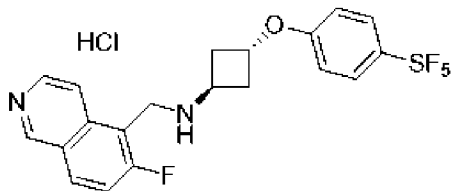
на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (120 мг, 0,64 ммоль) и 4-(пентафторсульфанил)фенола [№ по CAS 774-94-7] (150 мг, 0,68 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутил)карбамата в виде желтовато-смолистого масла (150 мг, 67%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,77 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 83.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутил)карбамат (150 мг, 0,39 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (110 мг, 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (brs, 3H), 7,84 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 5,08-5,03 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H).

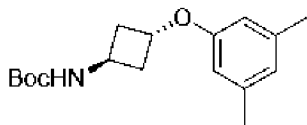
Стадия 83.3. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 0,21 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 32 мг, 0,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI-NX (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH_4OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном и затем лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (30 мг, 28%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 449,1 (M+H); R_t 1,34 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,78 (s, 1H), 8,77 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,73-8,66 (m, 2H), 7,97 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,82 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,33-4,25 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 2H).

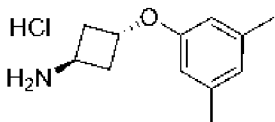
Пример 84. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 84.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)циклобутил)карбамата



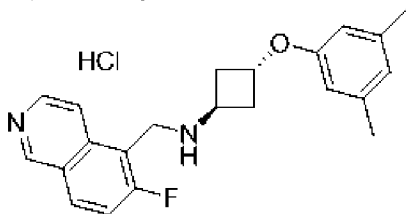
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (150 мг, 0,80 ммоль) и 3,5-диметилфенола [№ по CAS 108-68-9] (108 мг, 0,88 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)циклобутил)карбамата (140 мг, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,59 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 84.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)циклобутан-1-амин, HCl



В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)циклобутил)карбамат (140 мг, 0,48 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (72 мг, 66%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (brs, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,24 (s, 6H).

Стадия 84.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

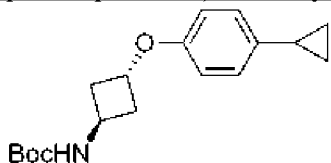


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-диметилфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (75 мг, 0,31 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 49 мг, 0,28 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA C18 (250 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3,5-

диметилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (25 мг, 23%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 351,1 (M+H); Rt 0,21 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,74 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,79-8,75 (m, 1H), 8,59 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,95 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,81 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,27 (s, 6H).

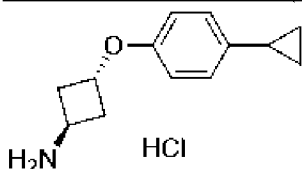
Пример 85. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 85.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)циклобутил)карбамата



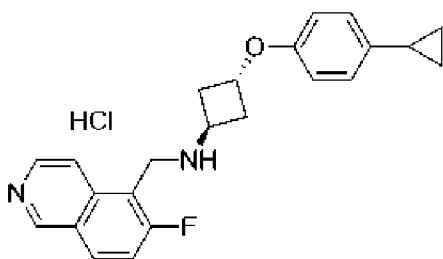
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (300 мг, 1,60 ммоль), 4-циклопропилфенола [№ по CAS 10292-61-2] (200 мг, 1,49 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)циклобутил)карбамата (80 мг, 17%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,97 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 6,67 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,90-0,86 (m, 2H), 0,61-0,58 (m, 2H).

Стадия 85.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)циклобутан-1-амин



В круглодонную колбу загружали *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)циклобутил)карбамат (80 мг, 0,34 ммоль) и раствор HCl (4 M в 1,4-диоксане) (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (60 мг, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (brs, 3H), 6,99 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,68 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 1H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,57-0,55 (m, 2H).

Стадия 85.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

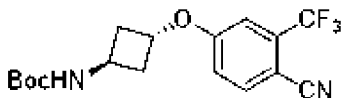


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (60 мг, 0,25 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 39 мг, 0,22 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI-NX (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали и затем лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-циклопропилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (12 мг, 15%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 363,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (brs, 1H), 8,77-8,74 (m, 3H), 8,01 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,01 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,72 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,60-0,56 (m, 2H).

Пример 86. Синтез 4-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl

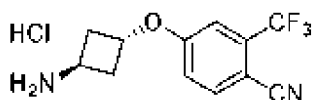
Стадия 86.1. Синтез

трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата



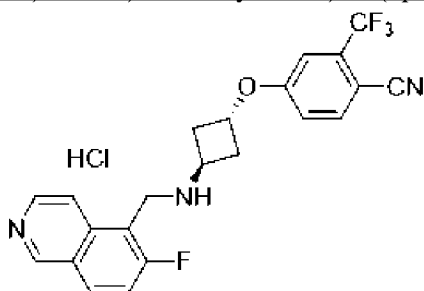
К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) в безводном DMF (2 мл) при 0°С добавляли NaNH (60% в масле) (39 мг, 1,60 ммоль), затем 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил [№ по CAS 194853-86-6] (303 мг, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакцию гасили с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата в виде белого твердого вещества (413 мг, 108%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J*=9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 86.2. Синтез 4-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl [C-07711-069]



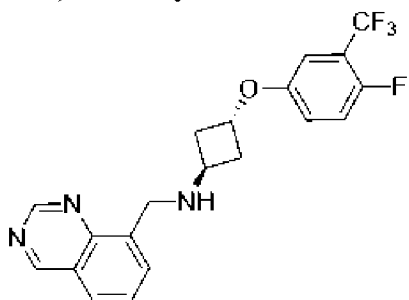
Раствор *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата (413 мг, 1,16 ммоль) и HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 4-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl в виде белого твердого вещества (330 мг, 97%). MS (ESI⁺) [Способ 6А]: масса/заряд 257,1 (M+H); Rt 1,27 мин.

Стадия 86.3. Синтез 4-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением 4-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl (70 мг, 0,24 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 39 мг, 0,22 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: ZORBAX C18 (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 10 mM NH₄OAc в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали с получением 4-((1*r*,3*r*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl (38 мг, 35%). MS (ESI⁺) [Способ 6А]: масса/заряд 416,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,80 (brs, 1H), 8,79 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,75-8,68 (m, 2H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H).

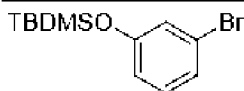
Пример 87. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-(хиназолин-8-илметил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 1.3, 60 мг, 0,21 ммоль) и хиназолин-8-карбальдегида [№ по CAS 1823899-37-1] (39 мг, 0,22 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Gemini-NX (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,01% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (0,5 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((хиназолин-8-илметил)циклобутан-1-амина, HCl (28 мг, 31%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 392,3 (M+H); Rt 1,33 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,54 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,0, 7,2 Гц, 1H), 7,24 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 4H).

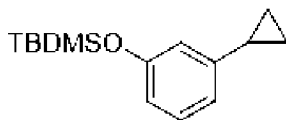
Пример 88. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 88.1. Синтез (3-бромфенокси)(*трет*-бутил)диметилсилана



К перемешиваемому раствору 3-бромфенола [№ по CAS 591-20-8] (1,0 г, 5,82 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при к. т. добавляли имидазол (1,2 г, 17,44 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли TBDMS-Cl (2,0 г, 14,53 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью этилацетата. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением (3-бромфенокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (1,6 г, 96%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,18-7,08 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,21 (s, 6H).

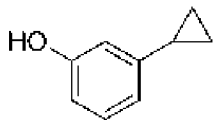
Стадия 88.2. Синтез *трет*-бутил(3-циклопропилфенокси)диметилсилана



Перемешиваемый раствор (3-бромфенокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (1,6 г, 5,59 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,96 г, 11,18 ммоль) и K₃PO₄ (2,4 г, 11,18 ммоль) в толуоле (20 мл) продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(OAc)₂ (120 мг, 0,56 ммоль) и трициклогексилфосфин (156 мг, 0,56 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и слой тщательно промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного

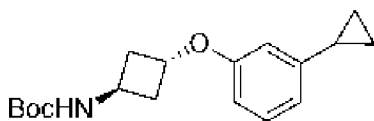
вещества, представляющего собой *трет*-бутил(3-циклопропилфеноксидиметилсилан) (1,2 г, 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,10 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,54 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,20 (s, 6H).

Стадия 88.3. Синтез 3-циклопропилфенола



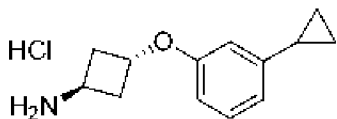
К раствору *трет*-бутил(3-циклопропилфеноксидиметилсилана) (1,2 г, 4,84 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C добавляли по каплям TBAF (1 М в THF) (4,8 мл, 4,84 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением 3-циклопропилфенола (0,6 г, 92%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,01 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,55-6,47 (m, 2H), 6,47-6,46 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,64-0,58 (m, 2H).

Стадия 88.4. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфеноксидициклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (500 мг, 2,67 ммоль), 3-циклопропилфенола (360 мг, 2,67 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-35% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфеноксидициклобутил)карбамата (200 мг, 25%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,02-6,99 (m, 1H), 6,54-6,47 (m, 3H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,83-1,77 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H).

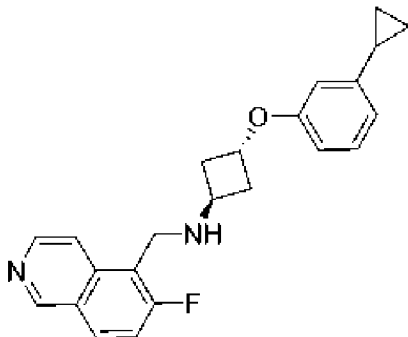
Стадия 88.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфеноксидициклобутан-1-амин, HCl



Раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфеноксидициклобутил)карбамата (200 мг, 0,66 ммоль) и HCl (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфеноксидициклобутан-1-амин, HCl (70 мг, 44%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-

d_6) δ 8,32 (brs, 3H), 7,14 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H), 0,94-0,91 (m, 2H), 0,66-0,63 (m, 2H).

Стадия 88.6. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

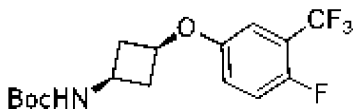


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфенокси)циклобутан-1-амина, HCl (60 мг, 0,25 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 40 мг, 0,23 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-циклопропилфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (30 мг, 33%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 363,2 (M+H); Rt 1,30 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,87 (s, 1H), 8,79-8,74 (m, 3H), 8,02 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,60-6,57 (m, 1H), 6,55-6,54 (m, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,83 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 1H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,67-0,63 (m, 2H).

Пример 89. Синтез (6-фтор-5-(((1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl

Стадия 89.1. Синтез

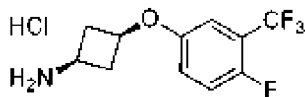
трет-бутил-(((1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.2, с применением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбамата [№ по CAS 389890-42-0] (0,5 г, 2,67 ммоль) и 4-фтор-3-(трифторметил)фенола [№ по CAS 61721-07-1] (0,52 г, 2,94 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(((1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамата в виде бледно-желтой смолистой массы

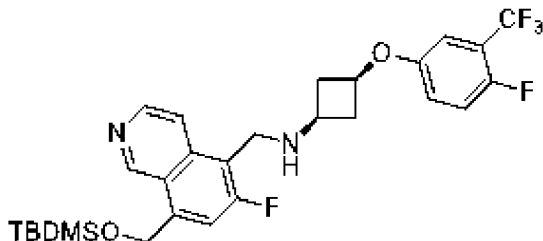
(0,6 г, 64%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 89.2. Синтез (1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl



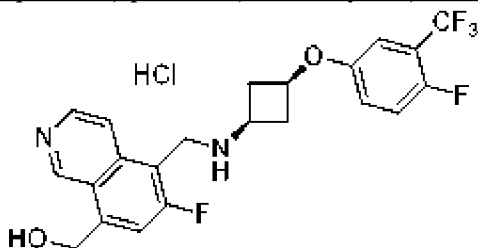
В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)карбамат (0,6 г, 1,72 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с пентаном, образовавшееся твердое вещество фильтровали и высушивали с получением (1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl в виде бледно-желтого твердого вещества (0,45 г, 92%). LCMS [Способ 4А]: масса/заряд 250,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Rt 0,98 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (brs, 3H), 7,46 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H).

Стадия 89.3. Синтез (1*s*,3*s*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (150 мг, 0,53 ммоль) и 8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (150 мг, 0,47 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl_3) с получением (1*s*,3*s*)-*N*-((8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин в виде желтовато-смолистой массы (200 мг, 69%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 553,3 (M+H); Rt 1,42 мин.

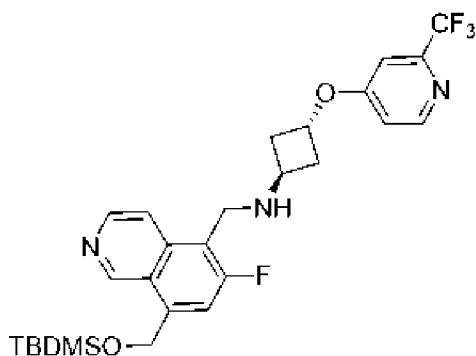
Стадия 89.4. Синтез (6-фтор-5-(((1*s*,3*s*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 8.5. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (4 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч., концентрировали *in vacuo*, растирали с Et₂O-пентаном, собранное твердое вещество высушивали с получением (6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl в виде белого твердого вещества (50 мг, 29%). MS (ESI+) [Способ 4A]: масса/заряд 439,2 (M+H); Rt 1,46 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,95 (s, 1H), 8,84 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,79 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,27 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 5,31 (d, *J*=0,4 Гц, 2H), 4,82 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 4,73-4,68 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H).

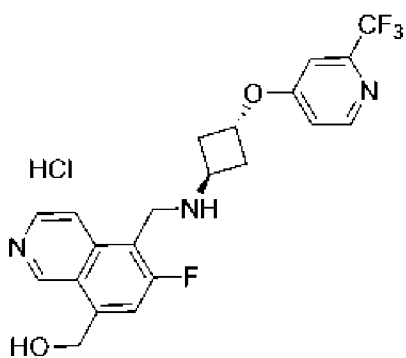
Пример 90. Синтез (6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола

Стадия 90.1. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 16.2, 150 мг, 0,56 ммоль) и 8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 6.8, 140 мг, 0,45 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CHCl₃) с получением (1*r*,3*r*)-N-((8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин (120 мг, 40%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 536,23 (M+H); Rt 1,38 мин.

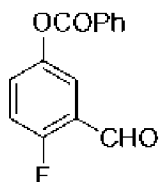
Стадия 90.2. Синтез (6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl



Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 8.5. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% MeOH в CH₂Cl₂) и затем повторно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (0,5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч.; затем концентрировали. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали и высушивали с получением (6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола, HCl (32 мг, 31%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 422,1 (M+H); Rt 1,24 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,98 (s, 1H), 8,88 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,81 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,56 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J*=6,0, 2,8 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H).

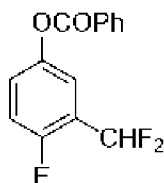
Пример 91. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 91.1. Синтез 4-фтор-3-формилфенилбензоата



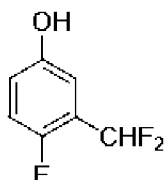
К раствору 2-фтор-5-гидроксибензальдегида [№ по CAS 103438-84-2] (750 мг, 5,35 ммоль), TEA (1,62 г, 16,05 ммоль) и DMAP (65 мг, 0,54 ммоль) в безводном THF (50 мл) при к. т. добавляли PhCOCl (1,0 г, 5,89 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Затем реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали с помощью воды, водного раствора 1 М HCl и насыщенного раствора NH₄CO₃. Органическую часть собирали, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% EtOAc в гексане) с получением 4-фтор-3-формилфенилбензоата (1,0 г, 77%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,72 (dd, *J*=6,0, 3,0 Гц, 1H), 7,67 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,53 (t, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,26 (t, *J*=7,8 Гц, 1H).

Стадия 91.2. Синтез 3-(дифторметил)-4-фторфенилбензоата



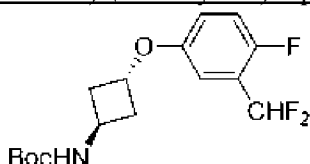
К раствору 4-фтор-3-формилфенилбензоата (400 мг, 1,63 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (50 мл) при 0°C добавляли DAST (530 мг, 3,27 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Затем реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-5% EtOAc в гексане) с получением 3-(дифторметил)-4-фторфенилбензоата (300 мг, 69%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 265,0 (М-Н); Rt 1,61 мин. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,21 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J=54,6$ Гц, 1H).

Стадия 91.3. Синтез 3-(дифторметил)-4-фторфенола



К раствору 3-(дифторметил)-4-фторфенилбензоата (300 мг, 1,12 ммоль) в THF-MeOH (12 мл, 5:1 об./об.) при к. т. добавляли 3 н. раствор NaOH (1,12 мл, 3,36 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, остаток разбавляли с помощью воды, и подкисляли с помощью 2 н. раствора HCl, и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 3-(дифторметил)-4-фторфенол (150 мг, 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04-6,99 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,83 (t, $J=55,6$ Гц, 1H).

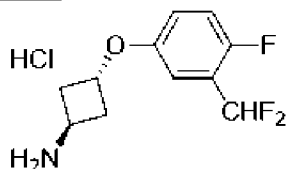
Стадия 91.4. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (172 мг, 0,92 ммоль) в THF (0,5 М) при к. т. добавляли 3-(дифторметил)-4-фторфенол (150 мг, 0,92 ммоль), PPh_3 (1,5 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $50-60^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную

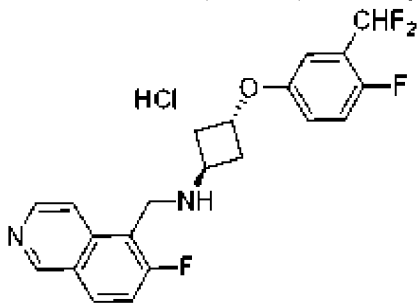
органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-8% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (100 мг, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,03 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,85 (t, $J=55,2$ Гц, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 91.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl



К раствору *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)циклобутил)карбамата (100 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), 4 М раствор HCl (в 1,4-диоксане) (0,75 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (80 мг, 100%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 232,1 (M+H); Rt 1,27 мин. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,18 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,96 (t, $J=55,6$ Гц, 1H), 4,98-4,92 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 4H).

Стадия 91.6. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)циклобутан-1-амин, HCl (80 мг, 0,30 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 53 мг, 0,30 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA (250 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO_2H в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали, остаток растирали с Et_2O , твердое вещество собирали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (40 мг, 33%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 391,0 (M+H); Rt 0,18 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)

δ 9,82 (s, 1H), 8,78-8,72 (m, 3H), 7,99 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,18 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,95 (t, $J=54,8$ Гц, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,82 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H).

