

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491206 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.24

(22) Дата подачи заявки
2022.11.30

(51) Int. Cl. C07D 498/22 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ ЦИКЛОАЛКИЛ ИЛИ ГАЛОГЕНАЛКИЛ

(31) 202111441498.1; 202111638379.5;
202210564004.7; 202210889925.0;
202211492694.6

(32) 2021.11.30; 2021.12.29; 2022.05.23;
2022.07.27; 2022.11.25

(33) CN

(86) PCT/CN2022/135481

(87) WO 2023/098730 2023.06.08

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

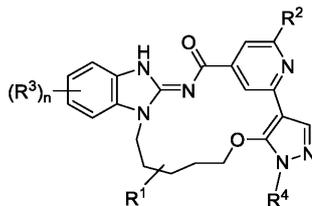
(72) Изобретатель:

Лю Фэй, Пэн Янь, Сюй Хунцзян, Фэн
Таотао, Чжан Сицун, Жэнь Чэн, Ши
Вэй (CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, содержащему циклоалкил или галогеналкил, и, в частности, раскрывает соединение формулы I', его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, способ его получения, фармацевтическую композицию, содержащую данное соединение, и его применение в лечении опухолей.



A1

202491206

202491206

A1

PCT/CN2022/135481

МПК: *C07D 498/22* (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

СОЕДИНЕНИЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ ЦИКЛОАЛКИЛ ИЛИ ГАЛОГЕНАЛКИЛ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка имеет приоритет и преимущества следующих заявок на патенты Китая, поданных в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР, раскрытие которых включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте:

заявка на патент Китая № 202111441498.1, поданная 30 ноября 2021 года;

заявка на патент Китая № 202111638379.5, поданная 29 декабря 2021 года;

заявка на патент Китая № 202210564004.7, поданная 23 мая 2022 года;

заявка на патент Китая № 202210889925.0, поданная 27 июля 2022 года; и

заявка на патент Китая № 202211492694.6, поданная 25 ноября 2022 года.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединению, содержащему циклоалкил или галогеналкил и, в частности, раскрывает соединение формулы I", его стереоизомер или их фармацевтически приемлемую соль, способ его получения, фармацевтическую композицию, содержащую это соединение, и его применение для лечения опухоли.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

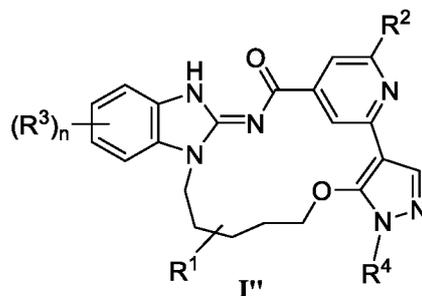
Ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-ТКИ), как низкомолекулярный ингибитор, ингибирует активацию тирозинкиназы посредством конкуренции с эндогенным лигандом за связывание с EGFR, блокируя сигнальный путь EGFR, в конечном итоге вызывая ряд биологических эффектов, таких как ингибирование пролиферации и метастазирования опухолевых клеток, стимулирование апоптоза опухолевых клеток и тому подобное. Таким образом, EGFR-ТКИ является одной из основных мишеней для лечения рака легких.

Осимертиниб (AZD9291) представляет собой направленный на EGFR-ТКИ препарат третьего поколения, и хотя он имеет относительно высокий процент положительного клинического ответа при устранении лекарственной устойчивости, вызванной мутацией T790M, у пациентов все равно может развиваться лекарственная устойчивость. Согласно анализу существующих исследований лекарственной устойчивости к AZD9291, получена третья мутация, а именно мутация C797S в EGFR, которая является одним из основных механизмов, вызывающих лекарственную устойчивость к осимертинибу, и составляет около

40%. Обеспечение пациентов более безопасным и эффективным ингибитором EGFR C797S/T790M четвертого поколения имеет большое исследовательское значение.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I'', его стереоизомеру или их фармацевтически приемлемой соли



где

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{3-5} -циклоалкила, группы C_{3-5} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-6} -галогеналкила или C_{1-6} -алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, NH_2 , C_{1-8} -алкила или C_{1-8} -алкокси, где C_{1-8} -алкил или C_{1-8} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним R^1 ;

R' выбран из группы, состоящей из галогена, OH, циано, NH_2 или нитро;

R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH, C_{1-8} -алкила, C_{2-8} -алкенила, C_{2-8} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила, 5-10-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ или $-NHC(O)NHR^a$, где C_{1-8} -алкил, C_{2-8} -алкенил, C_{2-8} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} -арил или 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из оксо, OH, NH_2 , галогена, циано, нитро, C_{1-8} -алкила, C_{1-8} -алкокси, групп $-N(C_{1-8}алкил)_2$, $-NH(C_{1-8}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C_{1-6}алкил-S(O)_2-C_{1-6}алкила$ или 3-8-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-6} -алкила;

каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-8} -алкил, C_{2-8} -алкенил,

C₂-алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил;

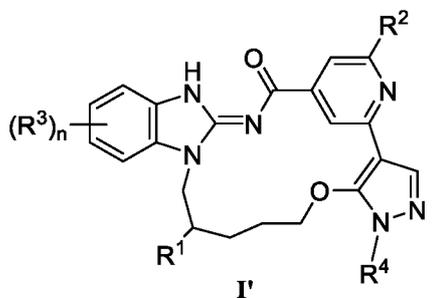
каждый Rⁿ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁-алкила, C₁-галогеналкила, C₁-алкокси, групп -N(C₁-алкил)₂, -NH(C₁-алкил), C₃₋₆циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁-алкилом;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 или 4;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила или C₃₋₅-циклоалкила,

при условии, что когда R¹ выбран из C₁₋₆-алкила, R⁴ выбран из C₃₋₅-циклоалкила.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I', его стереоизомеру или их фармацевтически приемлемой соли



где

R¹ выбран из группы, состоящей из C₃₋₅-циклоалкила, группы C₃₋₅-циклоалкил-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₆-галогеналкила или C₁₋₆-алкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-алкила или C₁-алкокси, где C₁-алкил или C₁-алкокси возможно замещен одним или более чем одним R¹;

R³ выбран из группы, состоящей из галогена, OH, циано, NH₂ или нитро;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH₂, OH, C₁-алкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, -NHR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -SR^a, -C(O)H, -C(O)R^a, COOH, -C(O)OR^a, -C(O)NH₂, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a, -NHC(O)R^a, -N(C₁₋₄алкил)C(O)R^a, -S(O)₂H, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NR^aR^b, -NHS(O)₂R^a, -NHC(O)OR^a или -N(C₁₋₄алкил)C(O)OR^a, где C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c;

R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, нитро, C₁-алкокси, групп -N(C₁-алкил)₂, -NH(C₁-алкил), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a, -NHC(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NHS(O)₂R^a или 3-8-членного гетероциклоалкила,

возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из ОН, галогена или C_{1-6} алкила;

каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R'' каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NH_2 , ОН, циано, нитро, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, групп $-N(C_{1-8}алкил)_2$, $-NH(C_{1-8}алкил)$, C_{3-6} циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 или 4;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила или C_{3-5} циклоалкила,

при условии, что когда R^1 выбран из C_{1-6} алкила, R^4 выбран из C_{3-5} циклоалкила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из C_{3-5} циклоалкила, группы C_{3-5} циклоалкил- C_{1-3} алкил- или C_{1-6} галогеналкила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из C_{3-4} циклоалкила, группы C_{3-4} циклоалкил- C_{1-2} алкил- или C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклопропил- CH_2 - или галогенметила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклопропил- CH_2 - или метила, замещенного одним или более чем одним фтором.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из циклопропила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы циклопропил- CH_2 .

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из метила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из C_{3-4} циклоалкила, группы C_{3-4} циклоалкил- C_{1-2} алкил-, C_{1-3} галогеналкила или C_{1-3} алкила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из циклопропила, группы циклопропил- CH_2 -, галогенметила или метила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из группы, состоящей из циклопропила, группы циклопропил- CH_2 -, метила, замещенного одним или более чем одним фтором, или метила.

В некоторых воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, NH_2 , C_{1-6} -алкила или C_{1-6} -алкокси, где C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним R^1 .

В некоторых воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, NH_2 , C_{1-3} -алкила или C_{1-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним R^1 .

В некоторых воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, брома, C_{1-3} -алкила или C_{1-3} -алкокси.

В некоторых воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или C_{1-3} -алкила.

В некоторых воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из фтора или метила.