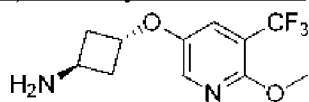
Пример 92. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 92.1. Синтез трет-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



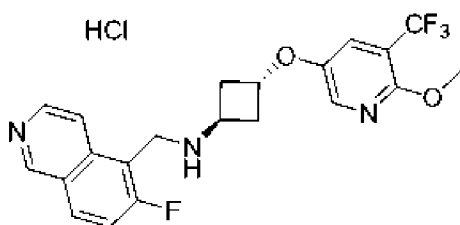
Герметичную пробирку загружали 2-хлор-5-йод-3-(трифторметил)пиридином [№ по CAS 887707-25-7] (1,0 г, 3,25 ммоль), *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)карбаматом (0,91 г, 4,88 ммоль), Cs₂CO₃ (1,58 г, 4,88 ммоль) и толуолом (15 мл) и продували с помощью N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли CuI (31 мг, 0,16 ммоль) и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин, продували с помощью N₂, герметичную пробирку закрывали и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и слой промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата в виде белой жидкости (0,2 г, 17%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 366,8 (M+H); Rt 1,63 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 92.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (80 мг, 0,22 ммоль) в безводном MeOH (5 мл) добавляли NaOMe (59 мг, 1,09 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Затем остаток разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора и высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением (1*r*,3*r*)-3-((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин (50 мг, 88%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 263,1 (M+H); Rt 1,33 мин.

Стадия 92.3. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl

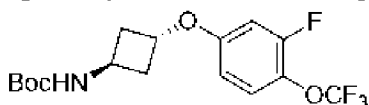


К раствору (1*r*,3*r*)-3-(((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина (50 мг, 0,19 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 30 мг, 0,17 ммоль) добавляли каталитический AcOH и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли NaBH₄ (14 мг, 0,38 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: LUNA (250 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,1% HCO₂H в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (0,5 мл), перемешивали в течение 1 ч. и затем концентрировали. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (16 мг, 19%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 422,2 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,78 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,78 (dd, *J*=9,2, 5,2 Гц, 1H), 8,03 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,57 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,85 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H).

Пример 93. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-*N*-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 93.1. Синтез

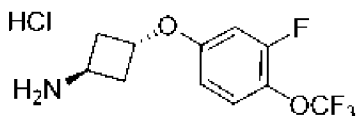
трет-бутил-(((1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-(((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (100 мг, 0,53 ммоль) в THF (0,5 M) при к. т. добавляли 3-фтор-4-(трифторметокси)фенол [№ по CAS 177596-38-2] (100 мг, 0,53 ммоль), PPh₃ (1,5 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-(((1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамата (100 мг, 51%). ¹H ЯМР (300

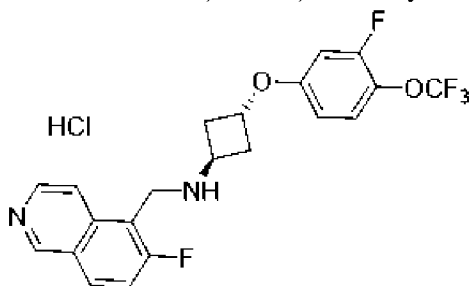
МГц, CDCl₃) δ 7,15 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, *J*=11,1, 3,0 Гц, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 93.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl



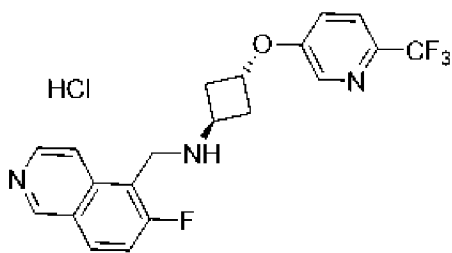
В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)циклобутил)карбамат (100 мг, 0,27 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 85%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 265,9 (M+H); Rt 1,35 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (brs, 3H), 7,51 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,00 (dd, *J*=12,0, 3,0 Гц, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,64-2,44 (m, 4H).

Стадия 93.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина, HCl (70 мг, 0,23 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 36 мг, 0,21 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: WATERS X BRIDGE (150 мм x 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (8 мг, 8%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 425,1 (M+H); Rt 1,36 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ 9,58 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,56 (dd, *J*=9,6, 5,4 Гц, 1H), 8,39 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,83 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,35 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,84 (dd, *J*=12,0, 2,4 Гц, 1H), 6,72 (dq, *J*=9,0, 1,2 Гц, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H).

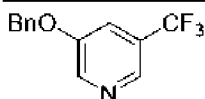
Пример 94. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 2.2, 300 мг, 1,12 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 230 мг, 1,31 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI-NX (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали и затем лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (180 мг, 17%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 392,2 (M+H); Rt 1,27 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (s, 1H), 8,83-8,75 (m, 3H), 8,33 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,03 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, *J*=9,2, 2,8 Гц, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,84 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H).

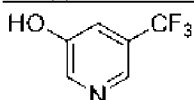
Пример 95. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 95.1. Синтез 3-(бензилокси)-5-(трифторметил)пиридина



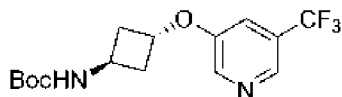
Перемешиваемый раствор бензилового спирта (2,0 г, 18,49 ммоль) и 3-хлор-5-(трифторметил)пиридина [№ по CAS 85148-26-1] (3,69 г, 20,34 ммоль) в DMF (40 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли порциями NaNH (60% в минеральном масле) (0,96 г, 24,04 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью воды, затем с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 3-(бензилокси)-5-(трифторметил)пиридина (1,3 г, 28%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 254,2 (M+H); Rt 2,56 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,59-8,51 (m, 1H), 7,46-7,28 (m, 7H), 4,53 (s, 2H).

Стадия 95.2. Синтез 5-(трифторметил)пиридин-3-ола



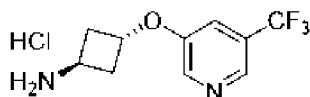
К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)-5-(трифторметил)пиридина (900 мг, 3,55 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли Pd/C (10% вес./вес.) (150 мг) в атмосфере N₂. Колбу подсоединяли к баллону с H₂ и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой тщательно промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 5-(трифторметил)пиридин-3-ол (400 мг, 69%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 163,9 (M+H); Rt 1,37 мин.

Стадия 95.3. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата



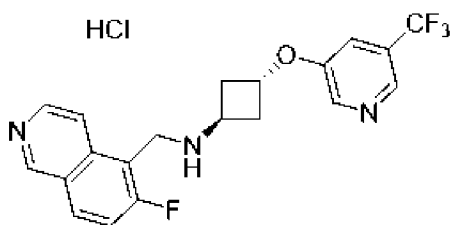
К раствору *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (300 мг, 1,60 ммоль) в THF (0,5 М) при к. т. добавляли 5-(трифторметил)пиридин-3-ол (261 мг, 1,60 ммоль), PPh₃ (1,5 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамата (300 мг, 56%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 332,9 (M+H); Rt 1,57 мин.

Стадия 95.4. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)карбамат (100 мг, 0,30 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (5 мл) и раствор перемешивали к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с *n*-пентаном, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl (80 мг, 99%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 232,9 (M+H); Rt 1,22 мин.

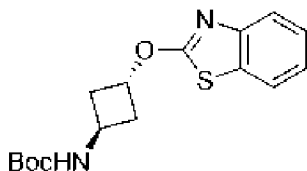
Стадия 95.5. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (80 мг, 0,3 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 47 мг, 0,27 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC - ACUTUS - TRIART C18 (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Раствор концентрировали, остаток растирали с *n*-пентаном, твердое вещество собирали, высушивали и лиофилизировали с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина, HCl (40 мг, 31%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 392,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ 9,93 (s, 1H), 8,89-8,80 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,07 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,36 (p, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 2H).

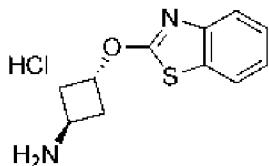
Пример 96. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl

Стадия 96.1. Синтез *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)циклобутил)карбамата



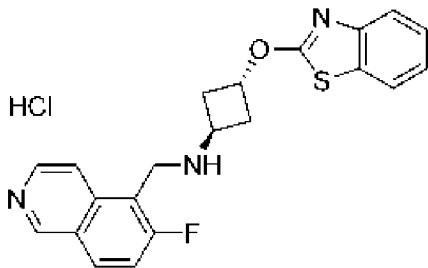
К раствору *tert*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (200 мг, 1,07 ммоль) в THF (0,5 М) при к. т. добавляли бензо[*d*]тиазол-2-ол [№ по CAS 934-34-9] (160 мг, 1,07 ммоль), PPh₃ (1,5 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-25% EtOAc в гексане) с получением *tert*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)циклобутил)карбамата (200 мг, 58%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 321,1 (M+H); Rt 1,61 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (t, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,35 (dt, *J*=6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,51-5,45 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 96.2. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)циклобутан-1-амин, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)циклобутил)карбамат (200 мг, 0,62 ммоль) и раствор HCl (4 М в 1,4-диоксане) (10 мл) и раствор перемешивали к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)циклобутан-1-амин, HCl (130 мг, 81%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 220,9 (M+H); Rt 1,28 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (brs, 3H), 7,90 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,40 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,31 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 4H).

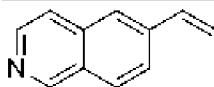
Стадия 96.3. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)-*N*-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)циклобутан-1-амин, HCl (70 мг, 0,27 ммоль) и 6-фторизохиолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 43 мг, 0,25 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: YMC - ACUTUS - TRIART C18 (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (0,5 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали, высушивали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-(бензо[*d*]тиазол-2-илокси)-*N*-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин, HCl (26 мг, 25%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 380,1 (M+H); Rt 1,29 мин. ¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,55 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,55 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,38 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,22 (d, *J*=1,6 Гц, 2H), 3,70-3,64 (m, 1H), 2,53-2,44 (m, 4H).

Пример 97. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((6-этилизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl

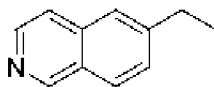
Стадия 97.1. Синтез 6-винилизохиолина



Перемешиваемый раствор 6-бромизохиолина [№ по CAS 34784-05-9] (2,0 г, 9,70

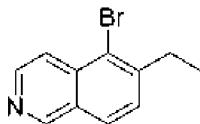
ммоль), трибутил(винил)станнана (3,5 г, 11,01 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,8 г, 0,69 ммоль), дегазировали, реакционный сосуд закрывали и нагревали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 6-винилизохинолина (1,5 г, 99%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 155,8 (M+H); Rt 1,12 мин.

Стадия 97.2. Синтез 6-этилизохинолина



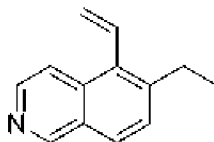
В круглодонную колбу загружали 6-винилизохинолин (500 мг, 3,22 ммоль) и EtOAc (5 мл). Раствор продували с помощью N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли Pd/C (10% вес./вес.) (50 мг), подсоединяли к баллону с H_2 и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 6-этилизохинолин (500 мг, 99%). 1H ЯМР (600 МГц, $CdCl_2$) δ 9,19 (s, 1H), 8,48 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,85 (q, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,34 (t, $J=7,8$ Гц, 3H).

Стадия 97.3. Синтез 5-бром-6-этилизохинолина



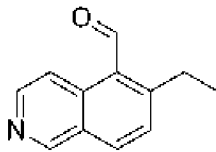
В круглодонную колбу загружали 6-этилизохинолин (460 мг, 2,93 ммоль) и $AlCl_3$ (780 мг, 5,85 ммоль), нагревали до $75^\circ C$. Затем добавляли по каплям Br_2 (0,1 мл, 5,85 ммоль) в течение периода времени, составляющего 10 мин., и полученную смесь перемешивали при $75^\circ C$ в течение 2 ч. Почти черную реакционную смесь выливали в энергично перемешиваемую ледяную воду. Холодную смесь обрабатывали с помощью раствора NH_4OH и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 8 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 5-бром-6-этилизохинолина (180 мг, 26%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 235,9, 237,90 (M+H); Rt 1,48 мин.

Стадия 97.4. Синтез 6-этил-5-винилизохинолина



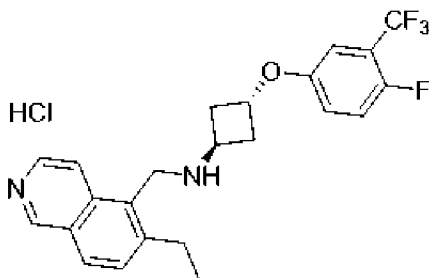
Перемешиваемый раствор 5-бром-6-этилизохинолина (180 мг, 0,76 ммоль), трифтор(винил)бората калия (204 мг, 1,52 ммоль) и ТЕА (0,21 мл, 1,52 ммоль) в IPA (5 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (100 мг, 0,13 ммоль), дегазировали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и слой тщательно промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 6-этил-5-винилизохинолина (120 мг, 86%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 184,0 (M+H); Rt 1,31 мин.

Стадия 97.5. Синтез 6-этилизохинолин-5-карбальдегида



К раствору 6-этил-5-винилизохинолина (120 мг, 0,65 ммоль) в *t*-BuOH - 1,4-диоксане (8 мл, 1:3 об./об.) при к. т. добавляли OsO₄ (5 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем NaIO₄ (700 мг, 3,27 ммоль), растворенный в воде (2 мл), добавляли по каплям при к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-35% EtOAc в гексане) с получением 6-этилизохинолин-5-карбальдегида (120 мг, 59%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 186,0 (M+H); Rt 1,24 мин.

Стадия 97.6. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((6-этилизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl

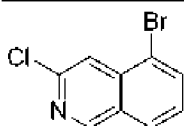


Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 100 мг, 0,35 ммоль) и 6-этилизохинолин-5-карбальдегида (58 мг, 0,32 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI - NX (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (2 мл), перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток растирали с

n-пентаном, твердое вещество собирали и высушивали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-*N*-((6-этилизохиолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (70 мг, 44%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 419,2 (M+H); Rt 1,34 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,77 (dd, *J*=17,4, 6,4 Гц, 2H), 8,61 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,32 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,20 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 1,43 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

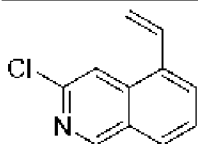
Пример 98. Синтез (1*r*,3*r*)-*N*-((3-хлоризохиолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 98.1. Синтез 5-бром-3-хлоризохиолина



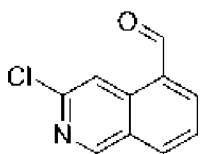
Перемешиваемый раствор 3-хлоризохиолина [№ по CAS 19493-45-9] (1,0 г, 6,11 ммоль) в H₂SO₄ (10,0 мл) охлаждали до 0°C. Затем добавляли порциями NBS (1,6 г, 9,17 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, повышали основность с помощью водного раствора NH₄OH и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-10% EtOAc в гексане) с получением 5-бром-3-хлоризохиолина (1,0 г, 67%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 244,0 (M+H); Rt 1,88 мин.

Стадия 98.2. Синтез 3-хлор-5-винилизохиолина



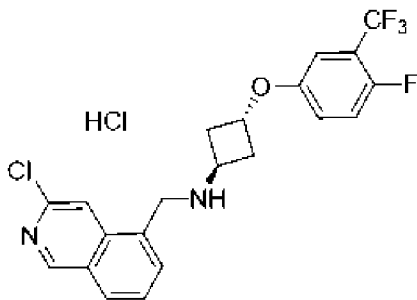
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 97.4. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 3-хлор-5-винилизохиолина (233 мг, 60%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 190,0 (M+H); Rt 1,83 мин.

Стадия 98.3. Синтез 3-хлоризохиолин-5-карбальдегида



К раствору 3-хлор-5-винилизохинолина (233 мг, 1,23 ммоль) в *t*-BuOH - 1,4-диоксане (8 мл, 3:5 об./об.) при к. т. добавляли OsO₄ (10 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем при к. т. добавляли по каплям NaIO₄ (1,3 г, 6,14 ммоль), растворенный в воде (3 мл), и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением 3-хлоризохинолин-5-карбальдегида (97 мг, 41%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 191,8 (M+H); Rt 1,46 мин.

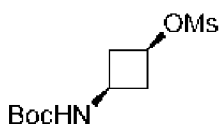
Стадия 98.4. Синтез (1*r*,3*r*)-N-((3-хлоризохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 1.4, с применением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (стадия 1.3, 80 мг, 0,28 ммоль) и 3-хлоризохинолин-5-карбальдегида (42 мг, 0,25 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: KINETEX EVO C18 (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). К выделенному продукту добавляли раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (0,5 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем раствор концентрировали, остаток растирали с Et₂O, твердое вещество собирали, высушивали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-N-((3-хлоризохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин, HCl (37 мг, 29%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 424,8 (M+H); Rt 1,36 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=21,4 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,79 (dd, *J*=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,70-2,63 (m, 2H).

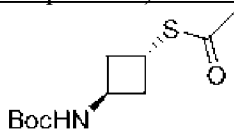
Пример 99. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амин, HCl

Стадия 99.1. Синтез (1*s*,3*s*)-3-((мет-бутоксикарбонил)амино)циклобутилметансульфоната



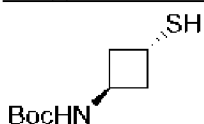
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата (1,0 г, 5,34 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при к. т. добавляли по каплям TEA (2,2 мл, 16,02 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -10°C, затем добавляли по каплям MsCl (0,54 мл, 6,94 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и трижды экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой (1*s*,3*s*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутилметансульфонат (1,4 г, 99%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,73-4,69 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 99.2. Синтез *S*-((1*r*,3*r*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)этантаноата



Герметичную пробирку загружали (1*s*,3*s*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутилметансульфонатом (700 мг, 2,64 ммоль) и DMF (15 мл). Затем добавляли этантаноат калия (603 мг, 5,28 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью аргона. Сосуд закрывали и перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *S*-((1*r*,3*r*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)этантаноата (470 мг, 73%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,78 (brs, 1H), 4,31 (brs, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

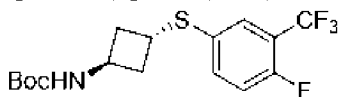
Стадия 99.3. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-меркаптоциклобутил)карбамата



К перемешиваемому раствору *S*-((1*r*,3*r*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)этантаноата (470 мг, 1,92 ммоль) в THF - MeOH (9 мл, 2:2 об./об.) добавляли 1 н. раствор NaOH (11,5 мл, 11,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин., затем разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с

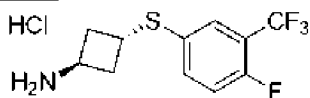
помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-меркаптоциклобутил)карбамат (350 мг, 90%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,70 (brs, 1H), 4,43 (brs, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 99.4. Синтез *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)циклобутил)карбамата



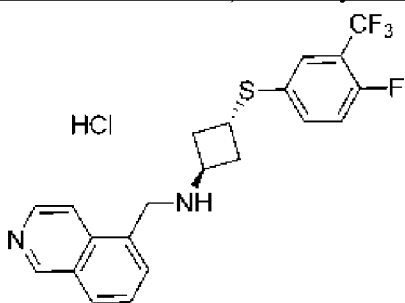
Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-меркаптоциклобутил)карбамата (330 мг, 1,62 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-(трифторметил)бензола [№ по CAS 393-37-3] (0,3 мл, 2,44 ммоль) и DIPEA (0,6 мл, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане дегазировали с помощью аргона. Затем добавляли Xantphos (94 мг, 0,16 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 мг, 0,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 18 ч. в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)циклобутил)карбамата (750 мг, 120%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,43 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,12 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,76 (brs, 1H), 4,42 (brs, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 99.5. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)циклобутан-1-амин, HCl



В круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-((1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)циклобутил)карбамат (710 мг, 1,94 ммоль) и раствор HCl (20% в 1,4-диоксане) (10 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)циклобутан-1-амин, HCl (410 мг, 80%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 266,0 (M+H); Rt 1,31 мин.