В некоторых других воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила или C_{1-6} -алкокси, где C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним R^1 . В некоторых других воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила или C_{1-3} -алкокси, где C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним R^1 .

В некоторых других воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила или C_{1-3} -алкокси.

В некоторых других воплощениях R^2 выбран из C_{1-3} -алкила.

В некоторых других воплощениях R^2 выбран из метила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из галогена.

В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ или $-NHC(O)NHR^a$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C_{6-10} -арил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH, C_{1-4} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$,

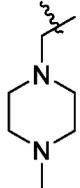
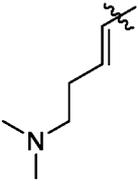
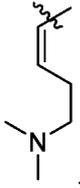
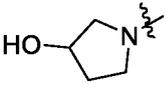
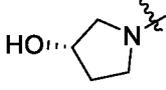
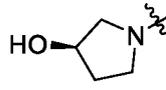
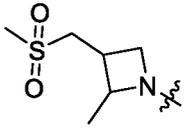
$-\text{NHC(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C(O)OR}^a$ или $-\text{NHC(O)NHR}^a$, где $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{2-4}\text{алкенил}$, $\text{C}_{2-4}\text{алкинил}$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, NH_2 , OH , $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинила}$, $\text{C}_{3-8}\text{циклоалкила}$, 3-8-членного гетероцикла, $-\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)R}^a$, $-\text{NHC(O)R}^a$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C(O)R}^a$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{NHC(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C(O)OR}^a$ или $-\text{NHC(O)NHR}^a$, где $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенил}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкинил}$, $\text{C}_{3-8}\text{циклоалкил}$ или 3-8-членный гетероцикл возможно замещен одним или более чем одним R^c .

В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{2-4}\text{алкенила}$, 4-6-членного гетероциклоалкила, $-\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)R}^a$, $-\text{NHC(O)R}^a$, $-\text{NHC(O)OR}^a$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C(O)OR}^a$ или $-\text{NHC(O)NHR}^a$; где $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{2-4}\text{алкенил}$ или 4-6-членный гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

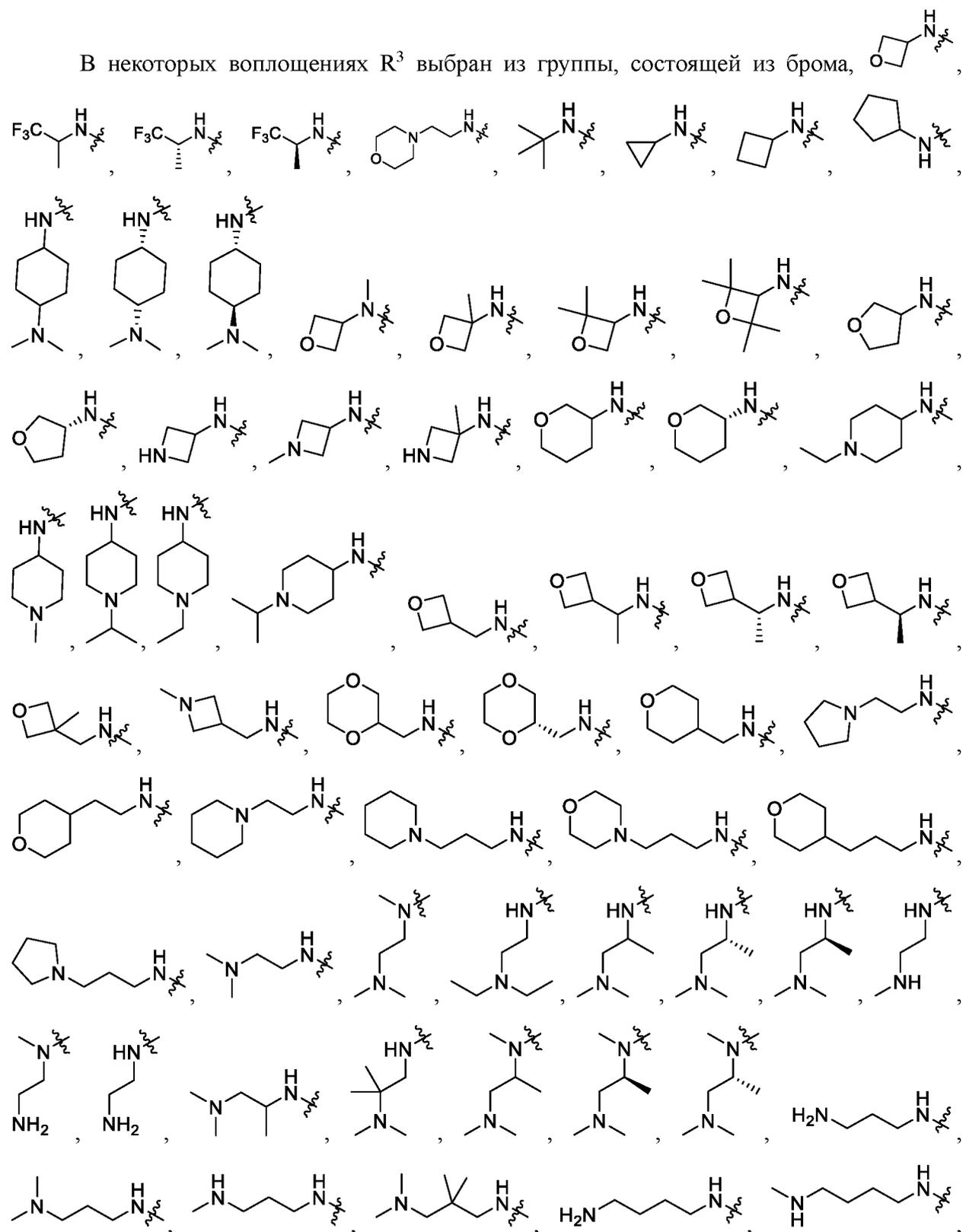
В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, $\text{C}_{1-3}\text{алкила}$, $\text{C}_{2-4}\text{алкенила}$, 4-5-членного азациклоалкила, $-\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC(O)R}^a$, $-\text{NHC(O)R}^a$, $-\text{NHC(O)OR}^a$ или $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C(O)OR}^a$ или $-\text{NHC(O)NHR}^a$; $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$, $\text{C}_{2-4}\text{алкенил}$ или 4-5-членный азациклоалкил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из брома, метила, бутенила, азетидинила, пирролидинила, $-\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NHC(O)R}^a$ или $-\text{NHC(O)NHR}^a$; где метил, бутенил, азетидинил или пирролидинил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

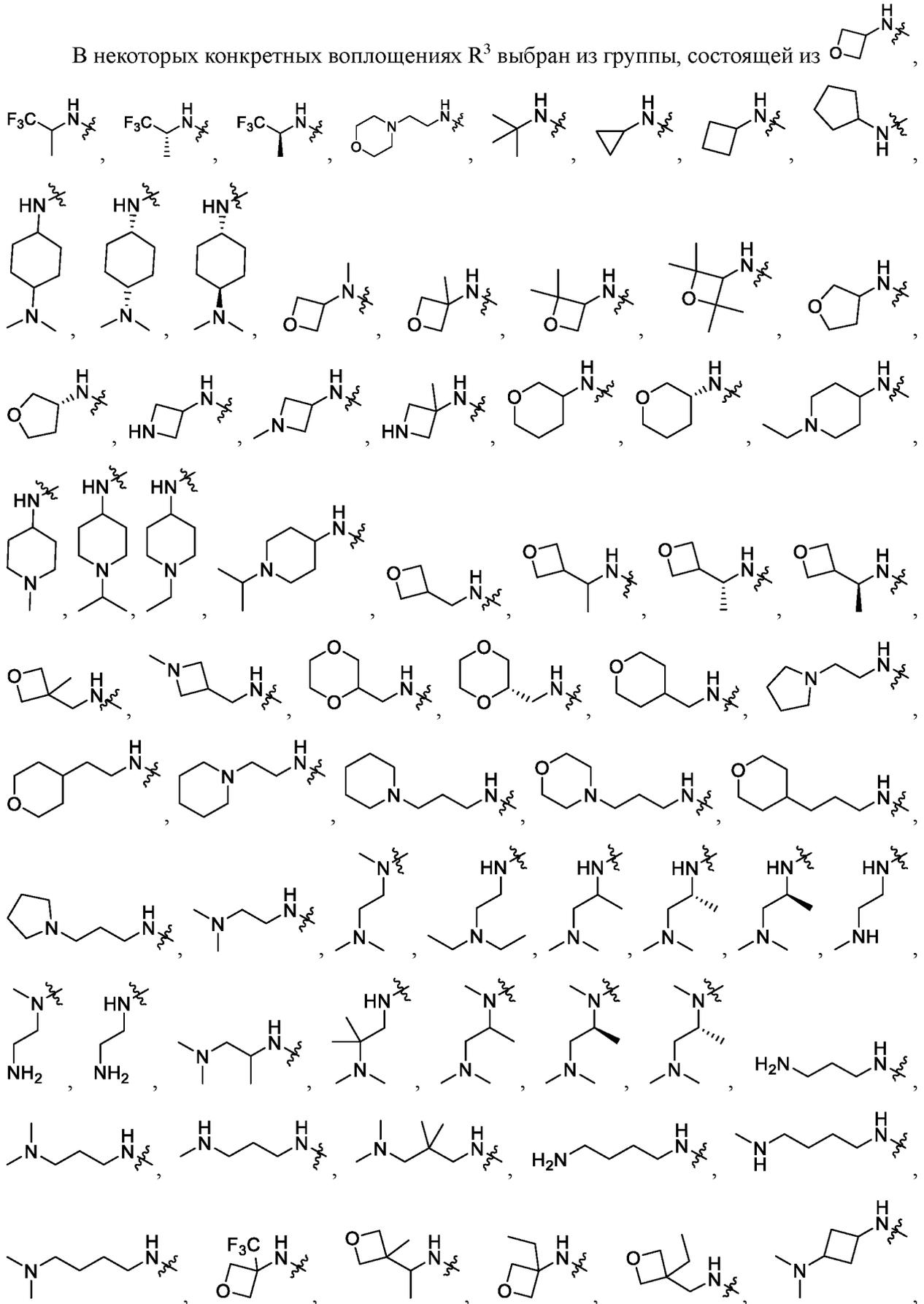
В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из брома, , , , , , , , $-\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NHC(O)R}^a$ или $-\text{NHC(O)NHR}^a$.

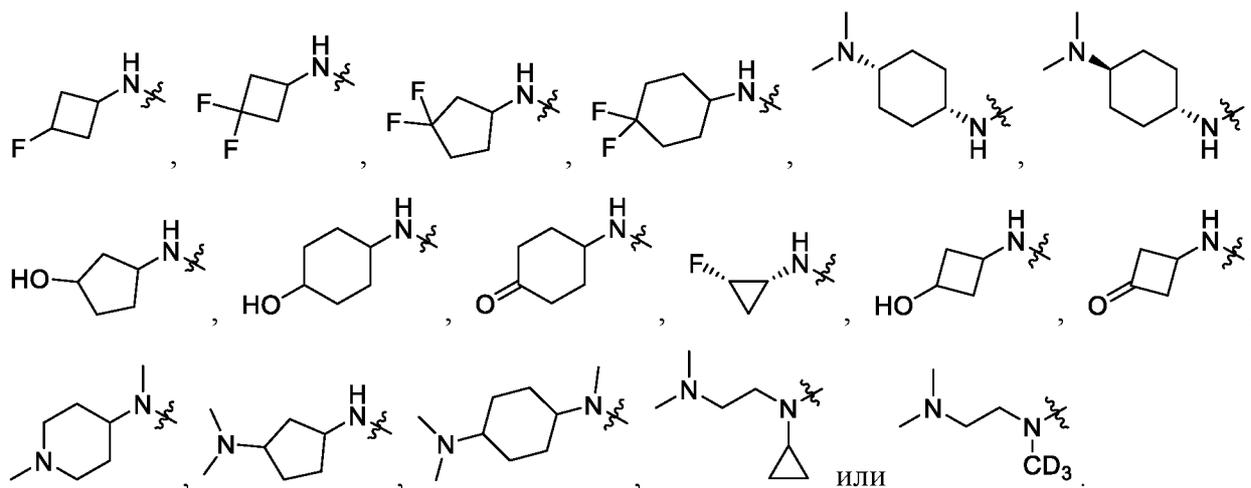
В некоторых конкретных воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из $-\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NHC(O)R}^a$ или $-\text{NHC(O)NHR}^a$.

В некоторых конкретных воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из $-NHR^b$ или $-NR^aR^b$. В некоторых конкретных воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из $-OR^a$. В некоторых конкретных воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из $-NHC(O)R^a$ или $-NHC(O)NHR^a$.



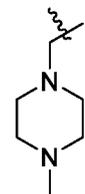
В некоторых конкретных воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из



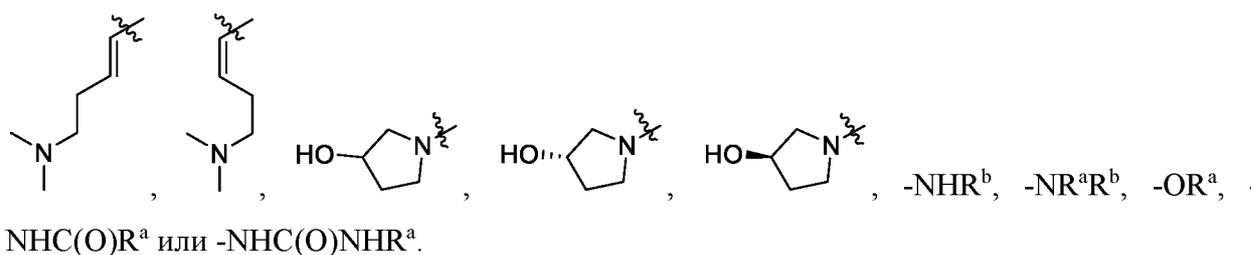


В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, 5-6-членного гетероциклила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)OR^a$ или $-NHC(O)NHR^a$; где C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или 5-6-членный гетероциклил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

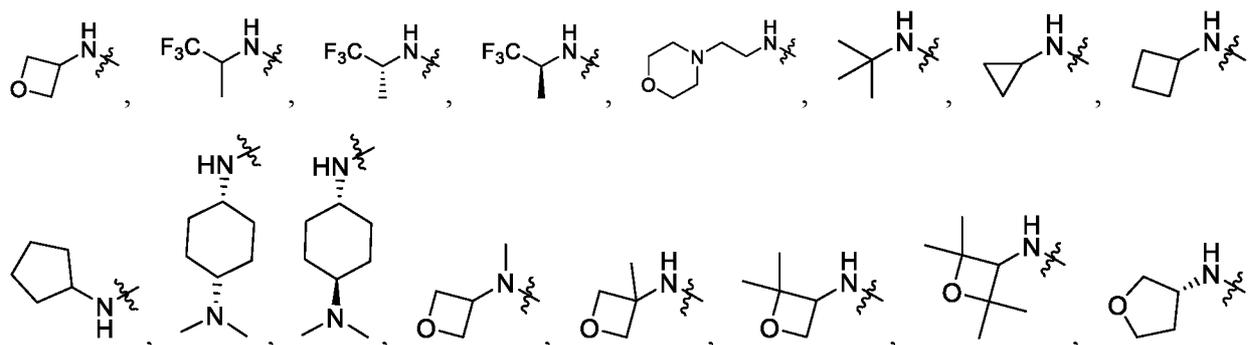
В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из брома, метила, бутенила, пирролидинила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-NHC(O)R^a$ или $-NHC(O)NHR^a$; где метил, бутенил или пирролидинил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