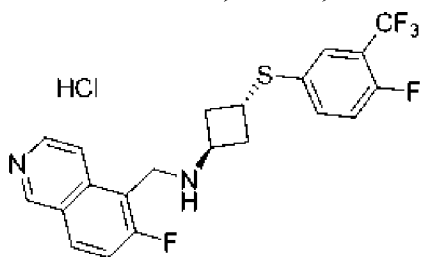
Стадия 99.6. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амин, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)циклобутан-

1-амина, HCl (80 мг, 0,27 ммоль) и изохинолин-5-карбальдегида [№ по CAS 80278-67-7] (38 мг, 0,24 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI-NX (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (20% в 1,4-диоксане), затем концентрировали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-*N*-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина, HCl (45 мг, 38%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 406,8 (M+H); Rt 0,22 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,86 (s, 1H), 8,75-8,72 (m, 2H), 8,61 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,41 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,12 (dd, *J*=8,0, 7,2 Гц, 1H), 7,35-7,61 (m, 2H), 7,36 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H).

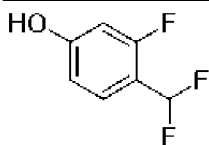
Пример 100. Синтез (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно процедуре, описанной на стадии 25.6, с применением (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)циклобутан-1-амина, HCl (стадия 99.5, 80 мг, 0,27 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 42 мг, 0,24 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: GEMINI-NX (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле). Выделенный продукт перемешивали с раствором HCl (20% в 1,4-диоксане), затем концентрировали и высушивали с получением (1*r*,3*r*)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина, HCl (16 мг, 14%). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 425,2 (M+H); Rt 0,29 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,89 (s, 1H), 8,82-8,76 (m, 3H), 8,02 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,35 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 2H).

Пример 101. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметил)-3-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина

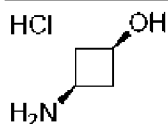
Стадия 101.1 Синтез 4-(дифторметил)-3-фторфенола



К раствору 2-фтор-4-гидроксибензальдегида [№ по CAS 348-27-6] (500 мг, 3,57 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 5 мин. трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (50% в THF) (4,8 мл, 10,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 60 ч. в атмосфере аргона. Реакцию гасили с помощью

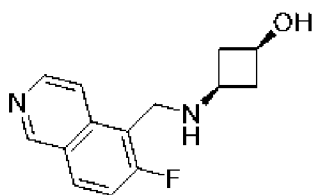
насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали 3 раза с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-7% EtOAc в гексане) с получением 4-(дифторметил)-3-фторфенола (200 мг, 35%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 160,9 (M-H); Rt 1,44 мин.

Стадия 101.2 Синтез (1*s*,3*s*)-3-аминоциклобутан-1-ола, HCl



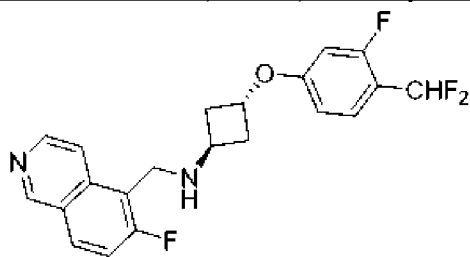
Раствор *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)карбамата [№ по CAS 389890-43-1] (300 мг, 1,60 ммоль) и HCl (20% раствор в 1,4-диоксане) (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с Et_2O , собирали твердое вещество кирпично-красного цвета и высушивали с получением (1*s*,3*s*)-3-аминоциклобутан-1-ола, HCl (160 мг, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (brs, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H).

Стадия 101.3 Синтез (1*s*,3*s*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутан-1-ола



Указанное в заголовке соединение синтезировали с применением (1*s*,3*s*)-3-аминоциклобутан-1-ола, HCl (80 мг, 0,65 ммоль) и 6-фторизохинолин-5-карбальдегида (стадия 3.1, 102 мг, 1,17 ммоль) согласно процедуре, описанной на стадии 1.4. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-8% MeOH в CH_2Cl_2) с получением (1*s*,3*s*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутан-1-ола (70 мг, 44%). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 247,0 (M+H); Rt 0,13 мин.

Стадия 101.4 Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметил)-3-фторфенокси)-N-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутан-1-амина

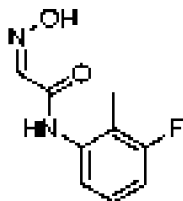


К раствору (1*s*,3*s*)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутан-1-ола (50 мг, 0,31 ммоль) в THF (0,5 M) при к. т. добавляли 4-(дифторметил)-3-фторфенол (70 мг, 0,31 ммоль), PPh_3 (1,5 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (1,5 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при 50-60°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 4 г, элюирование посредством 0-8% MeOH в CH₂Cl₂). Выделенное соединение (90 мг) повторно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBRIDGE (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-(дифторметил)-3-фторфенокси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина (4 мг, 3%). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 391,1 (M+H); Rt 1,31 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 8,13 (d, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,55 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,48 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,88 (t, *J*=55,2 Гц, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,66 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,22 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 3,65-3,59 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 4H).

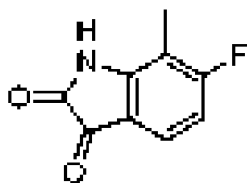
Пример 102. Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((7-фторхиназолин-8-ил)метил)циклобутан-1-амина

Стадия 102.1 Синтез (Z)-*N*-(3-фтор-2-метилфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамида



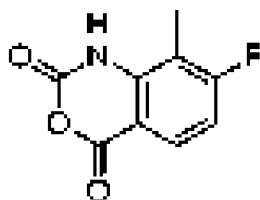
В четырехгорлой колбе RB объемом 1000 мл, оснащенной обратным холодильником, карманом для термометра и впускным отверстием для азота, к кипящему раствору 3-фтор-2-метиланилина [443-86-7] (20 г, 0,160 моль), 1 н. HCl (145 мл) и H₂O (450 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (36 г, 0,52 моль) и безводный Na₂SO₄ (137 г). Добавляли кипящий раствор хлоралгидрата (31,7 г, 0,194 моль) в H₂O. Полученную реакционную смесь кипятили при 80°C в течение 4 ч. и ход реакции контролировали с помощью TLC и LC-MS. После завершения реакционную смесь охлаждали до к. т. и экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением (Z)-*N*-(3-фтор-2-метилфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамида (27,0 г) в виде бело-желтого твердого вещества. MS (ESI-) [Способ 7A]: масса/заряд 195 (M-H); Rt 1,82 мин. ¹H ЯМР ЯМР-400-с (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,26 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,24 (q, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,06 (t, *J*=8,9 Гц, 1H), 2,11 (d, *J*=2,1 Гц, 3H).

Стадия 102.2 Синтез 6-фтор-7-метилиндолин-2,3-диона



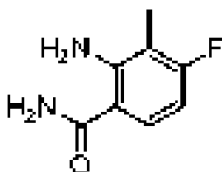
В четырехгорлой колбе RB объемом 500 мл, оснащенной обратным холодильником, карманом для термометра и впускным отверстием для азота, к перемешиваемому раствору конц. H_2SO_4 (140 мл) при 80°C в течение 2 ч. добавляли порциями (Z)-N-(3-фтор-2-метилфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид (27 г, 0,137 моль). После завершения реакцию смесь охлаждали до к. т. и выливали на измельченный лед. Полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрования и высушивали во вращающейся колбе под вакуумом при 50°C с получением 6-фтор-7-метилиндолин-2,3-диона (16,0 г) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI-) [Способ 7A]: масса/заряд 178 (M-H)⁺; Rt 1,81 мин. ^1H ЯМР ЯМР-400-с (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,32 (s, 1H), 7,46 (dd, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=10,3, 8,3 Гц, 1H), 2,12 (d, J=1,8 Гц, 3H).

Стадия 102.3 Синтез 7-фтор-8-метил-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона



В четырехгорлой колбе RB объемом 500 мл, оснащенной обратным холодильником, карманом для термометра и впускным отверстием для азота, к перемешиваемому раствору 6-фтор-7-метилиндолин-2,3-диона (16 г, 0,089 моль) и серной кислоты (0,5 мл) в уксусной кислоте (150 мл) при 70°C в течение 4 ч. добавляли по каплям пероксид водорода (13 мл). Ход реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью воды (100 мл) и экстрагировали реакцию смесь с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-фтор-8-метил-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (16,0 г) в виде черно-коричневого твердого вещества. MS (ESI-) [Способ 7A]: масса/заряд 194 (M-H)⁺; Rt 1,80 мин.

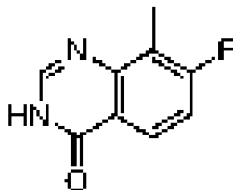
Стадия 102.4 Синтез 2-амино-4-фтор-3-метилбензамида



В одnogорлой колбе RB объемом 250 мл к перемешиваемому раствору 7-фтор-8-метил-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (16 г, 0,082 моль) в воде (70 мл) добавляли аммиак (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч., ход реакции

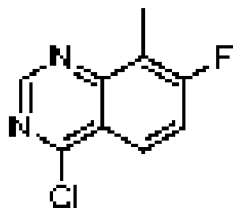
контролировали с помощью TLC. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли с помощью воды (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-амино-4-фтор-3-метилбензамида (7,5 г) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) [Способ 7А]: масса/заряд 169 (M+H)⁺; Rt 1,73 мин. ¹H ЯМР ЯМР-400-с (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,75 (s, 1H), 7,49 (dd, J=8,9, 6,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,33 (t, J=9,0 Гц, 1H), 2,08-1,88 (m, 3H).

Стадия 102.5 Синтез 7-фтор-8-метилхиназолин-4(3H)-она



Моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,85 г, 0,004 моль) добавляли порциями к перемешиваемой смеси 2-амино-4-фтор-3-метилбензамида (7,5 г, 0,045 моль) в триэтилортоформате (26 мл). Полученную реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Ход реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции растворитель выпаривали на роторном испарителе и неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением 0-40% EtOAc в *n*-гексане с получением 7-фтор-8-метилхиназолин-4(3H)-она (5,6 г) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) [Способ 7А]: масса/заряд 179 (M+H); Rt 1,75 мин. ¹H ЯМР ЯМР-400-с (400 МГц, DMSO-*d*₆): 12,36 (s, 1H), 9,17 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,34 (t, J=9,1 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H).

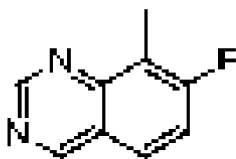
Стадия 102.6 Синтез 4-хлор-7-фтор-8-метилхиназолина



В трехгорлой колбе RB объемом 100 мл, оснащенной карманом для термометра, обратным холодильником, к перемешиваемому раствору 7-фтор-8-метилхиназолин-4(3H)-она (5,5 г, 0,031 моль), POCl₃ (5,7 мл, 0,0061 моль) в толуоле (55 мл) при 0°C добавляли по каплям DIPEA (21 мл, 0,123 моль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью TLC. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали в смесь льда и воды. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением 0-15% EtOAc в *n*-гексане с получением 4-хлор-7-фтор-8-метилхиназолина (2,7 г) в виде грязно-

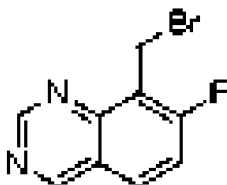
белого твердого вещества. MS (ESI+) [Способ 7А]: масса/заряд 196,6 (M)⁺; Rt 2,18 мин. ¹H ЯМР ЯМР-400-с (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,22 (s, 1H), 8,02 (t, J=8,8, 6,3 Гц, 1H), 7,36 (t, J=9,1 Гц, 1H), 2,42 (s, J=2,4 Гц, 3H).

Стадия 102.7 Синтез 7-фтор-8-метилхиназолина



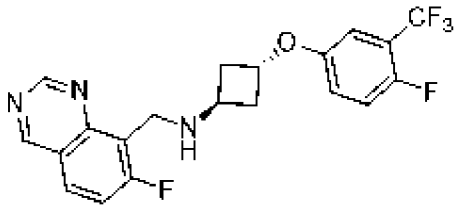
В герметичной пробирке объемом 30 мл к перемешиваемому раствору 4-хлор-7-фтор-8-метилхиназолина (1,6 г, 0,0081 моль) в THF (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,19 г, 0,00026 моль) и TMEDA (2,1 мл, 0,0138 моль), и дегазировали, и помещали в атмосферу аргона. Затем добавляли борогидрид натрия (0,52 г, 0,0138 моль) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакционную смесь разбавляли с помощью воды (70 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением 0-20% EtOAc в *n*-гексане с получением 7-фтор-8-метилхиназолина (0,80 г) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI+) [Способ 7А]: масса/заряд 163,2 (M+H); Rt 1,85 мин. ¹H ЯМР ЯМР-400-с (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,59 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,12 (dd, J=9,0, 6,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J=9,3 Гц, 1H), 2,58 (d, J=2,4 Гц, 3H).

Стадия 102.8 Синтез 8-(бромметил)-7-фторхиназолина



В трехгорлой колбе RB объемом 25 мл, оснащенной обратным холодильником, карманом для термометра и впускным отверстием для азота, к перемешиваемому раствору 7-фтор-8-метилхиназолина (0,5 г, 0,0030 моль) в CCl₄ (6 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (0,82 г, 0,0046 моль) и бензоилпероксид (0,074 г, 0,0003 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 76°C в течение 4 ч. Ход реакции контролировали с помощью TLC. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью CCl₄ (30 мл). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали на роторном испарителе с получением 8-(бромметил)-7-фторхиназолина (0,67 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI+) [Способ 7В]: масса/заряд 241 (M+2H)⁺; Rt 1,57 мин.

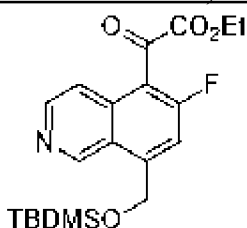
Стадия 102.9 Синтез (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-*N*-((7-фторхиназолин-8-ил)метил)циклобутан-1-амина



К (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амину, HCl соли (0,252 г, 0,883 ммоль) добавляли диоксан (6 мл) и DMF (1 мл) и 5 экв. TEA. Смесь перемешивали, и затем ее подвергали воздействию ультразвука в течение 5 минут, и затем ее концентрировали до прозрачного раствора (оставался DMF). Затем добавляли диоксан (6 мл) и TEA (0,308 мл, 2,208 ммоль). Затем добавляли 8-(бромметил)-7-фторхиназолин (0,212 г, 0,883 ммоль) в диоксане (3,00 мл) и мутную реакцию светло-желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли еще 1 мл DMF и 2,5 экв. TEA и продолжали перемешивание. Еще через 30 минут реакцию разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды и экстрагировали. Эти действия проводили 3 раза. Объединенные органические слои промывали с помощью воды (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH:DCM) с получением масла, которое затем очищали посредством основной HPLC (50-70% ацетонитрил (ACN/H₂O+5 mM NH₄OH) при 30 мл/мин.) Колонка: XBridge C18 OBD 19×150 мм) с получением полутвердого вещества, которое растворяли в диоксане и обрабатывали с помощью 4 н. HCl в диоксане (0,5 мл) при 0°C, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь белого цвета концентрировали, растворяли в смеси ACN:вода 4:1 и помещали в лиофилизатор с получением (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((7-фторхиназолин-8-ил)метил)циклобутан-1-амин в виде соли HCl (0,030 г, 7,24%). MS (ESI+) [Способ 7C]: масса/заряд 410,3 (M+H); Rt 1,52 мин. ¹H ЯМР (ЯМР-400-б) (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,73 (s, 1H), 9,67 (d, J=6,0 Гц, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,44 (dd, J=9,1, 6,0 Гц, 1H), 7,86 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,19 (dt, J=9,1, 3,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=5,8, 3,1 Гц, 1H), 5,06 (tt, J=7,2, 3,7 Гц, 1H), 4,67-4,55 (m, 2H), 4,01 (tt, J=8,2, 5,7 Гц, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H).

Пример 103. Синтез N-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-5-ил)ацетамида

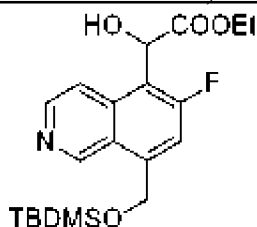
Стадия 103.1 Синтез этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-оксоацетата



К перемешиваемому раствору 8-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-

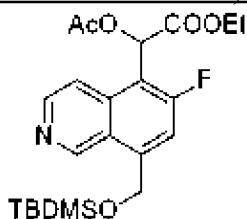
фторизохинолина (стадия 6.7, 6,0 г, 20,58 ммоль) в сухом THF (90 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (2 М в THF) (20,5 мл, 41,17 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч. в атмосфере N_2 . Затем при -78°C добавляли по каплям диэтилоксалат (8,3 мл, 61,76 ммоль), растворенный в сухом THF (30 мл), и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-15% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-оксоацетата (6,0 г). MS (ESI+) [Способ 5A]: масса/заряд 390,1 (M-H); Rt 1,73 мин.

Стадия 103.2 Синтез этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-гидроксиацетата



К раствору этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-оксоацетата (1,8 г, 4,59 ммоль) в EtOH - AcOH - H_2O (45 мл, 40:1:4 об./об./об.) при к. т. добавляли NaCNBH_3 (0,35 г, 5,52 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-гидроксиацетата (1,4 г). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 394,2 (M+H); Rt 1,72 мин.

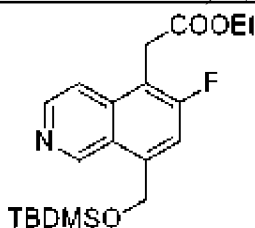
Стадия 103.3 Синтез этил-2-ацетокси-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата



К раствору этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-2-гидроксиацетата (2,5 г, 6,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при к. т. добавляли TEA (4,4 мл, 31,76 ммоль) и DMAP (100 мг). Затем при 0°C добавляли по каплям Ac_2O (1,2 мл,

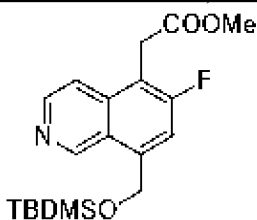
12,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 24 г, элюирование посредством 0-20% EtOAc в гексане) с получением этил-2-ацетокси-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата (2,6 г). MS (ESI+) [Способ 1A]: масса/заряд 436,2 (M+H); Rt 2,02 мин.

Стадия 103.4 Синтез этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата



К раствору этил-2-ацетокси-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата (2,6 г, 5,97 ммоль), НМРА (8,3 мл, 47,75 ммоль) и MeOH (0,23 г, 7,16 ммоль) добавляли по каплям SmI_2 (0,1 М в THF) (179 мл, 17,91 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора K_2CO_3 и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетат (2,6 г). MS (ESI+) [Способ 6A]: масса/заряд 378,4 (M+H); Rt 1,68 мин.

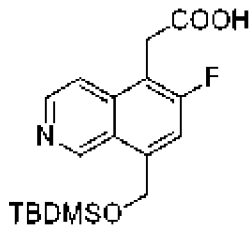
Стадия 103.5 Синтез метил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата



Неочищенное вещество, представляющее собой этил-2-(8-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетат (2,6 г, 5,97 ммоль), растворяли в MeOH (20 мл). Затем добавляли K_2CO_3 (412 мг, 2,94 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка SiliCycle, 12 г, элюирование посредством 0-30% EtOAc в гексане) с получением метил-2-

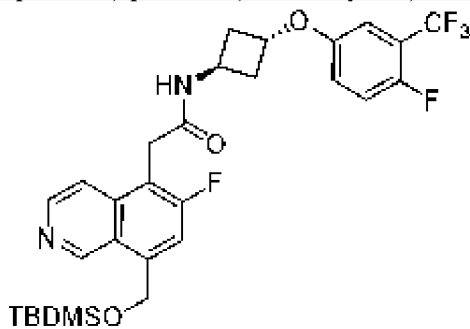
(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата (1,3 г). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 364,1 (M+H); Rt 1,62 мин.

Стадия 103.6 Синтез 2-(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)уксусной кислоты



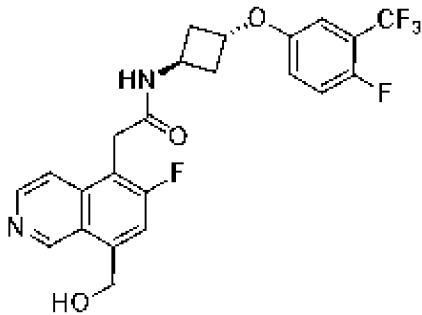
К раствору метил-2-(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)ацетата (1,3 г, 3,58 ммоль) в THF - MeOH - H₂O (20 мл, 7:2:1 об./об./об.) добавляли LiOH·H₂O (0,3 г, 7,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток подкисляли с помощью раствора лимонной кислоты и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и высушивали *in vacuo* с получением 2-(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)уксусной кислоты (1,17 г). MS (ESI+) [Способ 5А]: масса/заряд 350,2 (M+H); Rt 1,40 мин.

Стадия 103.7 Синтез 2-(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-N-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)ацетамида



К перемешиваемому раствору 2-(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)уксусной кислоты (1,17 г, 3,35 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли (1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин (1,14 г, 4,02 ммоль) и НАТУ (1,9 г, 5,02 ммоль). Затем при 0°C добавляли по каплям DIPEA (2,9 мл, 16,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали 3 раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую часть промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного вещества, представляющего собой 2-(8-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-фторизохинолин-5-ил)-N-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)ацетамид (2,0 г). MS (ESI+) [Способ 6А]: масса/заряд 581,3 (M+H); Rt 1,71 мин.

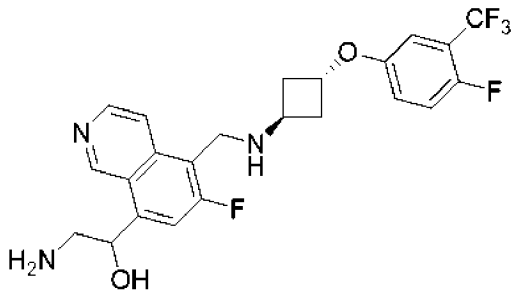
Стадия 103.8 Синтез N-((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-

(6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-5-ил)ацетамида

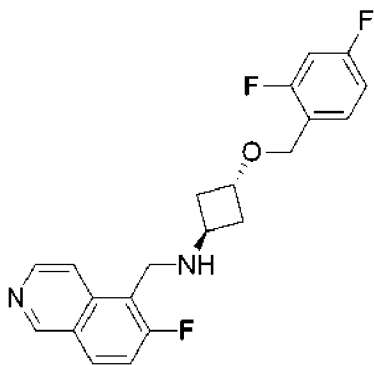
Удаление защитной группы проводили в соответствии со стадией 8.5. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: EPIC C18 (150 мм X 21,2 мм), 5,0 мкм; подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле) с получением *N*-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-5-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (1,0 г, 52%). MS (ESI+) [Способ 1А]: масса/заряд 467,2 (M+H); Rt 0,68 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,94 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 7,22 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,50 (dd, *J*=7,2, 6,4 Гц, 4H).

Следующие соединения получали аналогично примерам, описанным в данном документе.

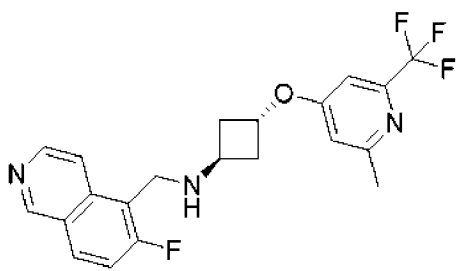
Пример 104. 2-Амино-1-(6-фтор-5-(((1*r*,3*r*)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ол



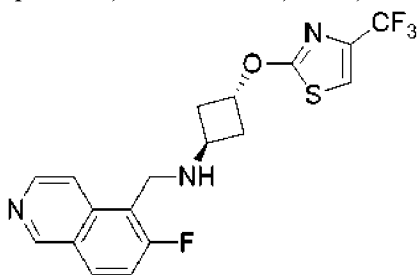
Пример 105. (1*r*,3*r*)-3-((2,4-Дифторбензил)окси)-*N*-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин



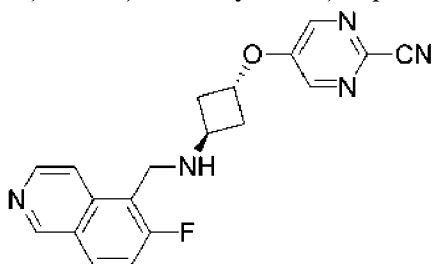
Пример 106. (1*r*,3*r*)-*N*-((6-Фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2-метил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амин



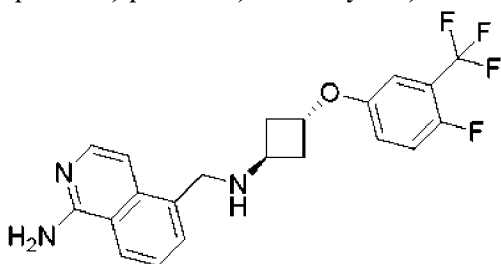
Пример 107. (1r,3r)-N-((6-Фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)окси)циклобутан-1-амин



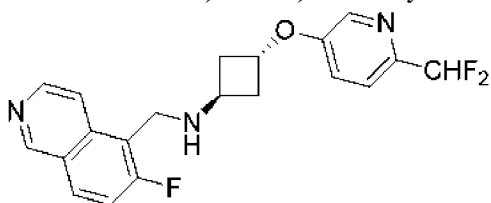
Пример 108. 5-(((1r,3r)-3-(((6-Фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)пиримидин-2-карбонитрил



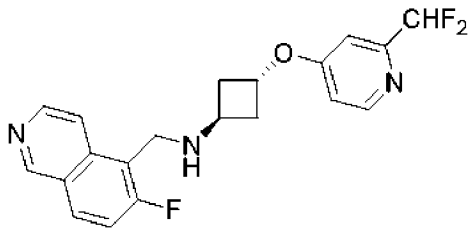
Пример 109. 5-(((1r,3r)-3-(4-Фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-1-амин



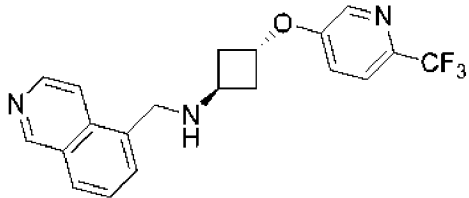
Пример 110. (1r,3r)-3-((6-(Дифторметил)пиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин



Пример 111. (1r,3r)-3-((2-(Дифторметил)пиридин-4-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин



Пример 112. (1r,3r)-N-(Изохинолин-5-илметил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин



Биологические данные

Определение ингибирования TRPV1

Клетки яичника китайского хомячка (CHO), трансфицированные для экспрессии рецептора TrpV1 человека (которые в данном документе называются клетки CHO-huTrpV1), выращивали на питательной смешанной среде F-12 Хэма (HyClone SH30026,01) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen № 26140-079), 1% антибиотика/антимикотика (Invitrogen № 15240-062) и 500 мкг/мл генетицина (ThermoFisher scientific № 1031035). Клетки выращивали в колбах T-75 при условиях инкубации 37°C с 5% CO₂. Клетки пересеивали дважды в неделю при соотношении от 1:10 до 1:20 для поддержания устойчивого роста. Для экспериментов клетки собирали примерно при 80% конфлюэнтности, и высевали на 384-луночные черные планшеты для культур клеток (каталожный № 781091, Greiner Bio-One Inc.) при 15000 клеток на лунку в 20 мкл среды, и выращивали в течение ночи.

Анализ FLIPR Calcium для обнаружения притока кальция в клетки CHO-hu TrpV1

Загрузочный краситель получали в соответствии с инструкциями набора для анализа Calcium 6 (Molecular Probes, № R8190): 10 мл буфера из бутылки В добавляли к 1 флакону бутылки А (адаптированной к комнатной температуре от -20°C) и хорошо перемешивали, затем добавляли 2,5 мМ свежеприготовленного пробенцида и хорошо перемешивали. Добавляли загрузочный краситель в количестве 20 мкл/лунка поверх клеток и инкубировали при 37°C в течение 1 часа 30 мин.

Получение буфера для анализа: 1x HBSS, 2 мМ HEPES, 0,1% BSA с добавлением 2,5 мМ свежеприготовленного пробенцида (Invitrogen, № P36400). Буфер для анализа в количестве 25 мкл/лунка вносили в 384-луночный прозрачный планшет (№ по кат. 782281, Greiner Bio-one) с помощью устройства для распределения буфера (Multidrop ComB1 от Thermo Scientific). Соединения находились в 384-луночном планшете Echo (№ по кат. LPL0200, Labcyte) и начальная концентрация соединений составляла 10 мМ, затем осуществляли серийное разведение от 1 до 3 в 100% DMSO, 8 мкл/лунка). Соединения в количестве 125 нл переносили в 384-луночный планшет, содержащий буфер в количестве

25 мкл/лунка, с помощью пипетирующего манипулятора Echo® 555 (Labcyte), так, чтобы концентрация соединения превышала конечную концентрацию в 5 раз. С целью смешивания планшет медленно встряхивали при 40 об./мин. в течение 10 мин. 10 мкл соединения в 5-кратной концентрации в буфере переносили в планшет для клеток (содержащий 20 мкл клеток и 20 мкл красителя) с применением станции вертикального пипетирования 384ST (Agilent Technologies). Получали шестикратную конечную концентрацию NADA (N-арахидонилдопамин, № по кат. A8848, Sigma) в буфере для анализа и вносили 30 мкл/лунка в 384-луночный прозрачный планшет.

После добавления соединений в течение 10-15 минут в планшет для клеток с загрузочным красителем планшет для клеток и планшет, содержащий NADA, помещали в прибор *FLIPR* (флуоресцентное визуализирующее устройство для считывания планшетов) (Tetra System, Molecular device). Рецептор TRPV1 стимулировали путем нанесения 10 мкл NADA на лунку. Для испытания эффективности соединений на возможный антагонизм применяли 2,5 мкМ NADA при концентрации EC80.

Для определения значений IC₅₀ антагониста (концентрация антагониста, которая ингибирует ответ в отношении NADA на 50%) по меньшей мере 10 концентраций антагониста измеряли в трех повторностях. Ответ в присутствии антагониста рассчитывали в виде процента контрольного ответа к NADA и строили графики зависимости от концентрации антагониста. IC₅₀ оценивали с помощью нелинейного регрессионного анализа по сигмоидально-логистическим кривым с помощью системы HELIOS (PROD 2). Эти значения были усреднены (средние значения и стандартная ошибка среднего значения) для по меньшей мере трех независимых экспериментов. Значения IC₅₀ показаны в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Антагонистический эффект соединений по настоящему изобретению в отношении TRPV1 человека

№ примера	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,0208
2	0,711
3	0,00344
4	0,0268
5	0,259
6	0,00725
7 пик 1	0,00062
7 пик 2	0,0063
7 рацемический	0,0104
8	0,165
9 пик 1	0,00009
9 пик 2	0,0137

9 рацемический	0,00058
10	0,166
11	0,395
12	0,0578
13	0,0637
14	0,00404
15	0,0510
16	0,0310
17	0,130
18	0,00163
19	0,0162
20	0,0872
21 пик 1	0,00442
21 пик 2	0,0113
22	0,436
23	0,232
24	0,906
25	0,100
26	0,108
27	0,0230
28	0,280
29	0,0623
30	0,186
31	0,264
32	0,102
33	0,0154
34	0,0836
35	0,128
36	0,0989
37	0,0813
38	0,0514
39	0,0108
40	0,124
41	0,0900

42	0,173
43	0,528
44	0,0326
45	0,0188
46	0,0402
47	0,0238
48	0,0345
49	0,0163
50	0,0806
51	0,117
52	0,0271
53	0,0769
54	0,0595
55	0,352
56	0,119
57	0,656
58	0,0829
59	0,0758
60	0,320
61	0,194
62	0,336
63	0,0986
64	0,163
65	0,00098
66	1,11
67	0,00377
<i>68-цис</i>	0,333
<i>68-транс</i>	0,0129
69	0,00015
70	0,402
71	0,0316
72	0,0521
73	0,193
74	0,995

75	0,269
76	0,0277
77	0,691
78	0,770
79	0,147
80	0,980
81	0,255
82	0,169
83	0,207
84	0,722
85	0,155
86	0,0693
87	0,321
88	0,0952
89	0,440
90	0,874
91	0,0399
92	0,580
93	0,0826
94	0,193
95	0,323
96	0,747
97	0,280
98	0,418
99	0,362
100	0,0740
101	0,0147
102	0,0603
103	0,00044
104	2,15
105	1,28
106	1,65
107	1,91
108	2,51

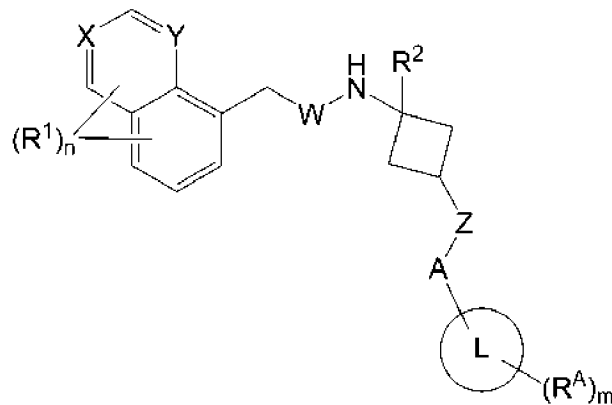
109	1,46
110	1,38
111	1,65
112	2,69

Соединения по настоящему изобретению ингибируют NADA-опосредованную клеточную активность TRPV1 со значением ниже IC_{50} вплоть до субнанолярного уровня. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении заболеваний и/или расстройств, описанных в данном документе, например, заболевания/расстройства, опосредованного TRPV1.

Все публикации и патентные документы, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ были специально и индивидуально указаны как включенные в данный документ посредством ссылки. Настоящее изобретение и его варианты осуществления были подробно описаны. Однако конкретные варианты осуществления какого-либо процесса, процедуры изготовления, композиции веществ, соединений, средств, способов и/или стадий, описываемых в настоящем описании, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Различные модификации, замены и вариации могут быть выполнены в отношении раскрытого материала без отступления от сущности и/или существенных характеристик настоящего изобретения. Соответственно, средний специалист в данной области техники легко поймет при ознакомлении с настоящим изобретением, что более поздние модификации, замены и/или вариации, выполняющие фактически ту же функцию или позволяющие достигнуть фактически того же результата, что и варианты осуществления, описанные в данном документе, могут быть использованы в соответствии с такими родственными вариантами осуществления настоящего изобретения. Таким образом, следующая формула изобретения предназначена для охвата в своем объеме модификаций, замен и вариаций способов, процедур изготовления, композиций, соединений, средств, способов и/или стадий, раскрытых в данном документе. Формула изобретения не должна истолковываться как ограниченная описанным порядком или элементами, если это конкретно не указано. Следует понимать, что различные изменения формы и деталей могут быть выполнены без отступления от объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

W представляет собой C(=O) или отсутствует;

X представляет собой N или N-оксид;

Y представляет собой N или CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A представляет собой CH₂ или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкила, SF₅, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, -(CH₂)_p-NR³R⁴ и -C(=O)-O-(C₁-C₆алкил),

где каждый C₃-C₆циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1};

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и C₁-C₆галогеналкила;

R¹ в каждом случае независимо выбран из гидроксила, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, галогена, C₁-C₆галогеналкила и NR³R⁴,

где каждый C₁-C₆алкил и C₁-C₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR³R⁴ и -C(=O)-OH;

R² выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R³ в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из -SO₂R⁵, водорода, -C(=O)-(C₁-C₆алкила) и C₁-C₆алкила;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из NH₂ и C₁-C₆алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p равняется 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль,
где

W представляет собой C(=O) или отсутствует;

X представляет собой N или N-оксид;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A представляет собой CH₂ или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкила, SF₅, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкоксила, C₁-C₆галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и - (CH₂)_p-NR³R⁴,

где каждый C₃-C₆циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1};

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и C₁-C₆галогеналкила;

R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, галогена, C₁-C₆галогеналкила и NR³R⁴,

где каждый C₁-C₆алкил и C₁-C₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR³R⁴ и -C(=O)-OH;

R² выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R³ в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из -SO₂R⁵, водорода, -C(=O)-(C₁-C₆алкила) и C₁-C₆алкила;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из NH₂ и C₁-C₆алкила;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4;

m равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p равняется 0, 1 или 2.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль,
где

W представляет собой C(=O) или отсутствует;

X представляет собой N или N-оксид;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A представляет собой CH₂ или отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C₆-C₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁-C₆галогеналкила, C₁-

С₆алкила, С₃-С₆циклоалкила, С₁-С₆алкоксила, С₁-С₆галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^3\text{R}^4$,

где каждый С₃-С₆циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1};

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и С₁-С₆галогеналкила;

R¹ в каждом случае независимо выбран из С₁-С₆алкила, галогена, С₁-С₆галогеналкила и NH₂,

где каждый С₁-С₆алкил и С₁-С₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR³R⁴ и -C(=O)-OH;

R² выбран из водорода и С₁-С₃алкила;

R³ в каждом случае независимо выбран из водорода и С₁-С₆алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из -SO₂R⁵, водорода, -C(=O)-(С₁-С₆алкила) и С₁-С₆алкила;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из NH₂ и С₁-С₆алкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

p равняется 0, 1 или 2.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W отсутствует;

X представляет собой N;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой NH, O или S;

A отсутствует;

L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, С₆-С₁₀арила и 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, С₁-С₆галогеналкила, С₁-С₆алкила, С₃-С₆циклоалкила, С₁-С₆галогеналкоксила, 4-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^3\text{R}^4$,

где каждый С₃-С₆циклоалкил и 4-6-членный гетероциклил независимо замещены 0-4 R^{A1};

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и С₁-С₆галогеналкила;

R¹ в каждом случае независимо выбран из С₁-С₆алкила, галогена, С₁-С₆галогеналкила,

где каждый С₁-С₆алкил и С₁-С₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила, NR³R⁴ и -C(=O)-OH;

R² выбран из водорода и С₁-С₃алкила;

R^3 в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

R^4 в каждом случае независимо выбран из $-SO_2R^5$, водорода, $-C(=O)-(C_1-C_6$ алкила) и C_1-C_6 алкила;