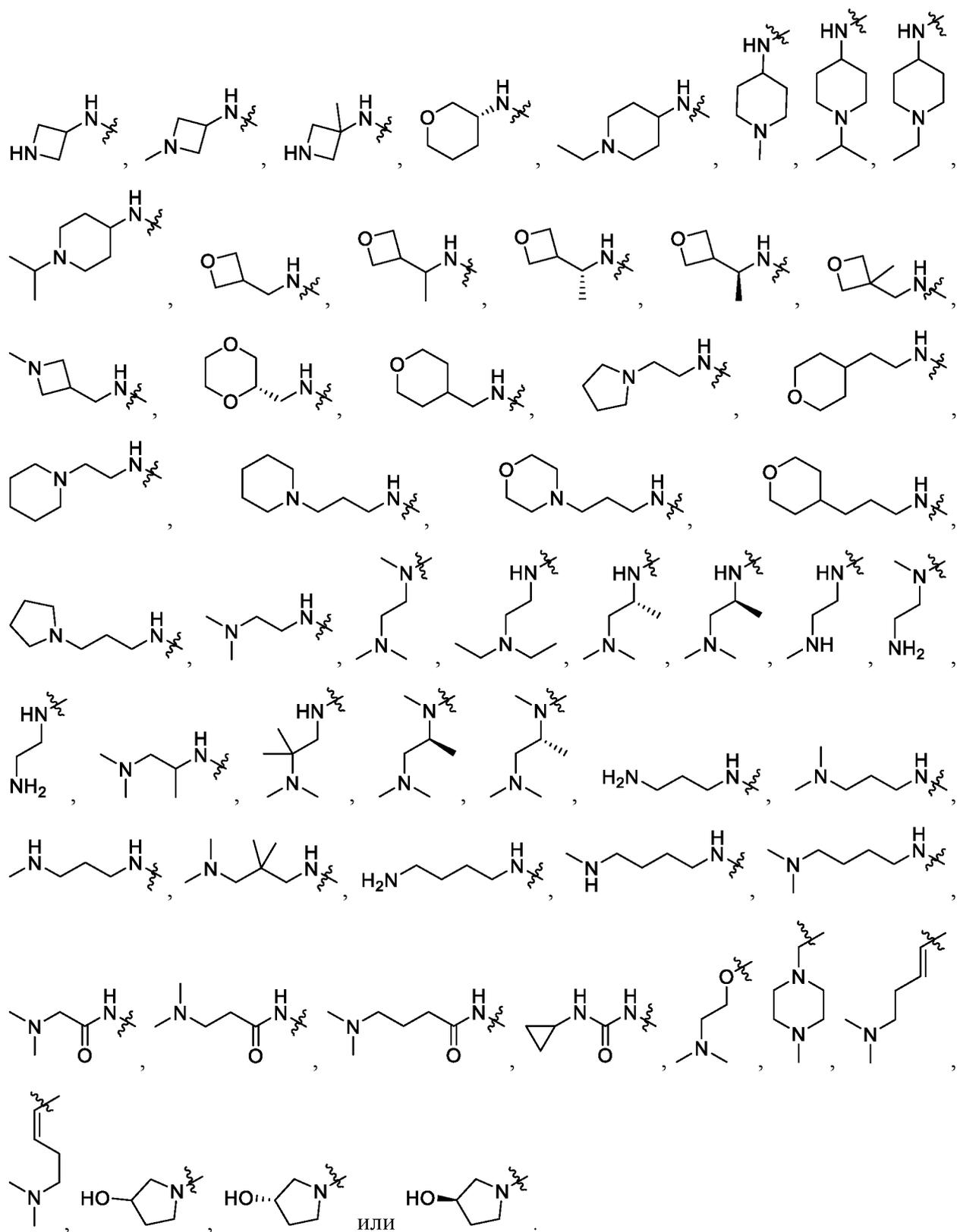


В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из брома,



В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из брома,





В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, -

$N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ или $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C_{6-10} арил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

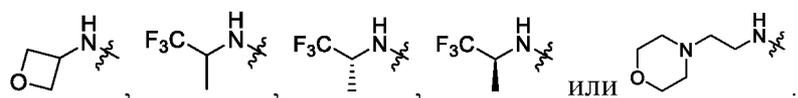
В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ или $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)OR^a$, где C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-3}\text{алкил})C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ или $-N(C_{1-3}\text{алкил})C(O)OR^a$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c .

В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, NH_2 , OH или $-NHR^b$.

В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или $-NHR^b$.

В некоторых других воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из брома,



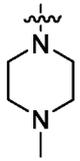
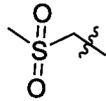
В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH , NH_2 , оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, групп $-N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-NH(C_{1-6}\text{алкил})$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C_{1-6}\text{алкил}-S(O)_2-C_{1-6}\text{алкила}$ или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH , галогена или C_{1-4} алкила.

В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, NH_2 , оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C_{1-4}алкил-S(O)_2-C_{1-4}алкила$ или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, NH_2 , галогена, циано, C_{1-4} алкила, $-C_{1-4}$ алкокси, групп $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-C_{1-4}алкил-S(O)_2-C_{1-4}алкила$ или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-3} алкила, группы $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{1-3}алкил-S(O)_2-C_{1-3}алкила$ или 6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, C_{1-3} алкила, группы $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C_{1-3}алкил-S(O)_2-C_{1-3}алкила$ или пиперазина, возможно замещенного одним или более чем одним C_{1-3} алкилом.

В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, метила, ,  или .

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из оксо, OH, NH_2 , галогена, циано, нитро, C_{1-8} алкокси, групп $-N(C_{1-8}алкил)_2$, $-NH(C_{1-8}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$ или 3-8-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-6} алкила.

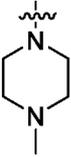
В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, NH_2 , оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкокси, групп $-N(C_{1-6}алкил)_2$, $-NH(C_{1-6}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$ или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-4} алкила.

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, NH_2 , оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$ или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, NH_2 , галогена, циано, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, группы $-N(C_{1-3}алкил)_2$ или 6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH, группы $-N(C_{1-3}алкил)_2$ или пиперазина, возможно замещенного одним или более чем одним C_{1-3} алкилом.

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из OH,  или .

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкокси, групп $-N(C_{1-6}алкил)_2$, $-NH(C_{1-8}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$ или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-4} алкила.

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$ или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых других воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или 4-6-членного

гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из ОН, галогена или C_{1-3} алкила.

В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-6-членный гетероарил.

В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил.

В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил. В некоторых конкретных воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-5} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : метил, этил, пропил, бутил, пентил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или пиперидинил.

В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одним или более чем одним R'' . В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-5} алкила, возможно замещенного одним или более чем одним R'' . В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, возможно замещенного одним или более чем одним R'' . В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одним или более чем одним R'' . В некоторых конкретных воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : метил, этил, пропил, бутил, пентил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых конкретных воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран

из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R["]: пропил или циклогексил. В некоторых конкретных воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из пропила, возможно замещенного одним или более чем одним R["]. В некоторых конкретных воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из циклогексила, возможно замещенного одним или более чем одним R["].

В некоторых других воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R["]: C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, C₃-циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил.

В некоторых других воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R["]: C₁-алкил или 3-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых других воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R["]: пропил, этил или оксетанил.

В некоторых воплощениях группа -N(C₁-алкил)₂, входящая в определение R["], выбрана из группы, состоящей из групп -N(C₁-алкил)₂ и -N(C₁-дейтероалкил)₂.

В некоторых воплощениях каждый R["] независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁-алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁-алкокси, групп -N(C₁-алкил)₂, -N(C₁-дейтероалкил)₂, -NH(C₁-алкил), C₃₋₆-циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁-алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R["] независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁-алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₁-алкокси, групп -N(C₁-алкил)₂, -N(C₁-дейтероалкил)₂, -NH(C₁-алкил), C₃₋₆-циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁-алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R["] независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁-алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁-алкокси, групп -N(C₁-алкил)₂, -N(C₁-дейтероалкил)₂, -NH(C₁-алкил), C₃₋₆-циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁-алкилом. В некоторых конкретных воплощениях каждый R["] независимо выбран из группы, состоящей из C₁-алкила, групп -N(C₁-алкил)₂, -N(C₁-дейтероалкил)₂, -NH(C₁-алкил), C₃₋₆-циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного

C_{1-6} алкилом. В некоторых конкретных воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, групп $-N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-N(C_{1-6}\text{дейтероалкил})_2$ или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-3} алкилом. В некоторых конкретных воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, групп $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-N(C_{1-4}\text{дейтероалкил})_2$ или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-3} алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH_2 , OH , циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, групп $-N(C_{1-3}\text{алкил})_2$, $-N(C_{1-3}\text{дейтероалкил})_2$, $-NH(C_{1-3}\text{алкил})$, C_{4-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-3} алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, оксо, дейтерия, NH_2 , OH , циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-N(C_{1-4}\text{дейтероалкил})_2$, $-NH(C_{1-4}\text{алкил})$, C_{5-6} циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-4} алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, OH , оксо, дейтерия, $-NH_2$, метила, этила, пропила, трифторметила, $-N(CH_3)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHCH_3$, морфолинила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиридила, 1,4-диоксанила или оксетанила, возможно замещенного метилом или этилом.

В некоторых воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NH_2 , OH , оксо, дейтерия, циано, нитро, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} алкокси, групп $-N(C_{1-8}\text{алкил})$, $-NH(C_{1-8}\text{алкил})$, C_{3-6} циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-8} алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH_2 , OH , циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, групп $-N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-NH(C_{1-6}\text{алкил})$, C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-6} алкилом. В некоторых конкретных воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, групп $-N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-NH(C_{1-6}\text{алкил})$, C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-6} алкилом. В некоторых конкретных воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, группы $-N(C_{1-6}\text{алкил})_2$ или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-3} алкилом. В некоторых конкретных воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из

C₁₋₄алкила, группы -N(C₁₋₄алкил)₂ или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁₋₃алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, групп -N(C₁₋₃алкил)₂, -NH(C₁₋₃алкил), C₄₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁₋₃алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, C₁₋₄алкила, фторC₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, групп -N(C₁₋₄алкил)₂, -NH(C₁₋₄алкил), C₅₋₆циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁₋₄алкилом.

В некоторых воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из фтора, OH, оксо, дейтерия, -NH₂, метила, этила, пропила, трифторметила, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCH₃, морфолинила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила или оксетанила, возможно замещенного метилом или этилом.

В некоторых конкретных воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила или группы -N(C₁₋₄алкил)₂. В некоторых конкретных воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила или группы -N(C₁₋₂алкил)₂. В некоторых конкретных воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из фтора, OH, оксо, метила, этила, пропила, трифторметила или -N(CH₃)₂.

В некоторых других воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NH₂, OH, циано, нитро, C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, групп -N(C₁₋₈алкил)₂, -NH(C₁₋₈алкил), C₃₋₆циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила.

В некоторых других воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NH₂, OH, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, групп -N(C₁₋₆алкил)₂, -NH(C₁₋₆алкил), C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых других воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NH₂, OH, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, групп -N(C₁₋₃алкил)₂, -NH(C₁₋₃алкил), C₄₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила.

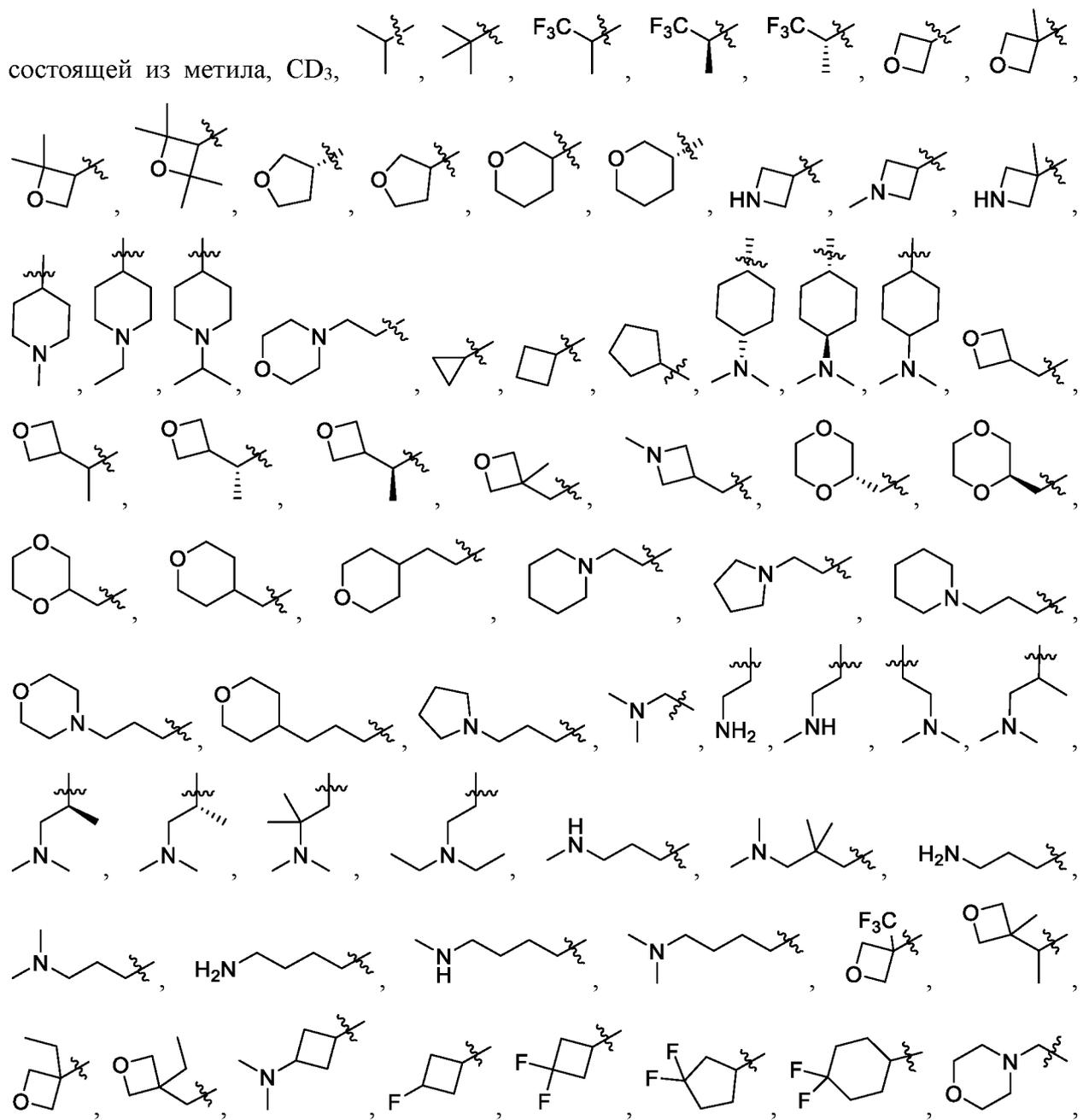
В некоторых других воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, NH₂, OH, циано, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, групп -N(C₁₋₄алкил)₂, -NH(C₁₋₄алкил), C₅₋₆циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила. В некоторых других воплощениях каждый R" независимо выбран из группы, состоящей из

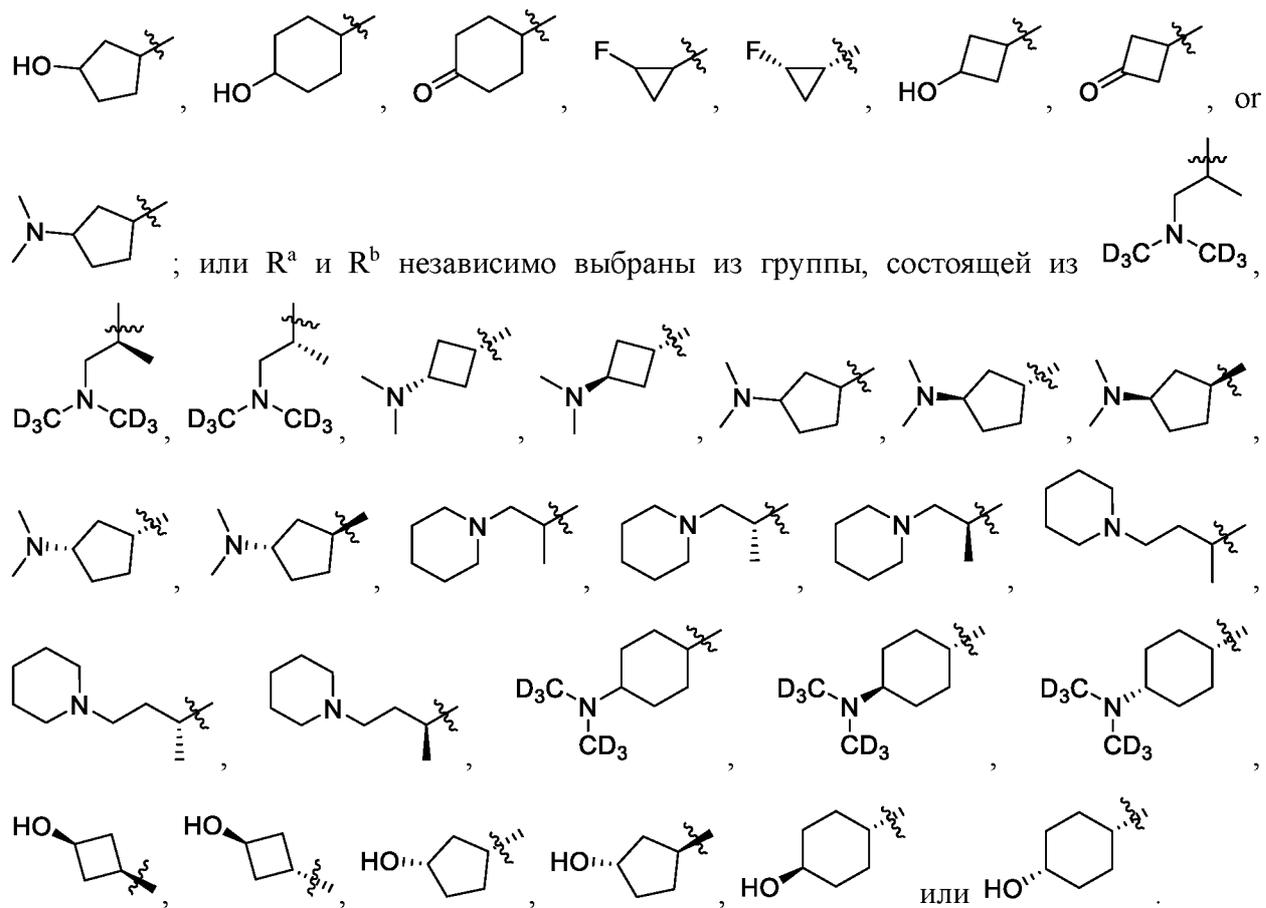
фтора, $-\text{NH}_2$, метила, этила, пропила, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_3$, морфолинила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила или оксетанила. В некоторых других воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из галогена или 3-6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых других воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома или 6-членного гетероциклоалкила.