R^5 в каждом случае независимо выбран из NH_2 и C_1-C_6 алкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

p равняется 0, 1 или 2.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^A выбран из фтора, хлора, $-CN$, C_1-C_6 фторалкила (например, C_1-C_3 фторалкила), C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 фторалкоксила и 4-членного гетероциклила, содержащего 1 атом кислорода,

где каждый C_3-C_6 циклоалкил и 4-членный кислородсодержащий гетероциклил независимо замещены 0-3 R^{A1} , и где

R^{A1} в каждом случае независимо выбран из галогена и C_1-C_6 галогеналкила.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^A выбран из фтора, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CHFCH_2F$, $-CH_2F$, C_1-C_4 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCHFCH_2F$ и 4-членного гетероциклила, содержащего 1 атом кислорода

где каждый C_3-C_6 циклоалкил и 4-членный O-содержащий гетероциклил независимо замещены 0-2 R^{A1} , и где

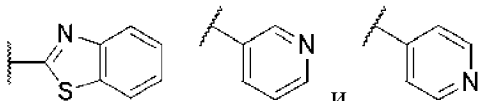
R^{A1} в каждом случае независимо выбран из фтора и C_1-C_6 фторалкила.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^A выбран из фтора, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CHFCH_2F$ и $-CH_2F$.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из C_6-C_{10} арила, 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

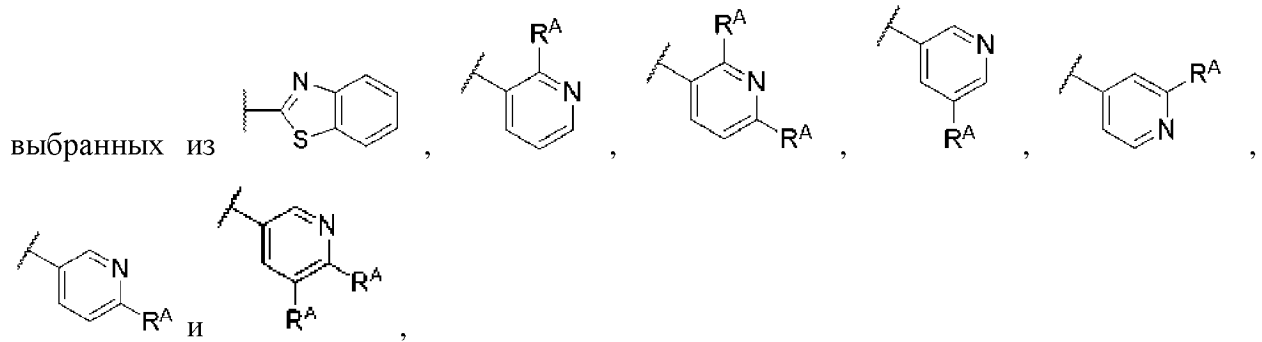
выбранных из  , и

где каждый C_6-C_{10} арил, 6-10-членный частично насыщенный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил независимо замещены 0-4 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из C_6-C_{10} арила, 6-10-членного частично насыщенного гетероциклила,

содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

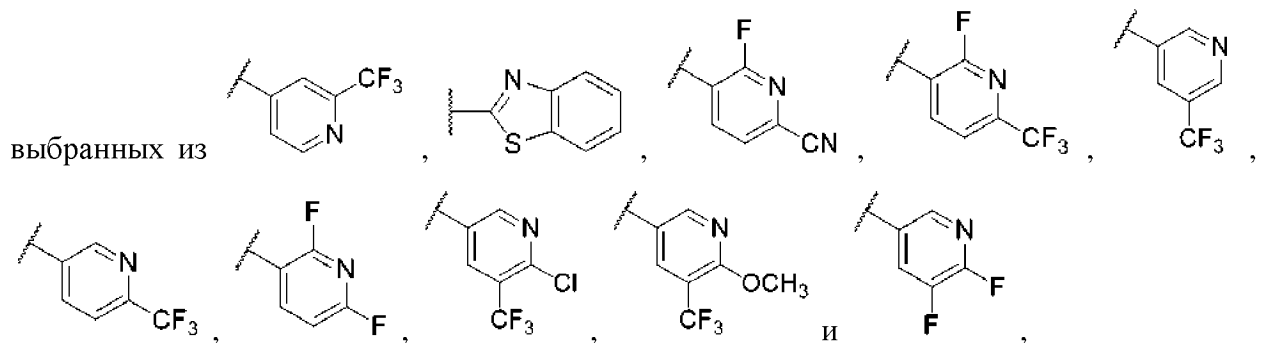


где каждый C_6 - C_{10} арил и 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл независимо замещены 0-2 R^A ,

и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из C_6 - C_{10} арила, 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,



где каждый C_6 - C_{10} арил и 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл независимо замещены 0-2 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

11. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль,

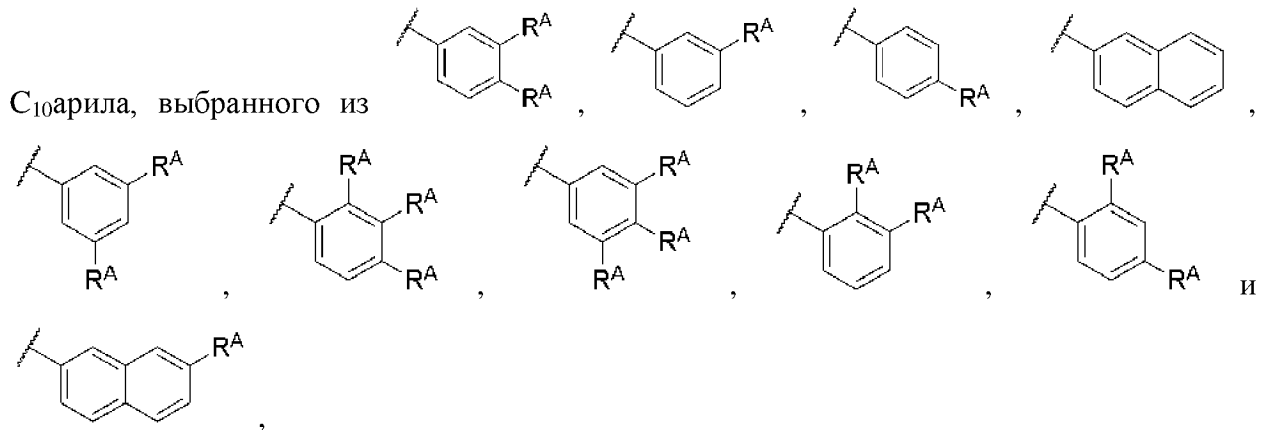
где L выбран из 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C_6 - C_{10} арила, выбранного из фенила и нафтила,

где каждый 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, фенил и нафтил независимо замещены 0-4 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

12. Соединение по любому из пп. 1-7, 11 или его фармацевтически приемлемая соль,

где L выбран из 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла,

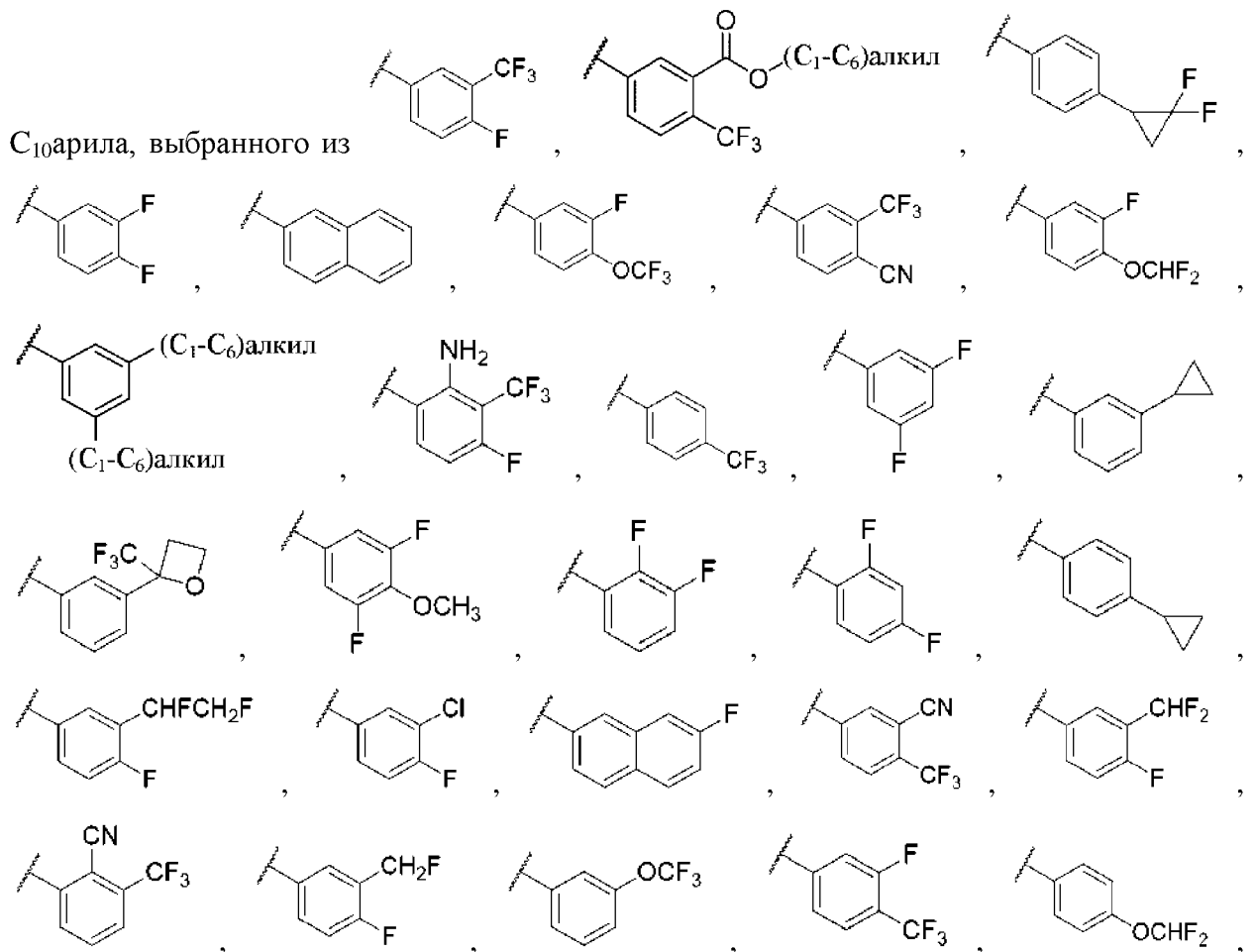
содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₆-

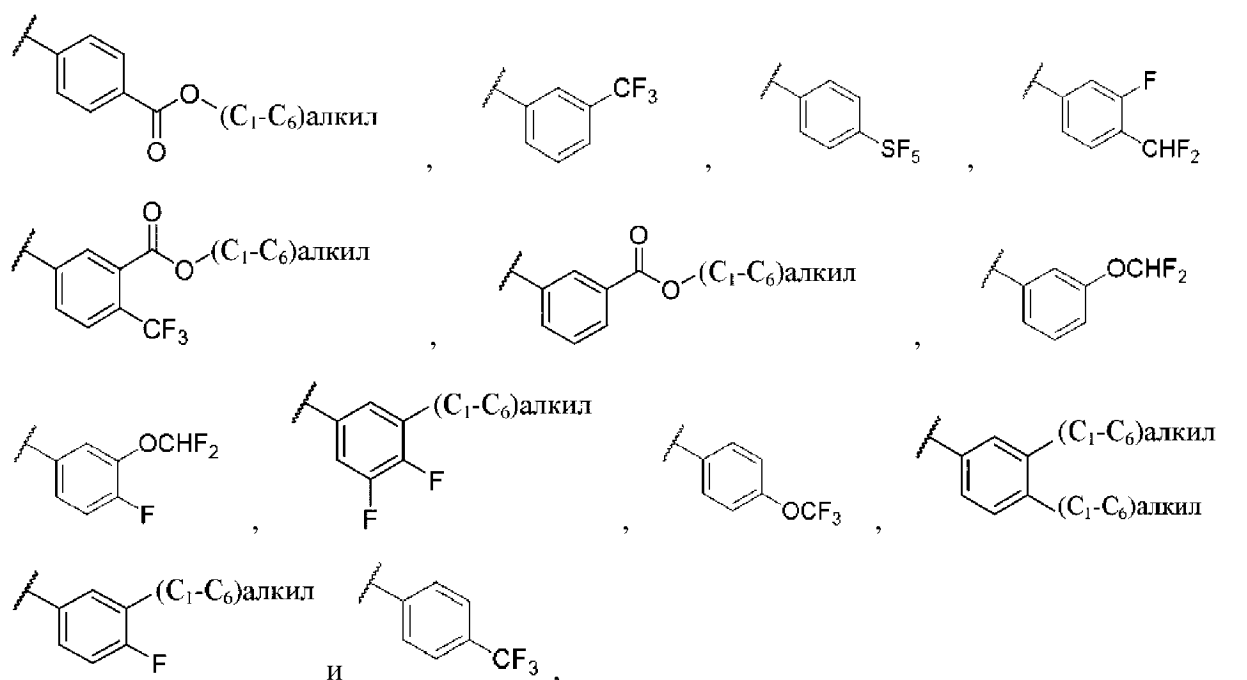


где каждый 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил независимо замещены 0-3 R^A, и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

13. Соединение по любому из пп. 1-7, 11, 12 или его фармацевтически приемлемая соль,

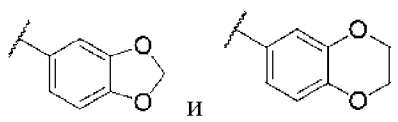
где L выбран из 6-10-членного частично насыщенного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и C₆-





где каждый 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил независимо замещены 0-3 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

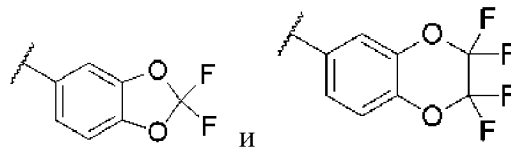
14. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_6 - C_{10} арила и 6-10-членного частично насыщенного

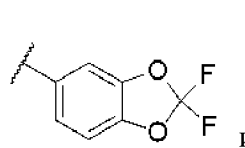
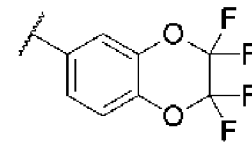
гетероцикла, выбранного из , где каждый 5-10-членный гетероарил, C_6 - C_{10} арил и 6-10-членный частично насыщенный гетероцикл независимо замещены 0-4 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

15. Соединение по любому из пп. 1-7, 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_6 - C_{10} арила и 6-10-членного частично насыщенного

гетероцикла, выбранного из , где каждый 5-10-членный гетероарил и C_6 - C_{10} арил независимо замещены 0-4 R^A , и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

16. Соединение по любому из пп. 1-7, 14, 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, C_6 - C_{10} арила и 6-10-членного частично насыщенного



гетероциклила, выбранного из  и , где каждый 5-10-членный гетероарил и C₆-C₁₀арил независимо замещены 0-4 R^A, и где R^A определен в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, галогена, C₁-C₆галогеналкила и NH₂,

где каждый C₁-C₆алкил и C₁-C₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a},

где R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила и NR³R⁴.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, фтора, NH₂, -N(C₁-C₆алкила)₂ и хлора,

где C₁-C₆алкил в каждом случае независимо замещен 0-4 гидроксилами.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила и фтора, где C₁-C₆алкил в каждом случае независимо замещен 0-4 гидроксилами.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где n равняется 1, 2 или 3.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где m равняется 1, 2 или 3.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где R² представляет собой водород.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где Y представляет собой CH.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где W отсутствует.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой O.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически

приемлемая соль,

где

W отсутствует;

X представляет собой N;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой O;

A отсутствует;

L представляет собой C₆-C₁₀арил;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкила;

R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила, галогена и C₁-C₆галогеналкила,

где каждый C₁-C₆алкил и C₁-C₆галогеналкил независимо замещены 0-4 R^{1a};

R^{1a} в каждом случае независимо выбран из гидроксила и NR³R⁴;

R² выбран из водорода и C₁-C₃алкила;

R³ в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкила;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из -SO₂R⁵, водорода и C₁-C₆алкила;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из NH₂ и C₁-C₆алкила;

n равняется 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2 или 3.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W отсутствует;

X представляет собой N;

Y представляет собой CH;

Z представляет собой O;

A отсутствует;

L представляет собой C₆-C₁₀арил;

R^A в каждом случае независимо выбран из галогена (например, фтора), C₁-C₆галогеналкила (например, C₁-C₆фторалкила) и C₁-C₆алкила;

R¹ в каждом случае независимо выбран из C₁-C₆алкила и галогена (например, фтора),

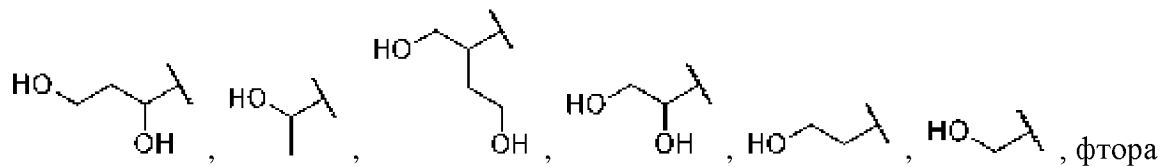
где C₁-C₆алкил замещен 0-4 гидроксилами;

R² представляет собой водород;

n равняется 1, 2 или 3;

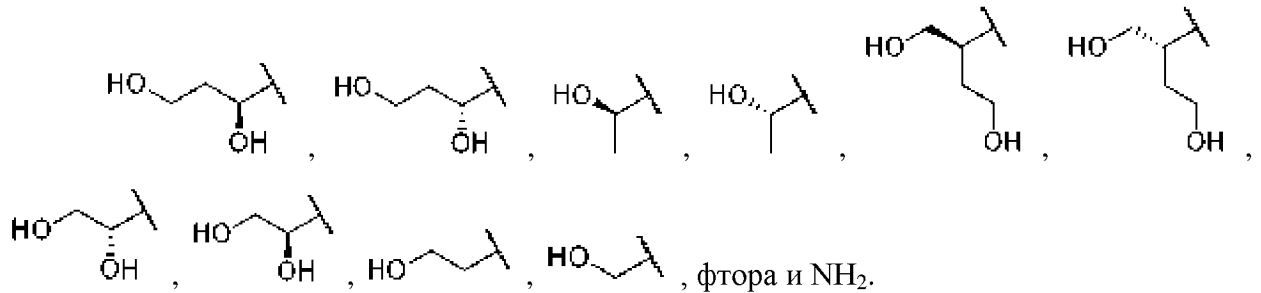
m равняется 1, 2 или 3.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ в каждом случае независимо выбран из

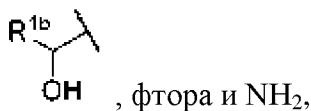


и NH₂.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ в каждом случае независимо выбран из



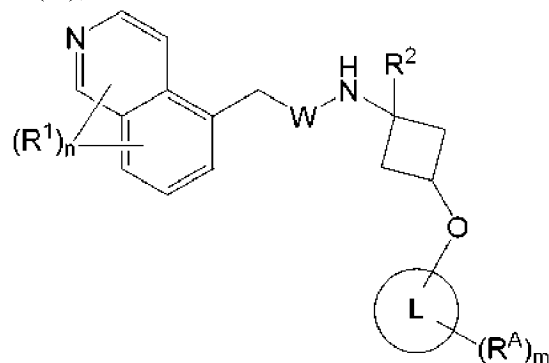
30. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ в каждом случае независимо выбран из



где R^{1b} представляет собой водород или C₁-C₅алкил,

где C₁-C₅алкил замещен 0-3 гидроксилами.