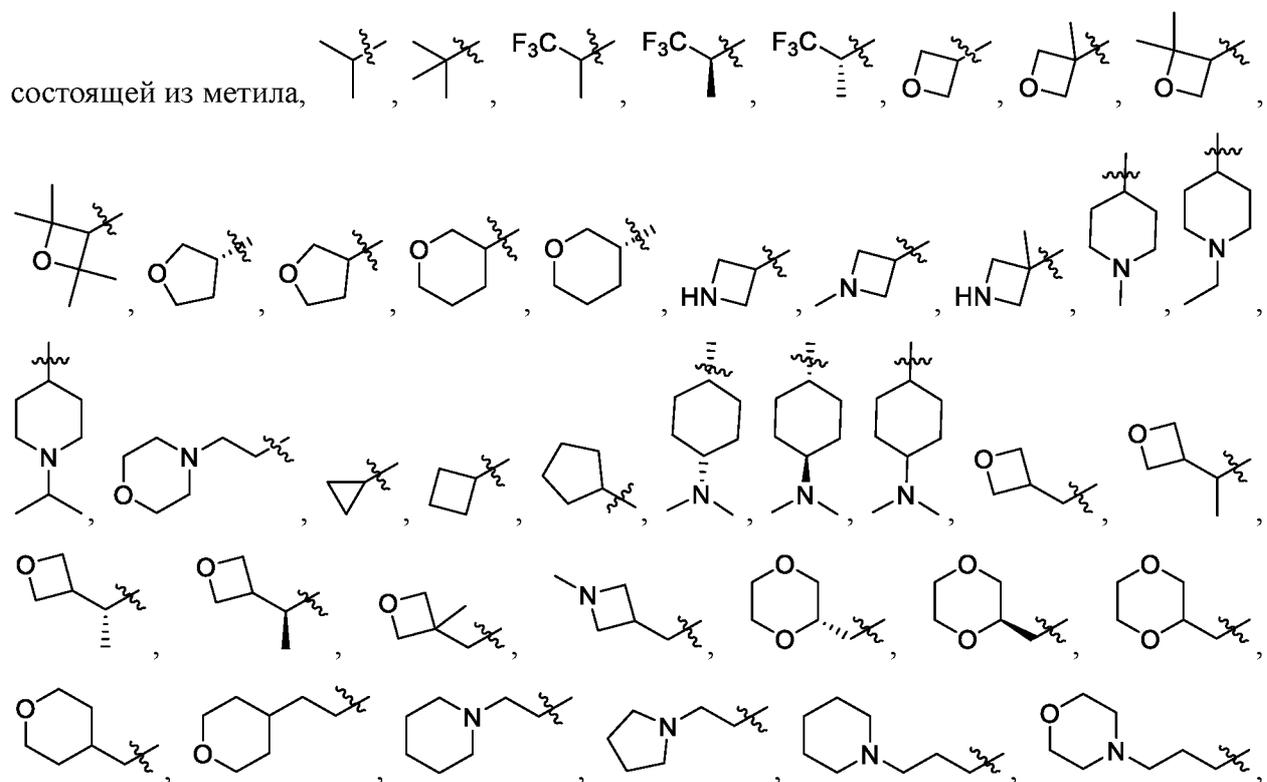
В некоторых других воплощениях каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора или морфолинила.

В некоторых воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из метила, CD_3 ,





В некоторых других воплощениях каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы,

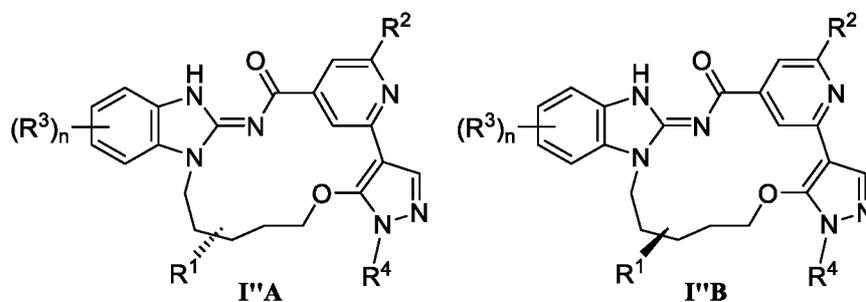


R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : метил, этил, пропил, бутил, пентил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; или каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : пропил или циклогексил;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, оксо, дейтерия, NH_2 , OH , циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-N(C_{1-4}дейтероалкил)_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, C_{5-6} циклоалкила или 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-4} алкилом; или каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, OH , оксо, дейтерия, $-NH_2$, метила, этила, пропила, трифторметила, $-N(CH_3)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHCH_3$, морфолинила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила или оксетанила, возможно замещенного метилом или этилом;

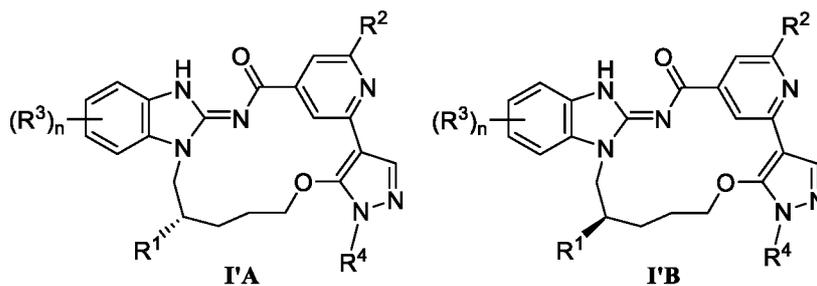
R^4 выбран из C_{1-3} алкила, или R^4 выбран из метила.

В некоторых воплощениях соединение формулы I', его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединения формулы I''A или соединения формулы I''B, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли



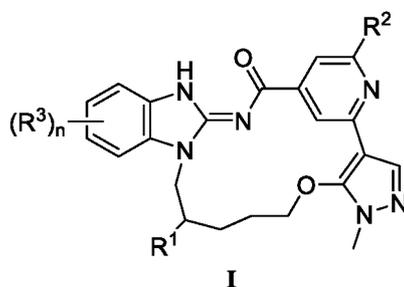
где n , R^1 , R^2 , R^3 или R^4 являются такими, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединение формулы I', его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединения формулы I''A или соединения формулы I''B, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли



где n , R^1 , R^2 , R^3 или R^4 являются такими, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединение формулы I', его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединения формулы I, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли



где n , R^1 , R^2 или R^3 являются такими, как определено выше.

В некоторых воплощениях в соединении формулы I:

R^1 выбран из группы, состоящей из C_3 -циклоалкила, группы C_{3-5} циклоалкил- C_{1-3} алкил- или C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-8} алкила или C_{1-8} алкокси, где C_{1-8} алкил или C_{1-8} алкокси возможно замещен одним или более чем одним R^1 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, амино или нитро;

R^4 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-8} алкила, C_2 -алкенила, C_2 -алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})C(O)OR^a$, где C_{1-8} алкил, C_2 -алкенил, C_2 -алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-8} алкокси, групп $-N(C_{1-8} \text{ алкил})_2$, $-NH(C_{1-8} \text{ алкил})$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$,

$-\text{NHC(O)R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^a$ или 3-8-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одним или более чем одним гидроксигруппой, галогеном или C_{1-6} алкилом;

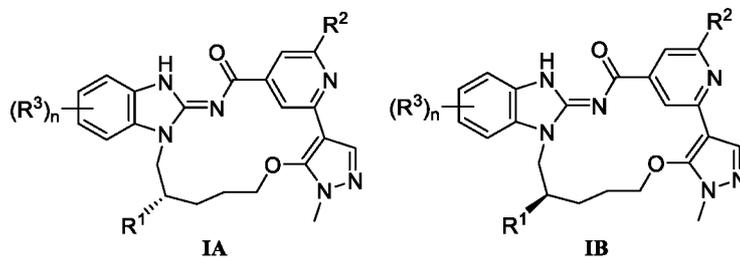
каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-8} алкил, C_{2-8} алкенил, C_{2-8} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил;

каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NH_2 , OH , циано, нитро, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, групп $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{алкил})$, C_{3-6} циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых воплощениях гетероатомы в гетероциклоалкиле, гетероциклиле или гетероариле, описанных здесь, выбраны из группы состоящей из N, O или S, а остальные атомы кольца выбраны из углерода; в некоторых воплощениях гетероатомы в гетероциклоалкиле, гетероциклиле или гетероариле, описанных здесь, выбраны из N или O, а остальные атомы кольца выбраны из углерода; в некоторых воплощениях количество гетероатомов в гетероциклоалкиле, гетероциклиле или гетероариле, описанных здесь, выбрано из 1, 2, 3, 4 или 5; в некоторых воплощениях количество гетероатомов в гетероциклоалкиле, гетероциклиле или гетероариле, описанных здесь, выбрано из 1, 2, или 3.

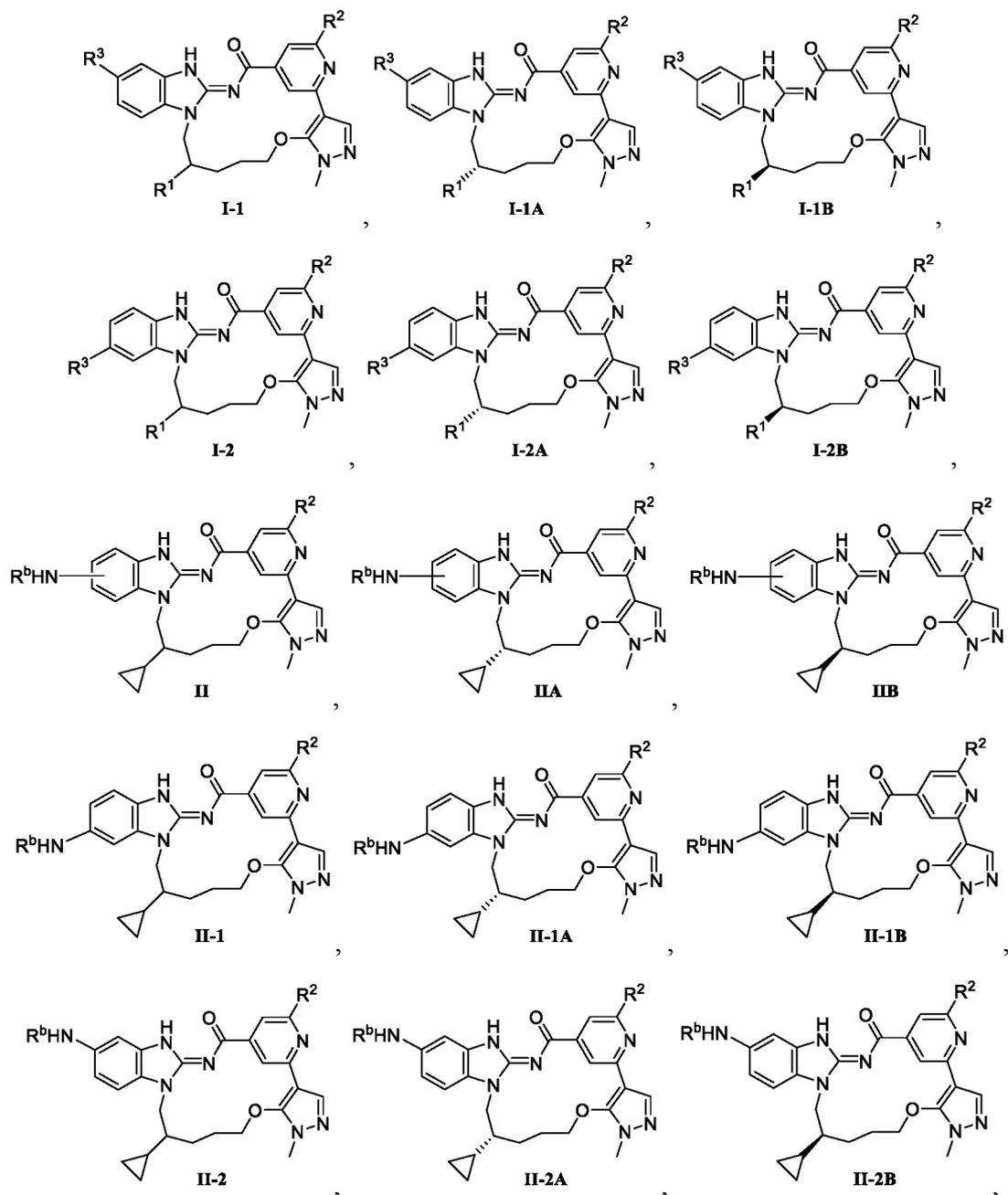
В некоторых воплощениях соединение формулы I', соединение формулы I'A, соединение формулы I'B, соединение формулы I, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединения формулы IA или соединения формулы IB, их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей



где n , R^1 , R^2 или R^3 являются такими, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединение формулы I', соединение формулы I'A, соединение формулы I'B, соединение формулы I, соединение формулы IA, соединение формулы IB, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединения формулы I-1, соединения

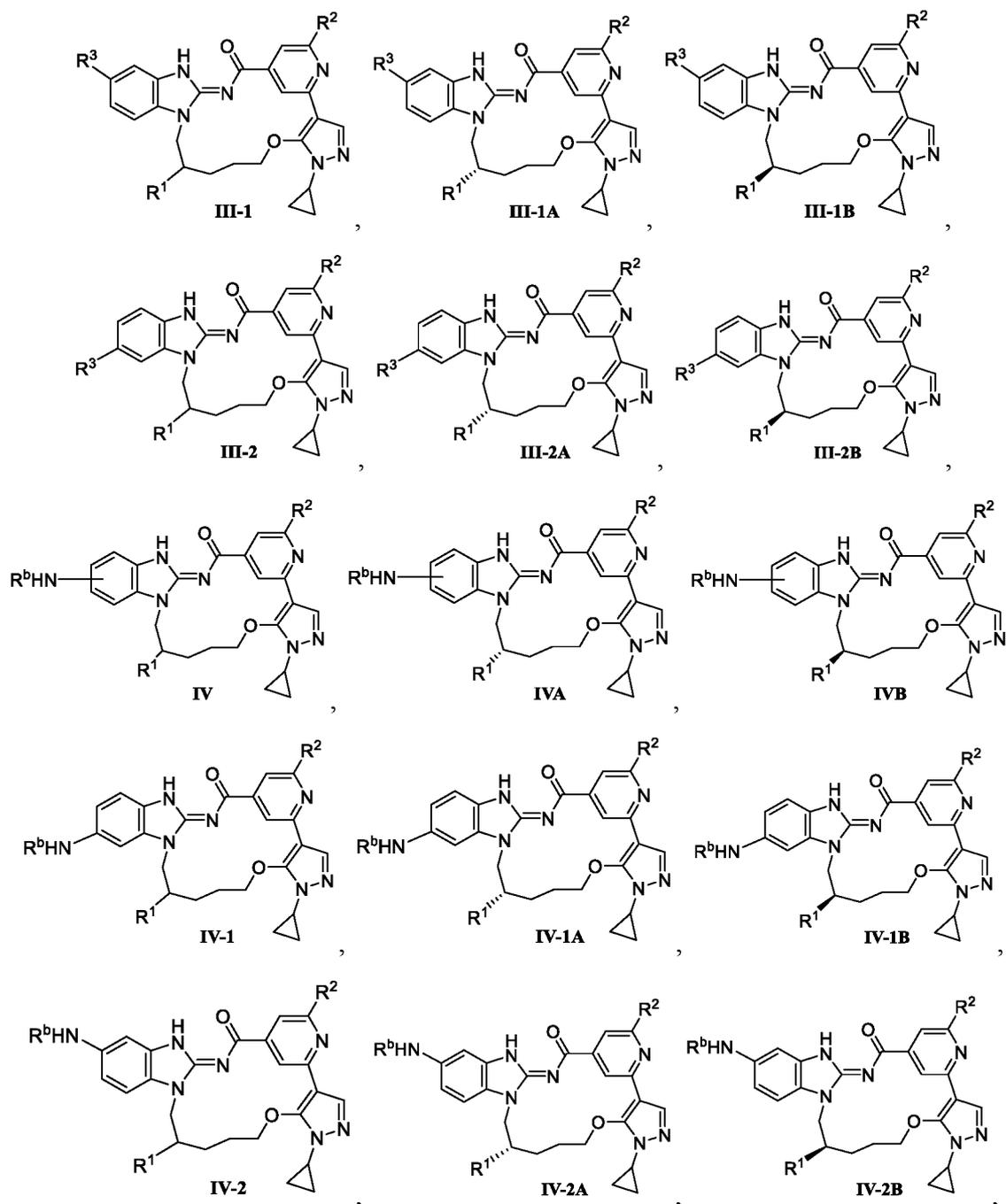
формулы I-1A, соединения формулы I-1B, соединения формулы I-2, соединения формулы I-2A, соединения формулы I-2B, соединения формулы II, соединения формулы IIА, соединения формулы IIВ, соединения формулы II-1, соединения формулы II-1А, соединения формулы II-1В, соединения формулы II-2, соединения формулы II-2А или соединения формулы II-2В, их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей



где R^b , R^1 , R^2 или R^3 являются такими, как определено выше.