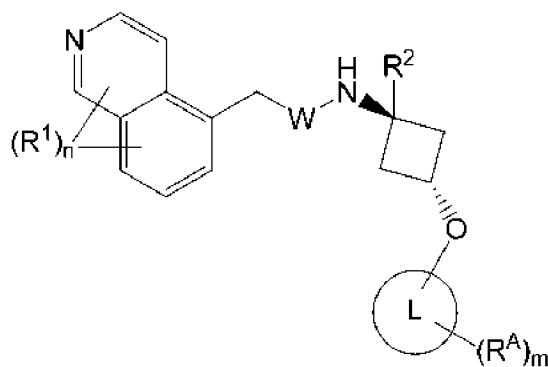
31. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia),



(Ia),

где W, L, R¹, R², R^A, n и m определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

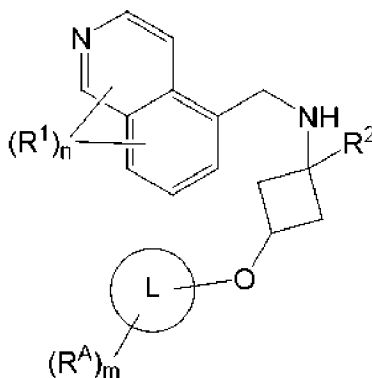
32. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ib),



(Ib),

где W, L, R¹, R², R^A, n и m определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

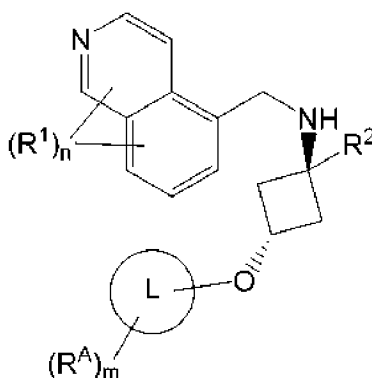
33. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ic),



(Ic),

где L, R¹, R², R^A, n и m определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

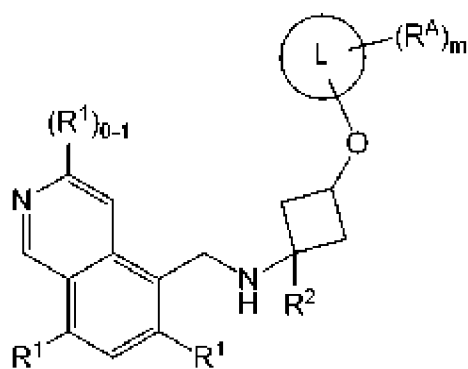
34. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Id),



(Id),

где L, R¹, R², R^A, n и m определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

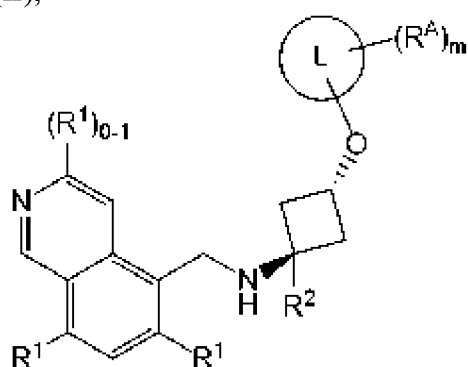
35. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ie),



(Ie),

где L, R¹, R², R^A и m определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

36. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль формулы (If),

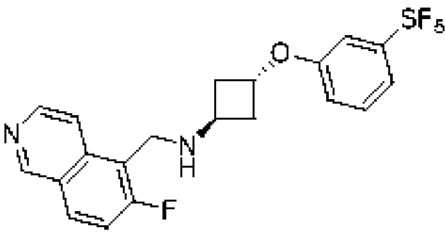
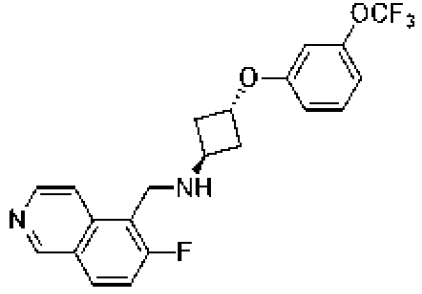
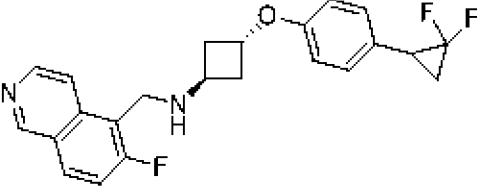
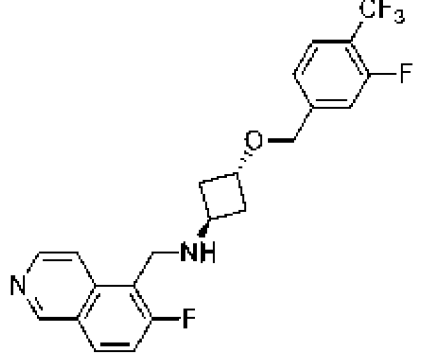
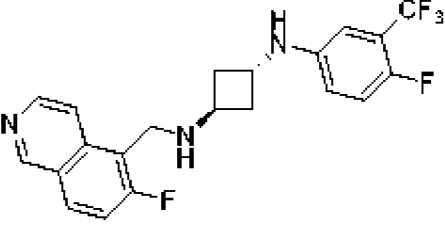
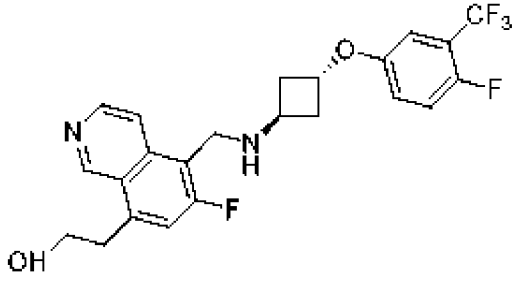


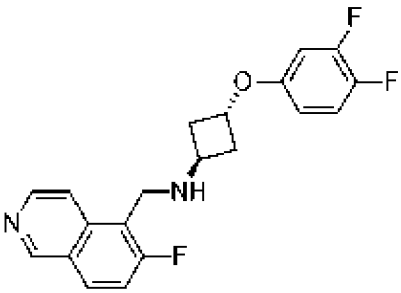
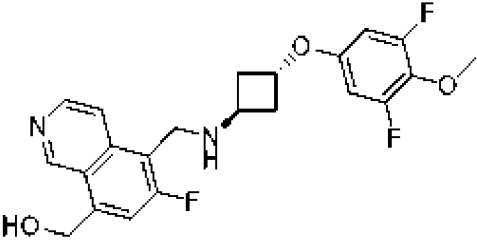
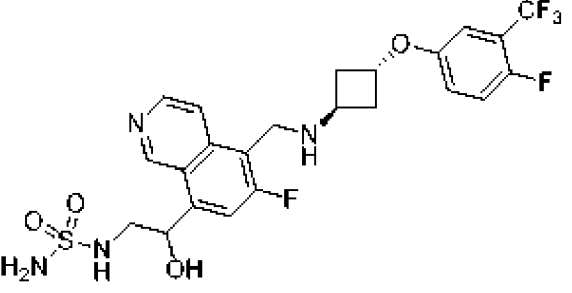
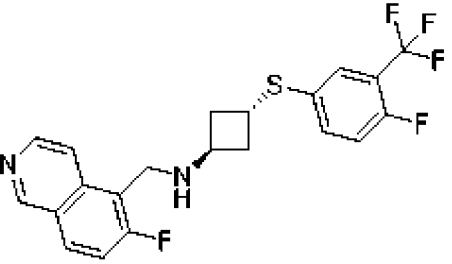
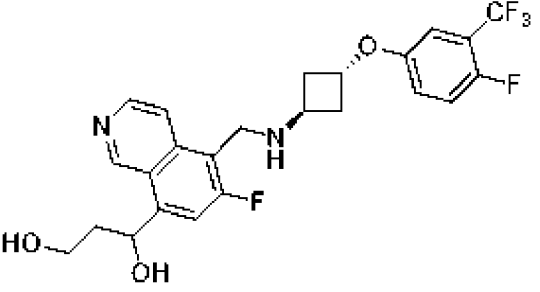
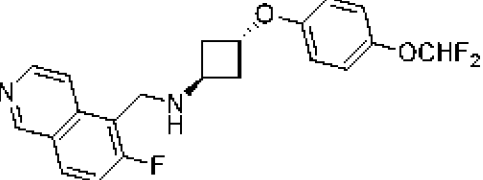
(If),

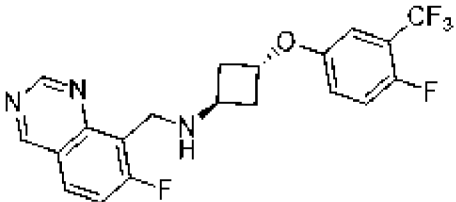
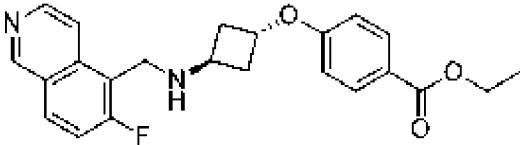
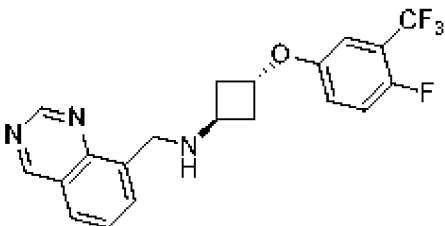
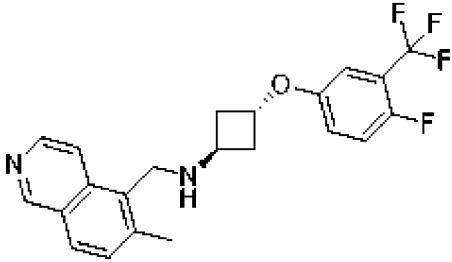
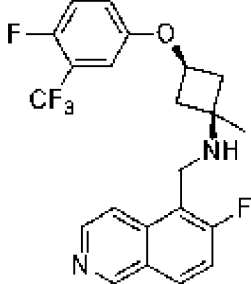
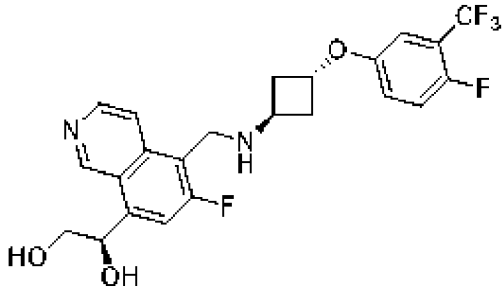
где L, R¹, R², R^A и m определены в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

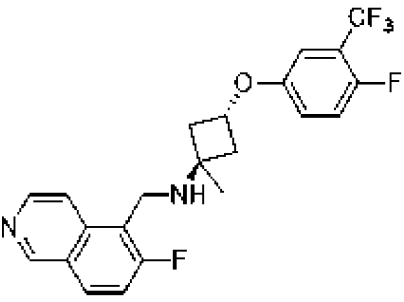
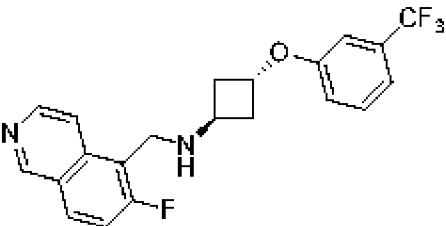
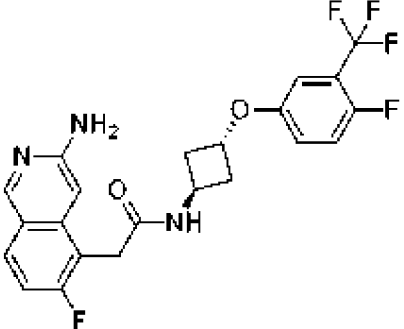
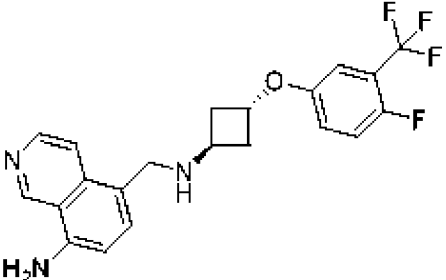
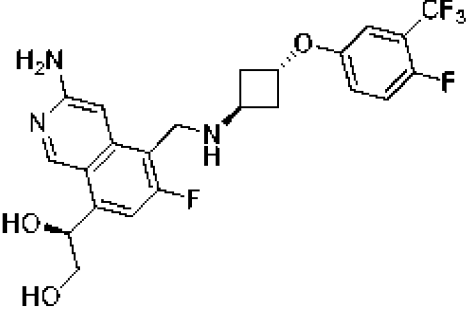
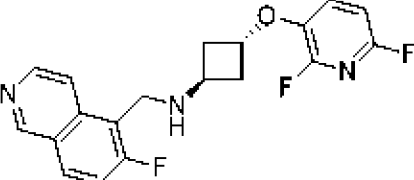
37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:

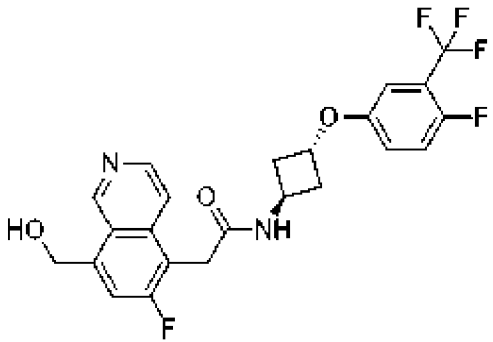
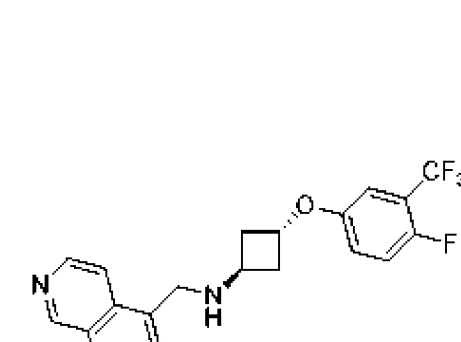
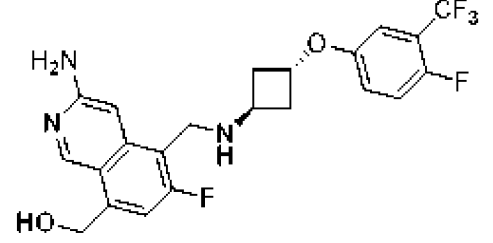
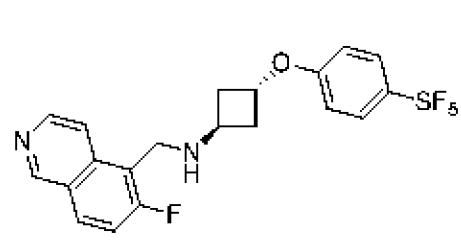
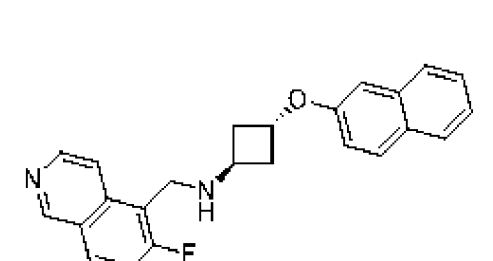
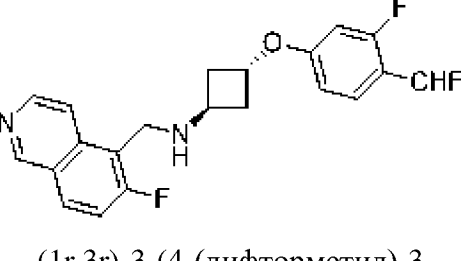
<p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола</p>	<p>(S)-1-(6-фтор-5-(((1r,3S)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола</p>
--	--

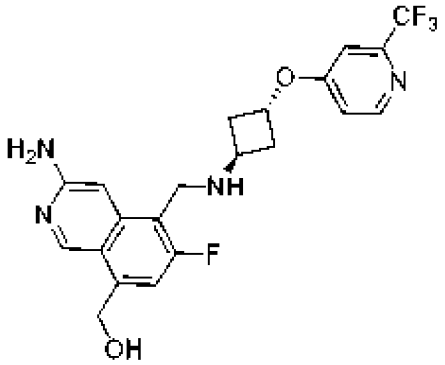
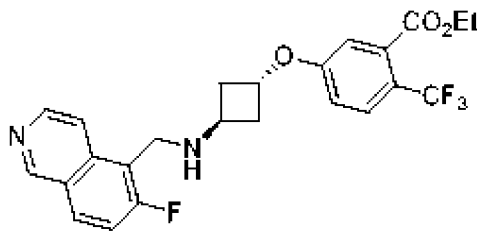
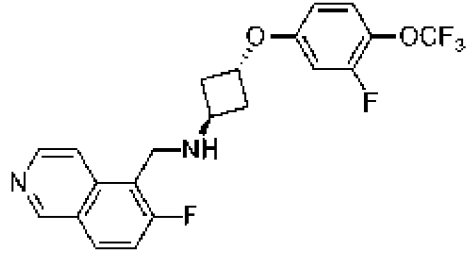
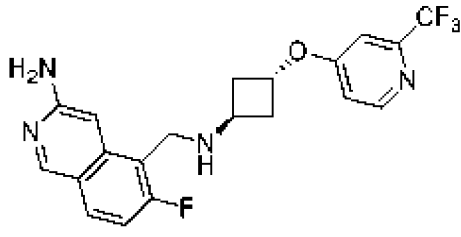
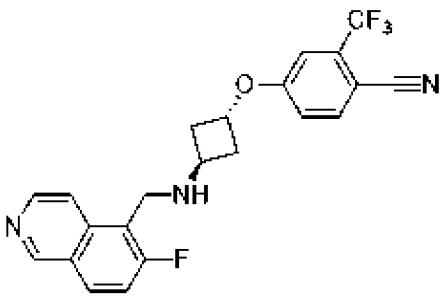
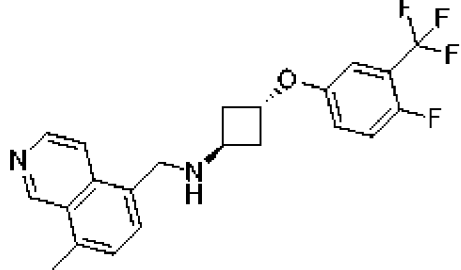
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-(2,2-дифторциклопропил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-((3-фтор-4-(трифторметил)бензил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-N1-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-N3-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1,3-диамина</p>	 <p>2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ола</p>

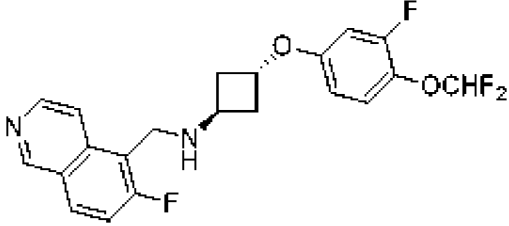
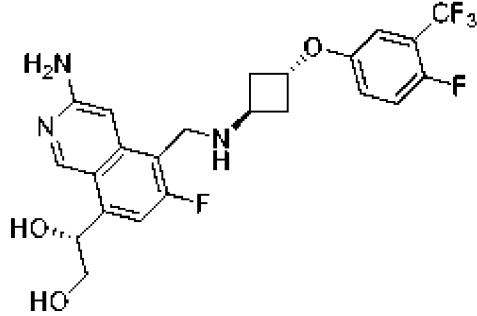
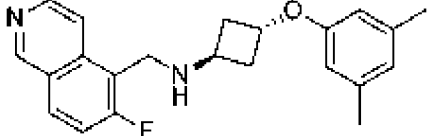
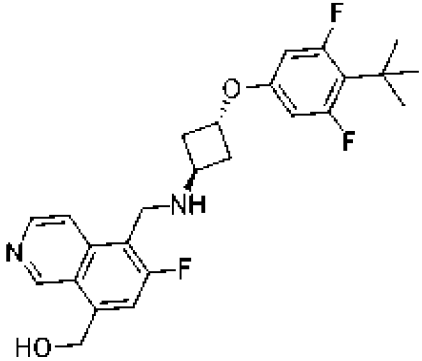
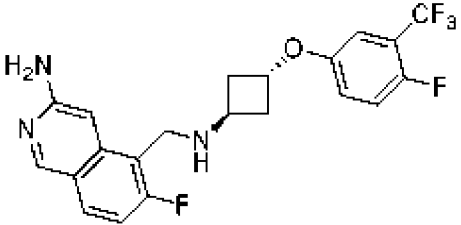
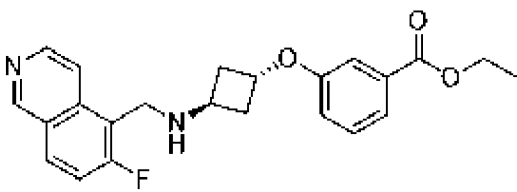
 <p>(1r,3r)-3-(3,4-дифторфенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохиолин-8-ил)метанола</p>
 <p>N-(2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохиолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)диамида серной кислоты</p>	 <p>(1r,3r)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>
 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохиолин-8-ил)пропан-1,3-диола</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-(дифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>

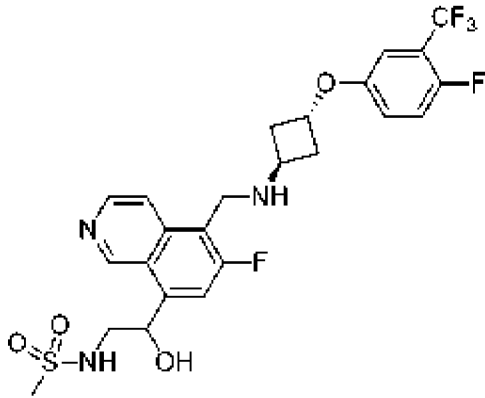
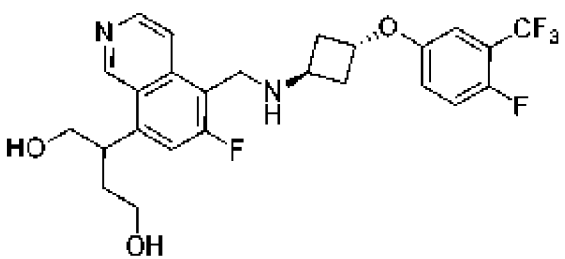
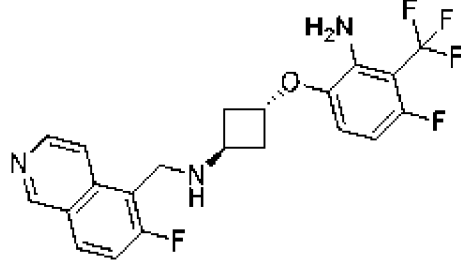
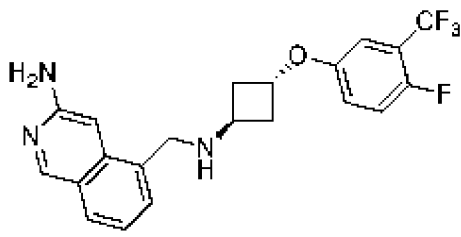
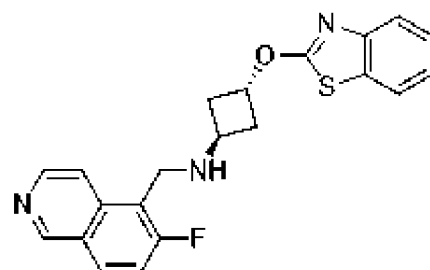
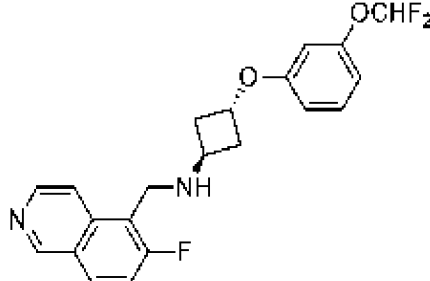
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((7-фторхиназолин-8-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>этил-4-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)бензоата</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-(хиназолин-8-илметил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1s,3s)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амина</p>	 <p>(R)-1-(6-фтор-5-(((1r,3R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола</p>

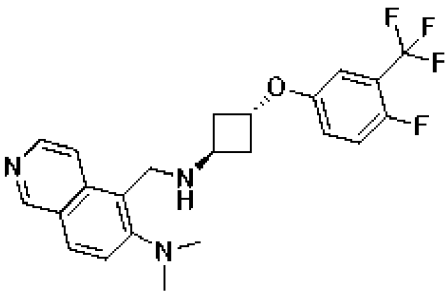
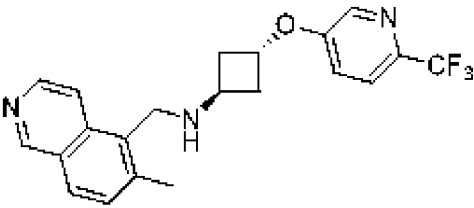
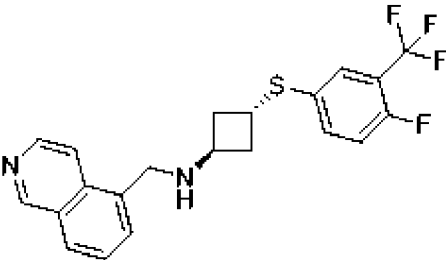
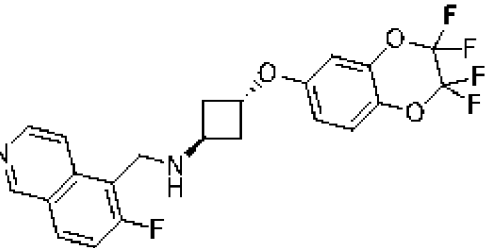
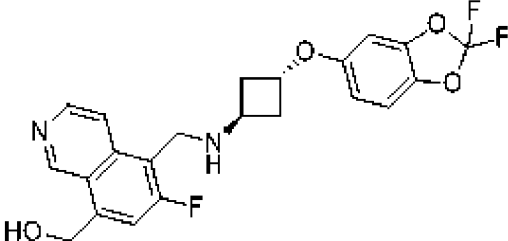
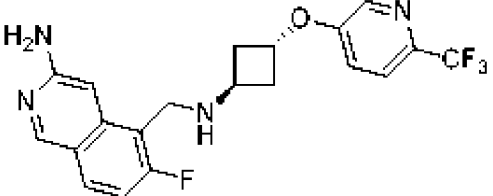
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-1-метилциклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина</p>
 <p>2-(3-амино-6-фторизохинолин-5-ил)-N-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)ацетамид</p>	 <p>5-((((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-амина</p>
 <p>(S)-1-(3-амино-6-фтор-5-((((1r,3S)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола</p>	 <p>(1r,3r)-3-((2,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>

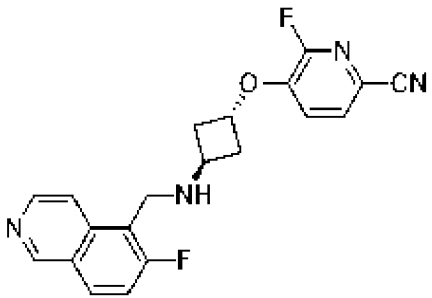
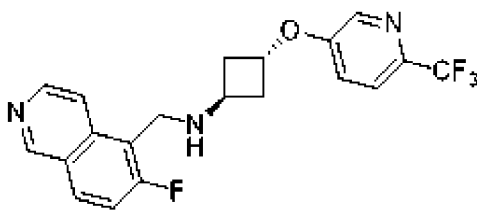
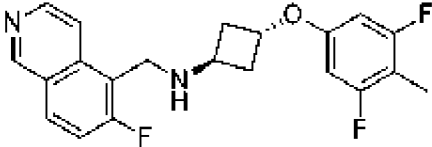
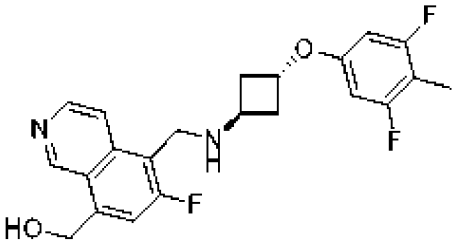
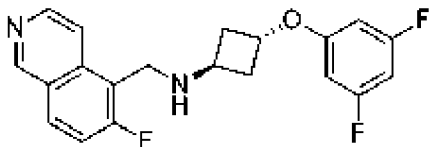
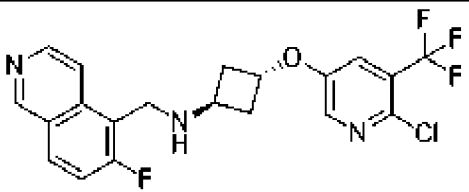
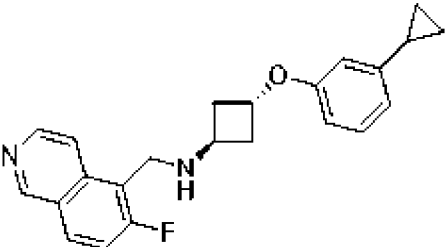
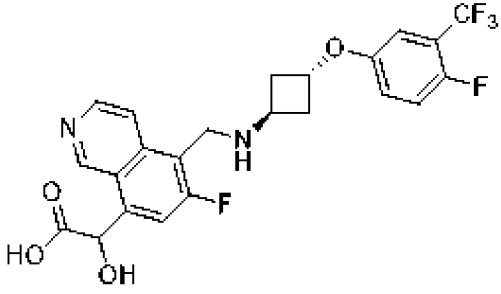
 <p>N-((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(6-фтор-8-(гидроксиметил)изохинолин-5-ил)ацетамида</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола</p>
 <p>(3-амино-6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(нафталин-2-илокси)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-(дифторметил)-3-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>

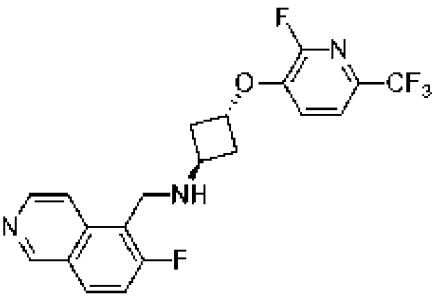
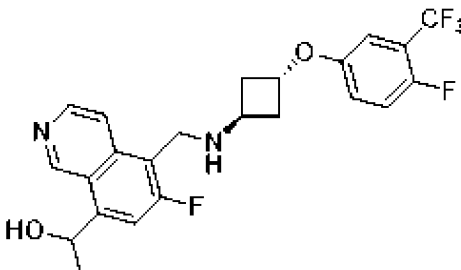
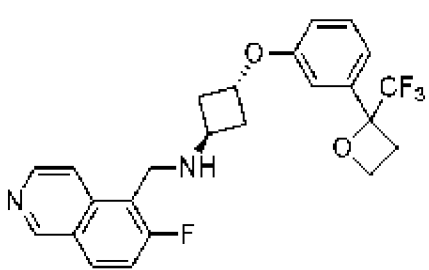
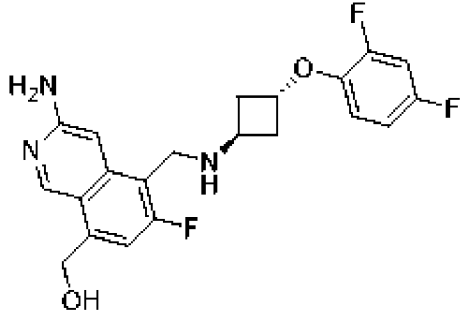
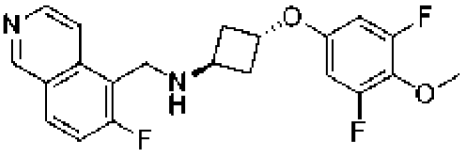
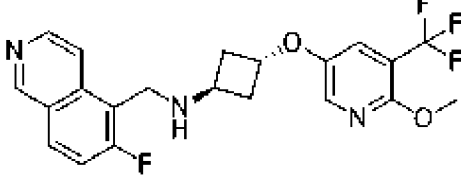
 <p>(3-амино-6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)метанола</p>	 <p>этил-5-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензоата</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-3-амина</p>
 <p>4-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((8-метилизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>

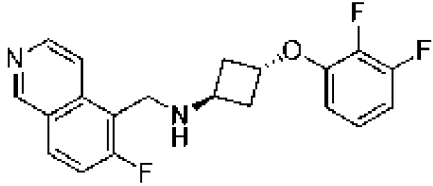
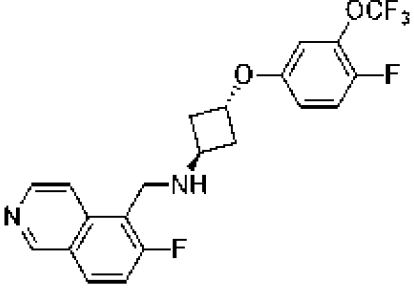
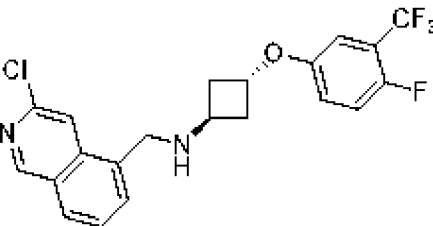
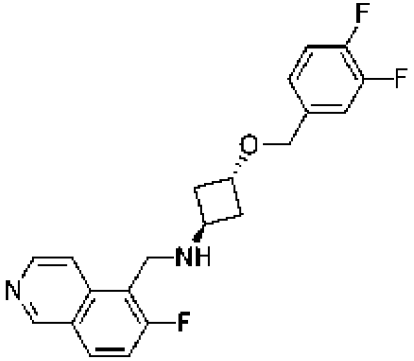
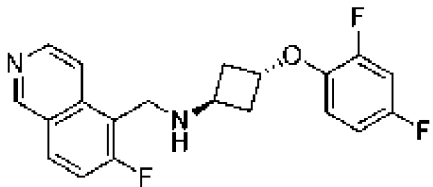
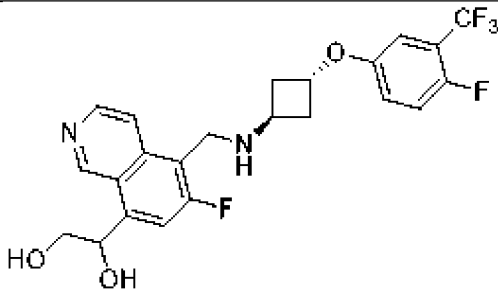
 <p>(1r,3r)-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(R)-1-(3-амино-6-фтор-5-(((1r,3R)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)этан-1,2-диола</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-диметилфенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(4-(трет-бутил)-3,5-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохиолин-8-ил)метанола</p>
 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-3-амина</p>	 <p>этил-3-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохиолин-5-ил)метил)амино)циклобутокс)бензоата</p>

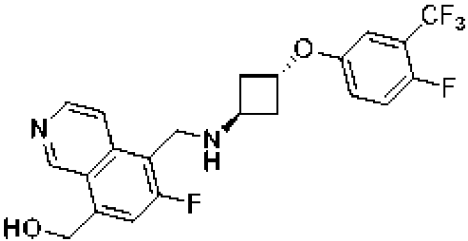
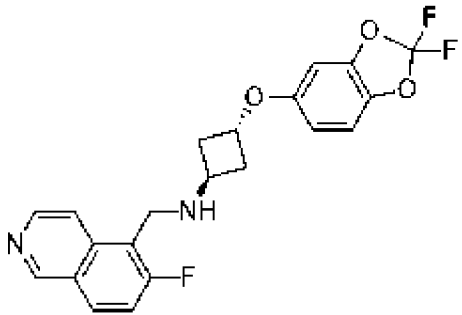
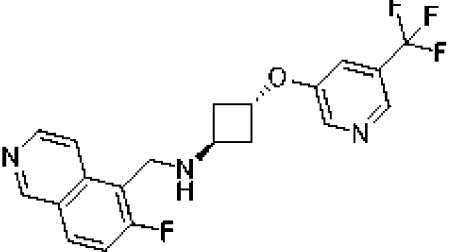
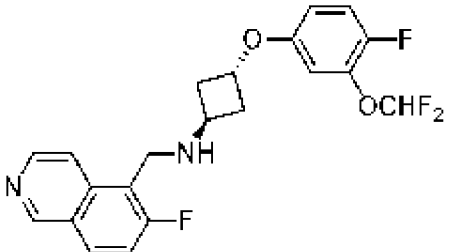
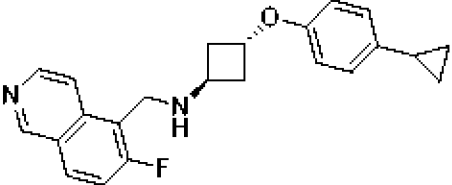
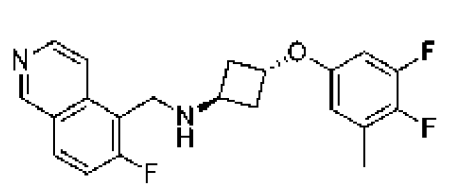
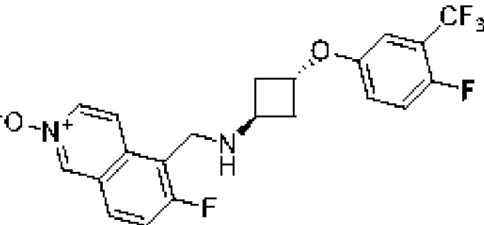
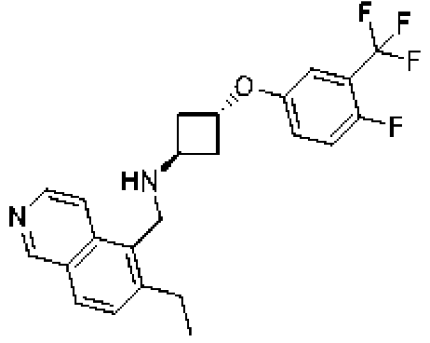
 <p>N-(2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)метансульфонамида</p>	 <p>2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-8-ил)бутан-1,4-диола</p>
 <p>3-фтор-6-(((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)анилина</p>	 <p>5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин о)метил)изохинолин-3-амин</p>
 <p>(1r,3r)-3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3-(дифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>

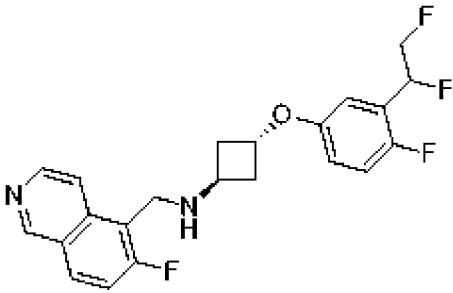
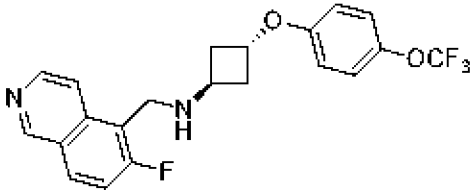
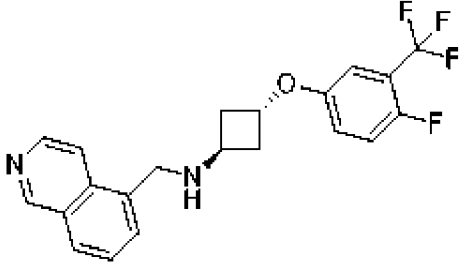
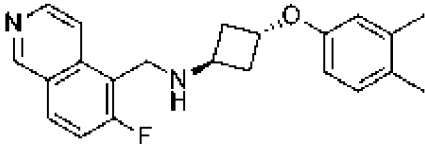
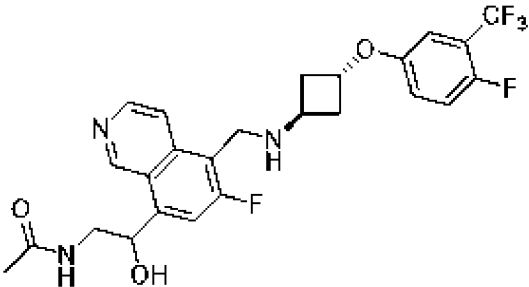
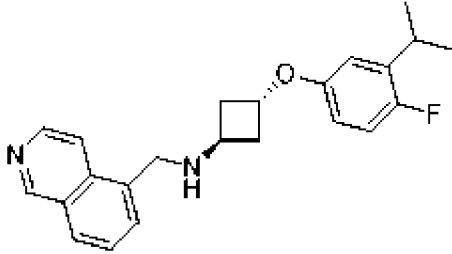
 <p>5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)-N,N-диметилизохинолин-6-амин</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-метилизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин</p>
 <p>(1r,3r)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)тио)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амин</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)окси)циклобутан-1-амин</p>
 <p>(5-(((1r,3r)-3-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола,</p>	 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-3-амин</p>

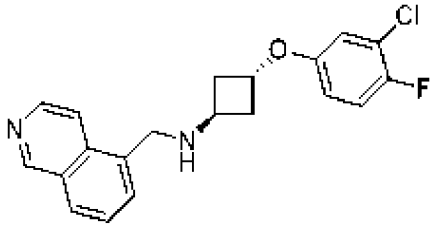
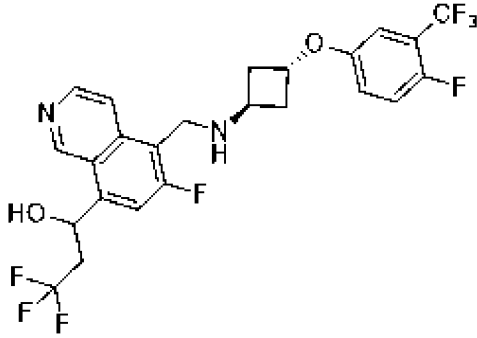
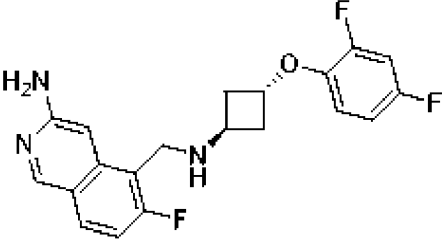
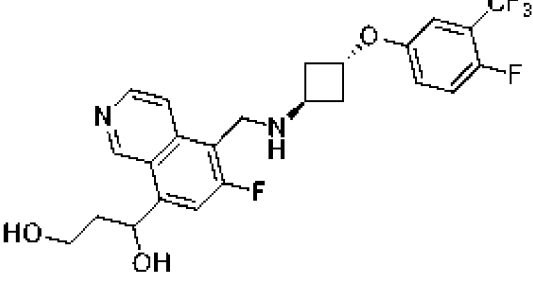
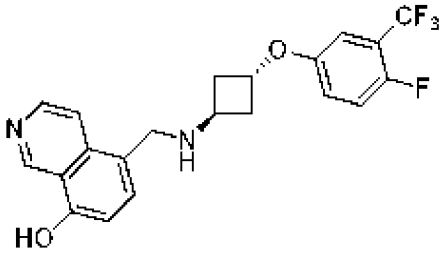
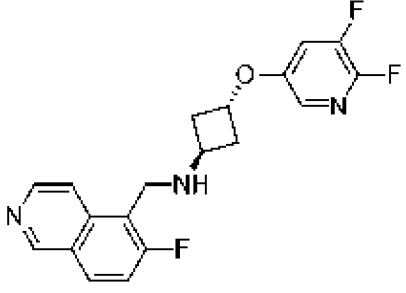
 <p>6-фтор-5-((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)пиколинон итрила</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)- 3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)-N- ((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(5-(((1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метилфенокси)циклобутил)амино)метил)- 6-фторизохинолин-8-ил)метанола</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-дифторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан- 1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-((6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан- 1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3-циклопропилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан- 1-амина</p>	 <p>2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2- гидроксиуксусной кислоты</p>

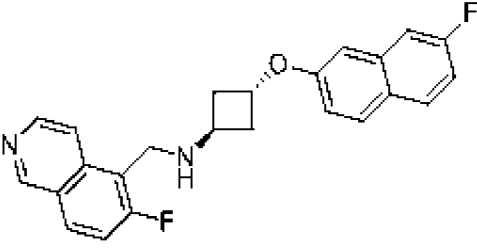
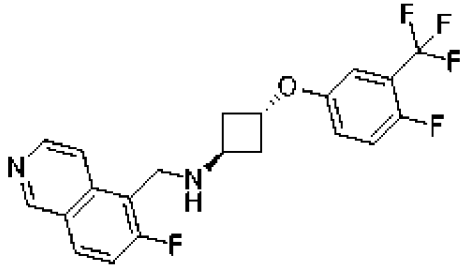
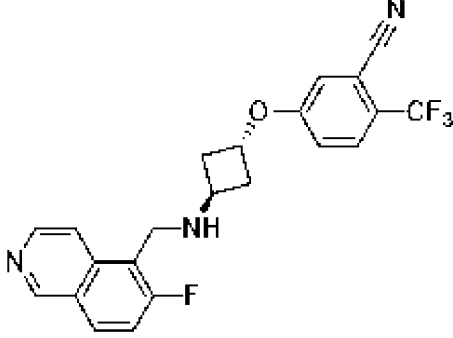
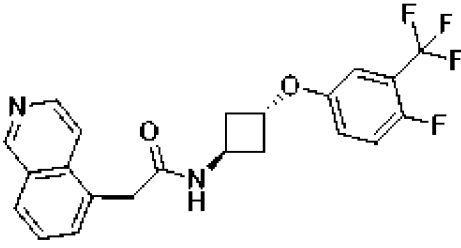
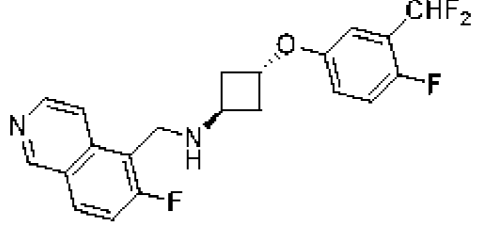
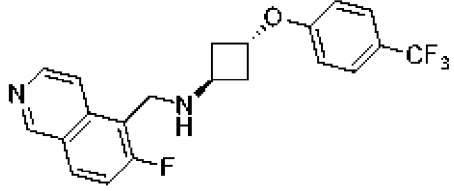
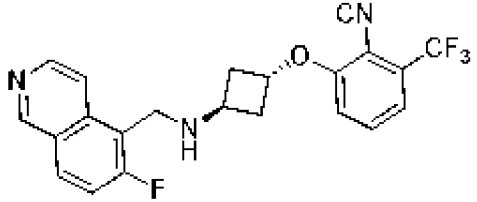
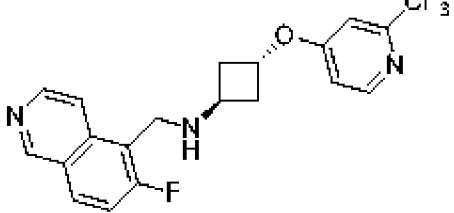
 <p>(1r,3r)-3-((2-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>	 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)этан-1-ол</p>
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(3-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)фенокси)циклобутан-1-амин</p>	 <p>(3-амино-5-(((1r,3r)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-8-ил)метанола</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин</p>

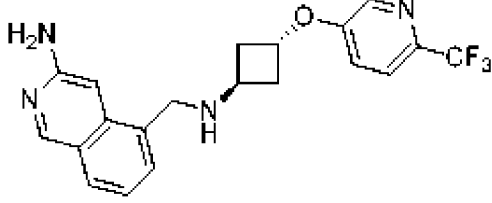
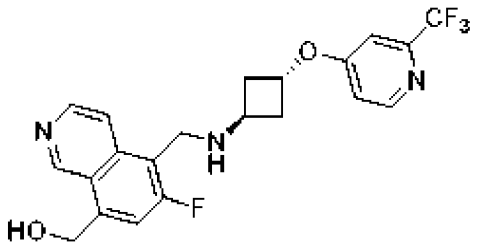
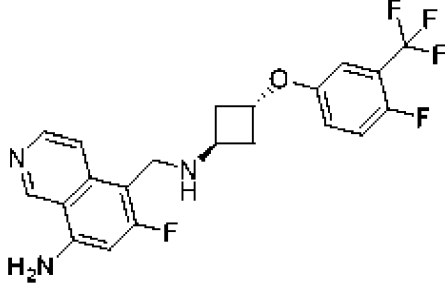
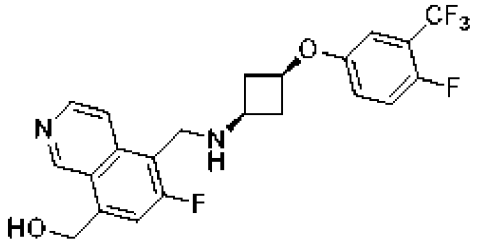
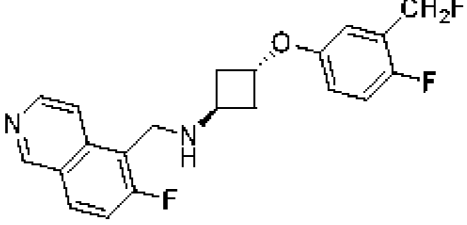
 <p>(1r,3r)-3-(2,3-дифторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-N-((3-хлоризохинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-((3,4-дифторбензил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-3-(2,4-дифторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амин)метил)изохинолин-8-ил)этан-1,2-диола</p>

 <p>(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)метанола</p>	 <p>(1r,3r)-3-(((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>
 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутан-1-амин</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3-(дифторметокси)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-циклопропилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3,4-дифтор-5-метилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амин</p>
 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-2-оксида</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-этилизхинолин-5-ил)метил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амин</p>

 <p>(1r,3r)-3-(3-(1,2-дифторэтил)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)циклобутан-1-амина</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-(3,4-диметилфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>
 <p>N-(2-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил)ацетамида</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-изопропилфенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина</p>

 <p>(1r,3r)-3-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-(изохинолин-5-илметил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>3,3,3-трифтор-1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1-ола</p>
 <p>5-(((1r,3r)-3-(2,4-дифторфенокси)циклобутил)амино)метил)-6-фторизохинолин-3-амина</p>	 <p>1-(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ил)пропан-1,3-диола</p>
 <p>5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохинолин-8-ола</p>	 <p>(1r,3r)-3-((5,6-дифторпиридин-3-ил)окси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>

 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((7-фторнафталин-2-ил)окси)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>
 <p>5-((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-2-(трифторметил)бензонитрила</p>	 <p>N-((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)-2-(изохинолин-5-ил)ацетамида</p>
 <p>(1r,3r)-3-(3-(дифторметил)-4-фторфенокси)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)фенокси)циклобутан-1-амина</p>
 <p>2-((1r,3r)-3-(((6-фторизохинолин-5-ил)метил)амино)циклобутокси)-6-(трифторметил)бензонитрила</p>	 <p>(1r,3r)-N-((6-фторизохинолин-5-ил)метил)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутан-1-амина</p>

 <p>5-(((1r,3r)-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-3-амина</p>	 <p>(6-фтор-5-(((1r,3r)-3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)метанола</p>
 <p>6-фтор-5-(((1r,3r)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-амина</p>	 <p>(6-фтор-5-(((1s,3s)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенокси)циклобутил)амино)метил)изохиолин-8-ил)метанола</p>
 <p>(1r,3r)-3-(4-фтор-3-(фторметил)фенокси)-N-((6-фторизохиолин-5-ил)метил)циклобутан-1-амина</p>	

38. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

39. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ лечения глазного заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом глазное заболевание или нарушение опосредовано TRPV1.

41. Способ лечения нарушения на поверхности глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ по п. 41, где нарушение на поверхности глаза выбрано из хронической боли на поверхности глаза (COSP), болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или такового у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

43. Способ по п. 42, где нарушение на поверхности глаза представляет собой синдром сухого глаза.

44. Способ лечения боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы) у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ по п. 44, где боль на поверхности глаза является эпизодической, т. е. острой.

46. Способ по п. 44, где боль на поверхности глаза является хронической.

47. Способ по любому из пп. 44-46, где боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиаза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том

числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

48. Способ по любому из пп. 44-47, где боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

49. Способ лечения гиперемии глаза у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли.

50. Способ по п. 49, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита; в конкретных вариантах осуществления гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза; в некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза in situ (LASIK).

51. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы).

52. Соединение для применения по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза является эпизодической, т. е. острой.

53. Соединение для применения по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза является хронической.

54. Соединение для применения по любому из пп. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

55. Соединение для применения по любому из пп. 51-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

56. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении гиперемии глаза.

57. Соединение для применения по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной

кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита; в конкретных вариантах осуществления гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза; в некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза in situ (LASIK).

58. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нарушения на поверхности глаза.

59. Соединение для применения по п. 58 или его фармацевтически приемлемая соль, где нарушение на поверхности глаза включает хроническую боль на поверхности глаза (COSP), болезнь сухого глаза, синдром Шегрена, конъюнктивит (в том числе кератоконъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит), точечно-картообразную дистрофию по типу «отпечатков пальцев», акантамебиаз, фибромиалгию, дисфункцию мейбомиевых желез, тиреоидную офтальмопатию, розацеа, опущение века, кератоконус, синдром глазной боли, синдром Стивенса-Джонсона, формы эпителиопатии роговицы, формы нейропатии роговицы (в том числе формы LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), формы дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующие формы дистрофии роговицы), дистрофию базальной мембраны эпителия, формы эрозии или истирание роговицы (в том числе рецидивирующие формы эрозии или истирание роговицы), заболевания поверхности глаза, блефарит, реакцию «трансплантат против хозяина», мейбомит, глаукому, конъюнктивохлазис, формы кератопатии (в том числе герпетическую кератопатию, нитчатую кератопатию, ленточную или буллезную кератопатию, экспозиционную кератопатию), кератит (в том числе кератит, вызванный вирусом простого герпеса), ирит, эписклерит, хирургическую операцию на роговице, рассеянный склероз, трихиаз, птеригиум, невралгию, ксерофтальмию или таковую у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита; в некоторых вариантах осуществления субъект страдает от глазной боли, сохраняющейся в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) и хирургической операции методом лазерного кератомилеза in situ (LASIK).

60. Применение соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения глазного заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1.

61. Применение по п. 60, где глазное заболевание или нарушение выбрано из нарушения на поверхности глаза, боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы) и гиперемии глаза.

62. Применение по п. 61, где нарушение на поверхности глаза выбрано из

хронической боли на поверхности глаза (COSP), болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или такового у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

63. Применение по п. 61 или п. 62, где нарушение на поверхности глаза представляет собой болезнь сухого глаза.

64. Применение по п. 61, где боль на поверхности глаза является эпизодической, т. е. острой.

65. Применение по п. 61, где боль на поверхности глаза является хронической.

66. Применение по любому из п. 61, п. 64 или п. 65, где боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

67. Применение по любому из п. 61, пп. 64-66, где боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

68. Применение по п. 61, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохлазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита; в конкретных вариантах осуществления гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза; в некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза in situ (LASIK).

69. Применение соединения по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении глазного заболевания или нарушения, опосредованного TRPV1.

70. Применение по п. 69, где глазное заболевание или нарушение выбрано из нарушения на поверхности глаза, боли на поверхности глаза (например, индуцированной боли роговицы) и гиперемии глаза.

71. Применение по п. 70, где нарушение на поверхности глаза выбрано из хронической боли на поверхности глаза (COSP), болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания

роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии роговицы или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или такового у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

72. Применение по п. 70 или п. 71, где нарушение на поверхности глаза представляет собой болезнь сухого глаза.

73. Применение по п. 70, где боль на поверхности глаза является эпизодической, т. е. острой.

74. Применение по п. 70, где боль на поверхности глаза является хронической.

75. Применение по любому из п. 70, п. 73 или п. 74, где боль на поверхности глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита.

76. Применение по любому из п. 70, пп. 73-75, где боль на поверхности глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза или синдромом Шегрена.

77. Применение по п. 70, где гиперемия глаза ассоциирована с одним или несколькими из болезни сухого глаза, синдрома Шегрена, конъюнктивита (в том числе кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, аллергического конъюнктивита), дистрофии с проявлениями в виде точек, картообразных изменений и «отпечатков пальцев», акантамебиоза, фибромиалгии, дисфункции мейбомиевых желез, тиреоидной офтальмопатии, розацеа, опущения века, кератоконуса, синдрома глазной боли, синдрома Стивенса-Джонсона, форм эпителиопатии роговицы, форм нейропатии роговицы (в том

числе форм LASIK-индуцированной нейропатии роговицы), форм дистрофии роговицы (в том числе рецидивирующих форм дистрофии роговицы), дистрофии базальной мембраны эпителия, форм эрозии или истирания роговицы (в том числе рецидивирующих форм эрозии или истирания роговицы), заболеваний поверхности глаза, блефарита, реакции «трансплантат против хозяина», мейбомита, глаукомы, конъюнктивохалазиса, форм кератопатии (в том числе герпетической кератопатии, нитчатой кератопатии, ленточной или буллезной кератопатии, экспозиционной кератопатии), кератита (в том числе кератита, вызванного вирусом простого герпеса), ирита, эписклерита, хирургической операции на роговице, рассеянного склероза, трихиаза, птеригиума, невралгии, ксерофтальмии или таковой у пациентов, у которых наблюдается восстановление после нейротрофического кератита; в конкретных вариантах осуществления гиперемия глаза ассоциирована с болезнью сухого глаза; в некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, гиперемия глаза сохраняется в течение по меньшей мере трех месяцев после хирургической операции методом фоторефракционной кератэктомии (PRK) или хирургической операции методом лазерного кератомилеза in situ (LASIK).

78. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

По доверенности