В некоторых воплощениях соединение формулы I', соединение формулы I'А, соединение формулы I'В, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединения формулы III-1, соединения формулы III-1А, соединения формулы III-1В, соединения формулы III-2,

соединения формулы III-2A, соединения формулы III-2B, соединения формулы IV, соединения формулы IVA, соединения формулы IVB, соединения формулы IV-1, соединения формулы IV-1A, соединения формулы IV-1B, соединения формулы IV-2, соединения формулы IV-2A, соединения формулы IV-2B, их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей

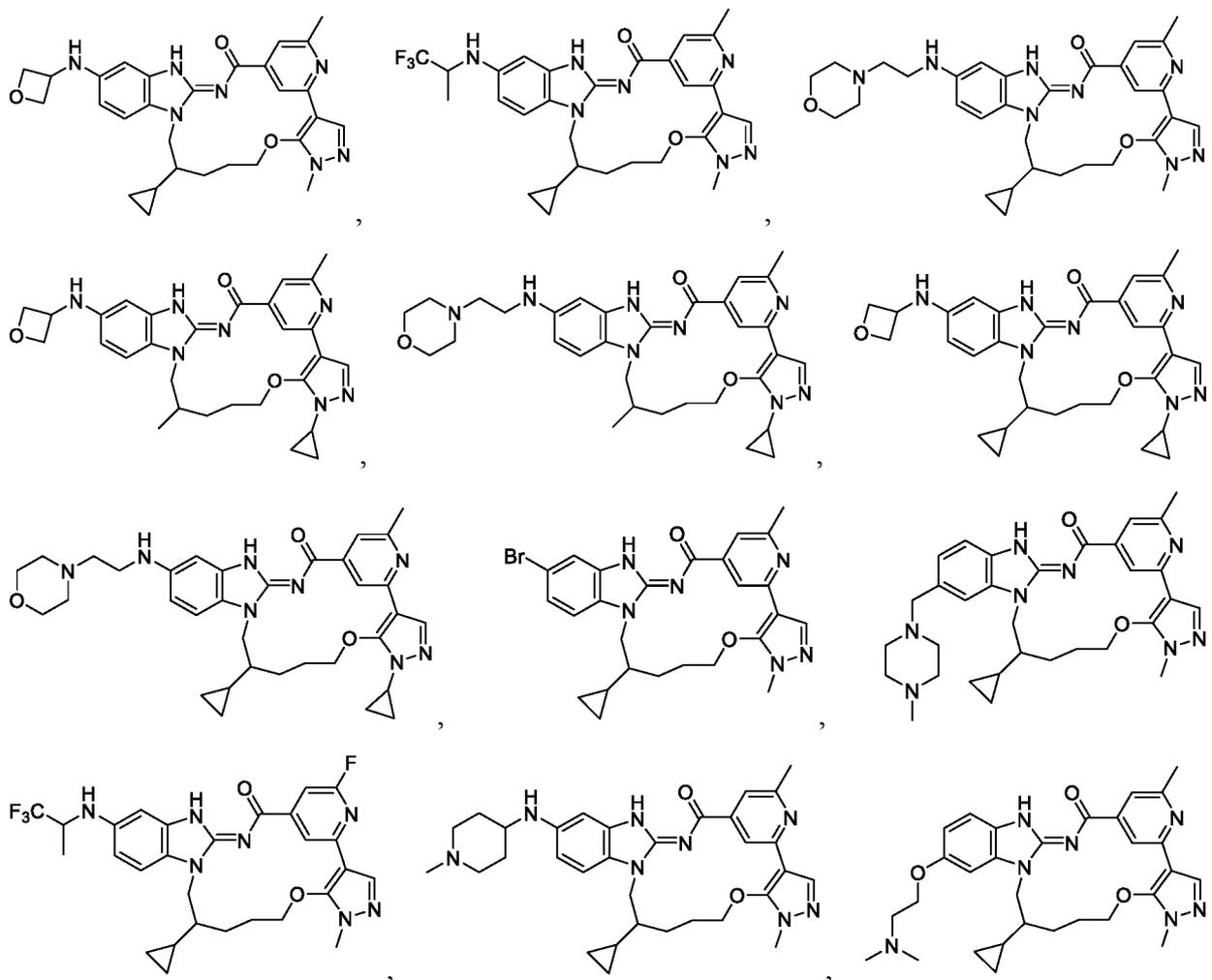


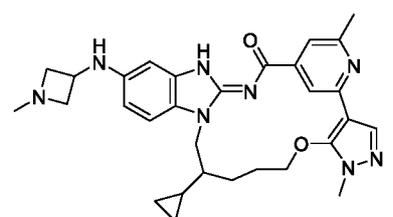
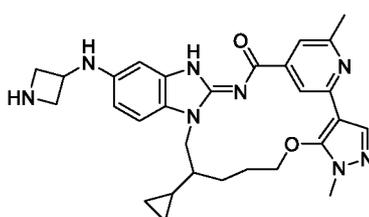
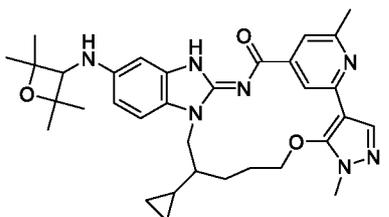
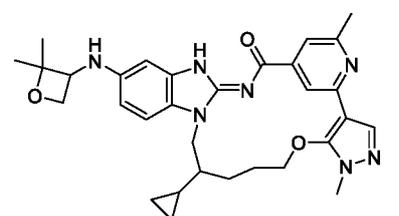
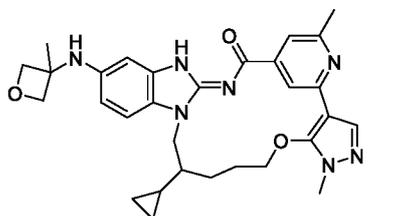
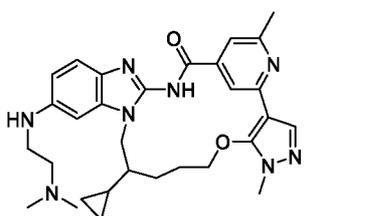
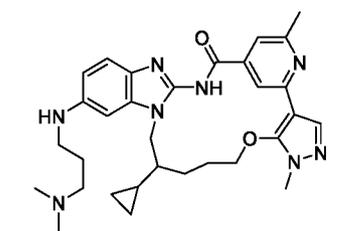
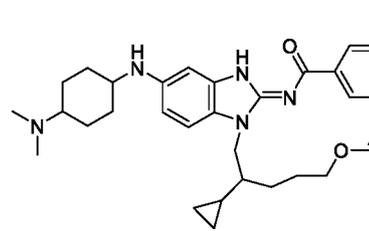
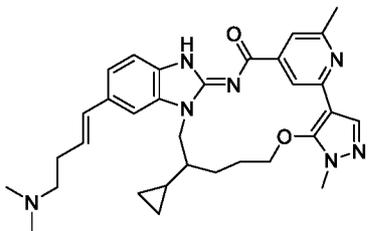
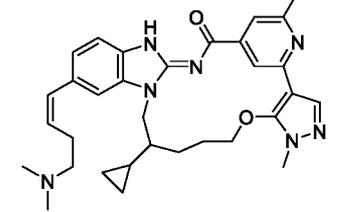
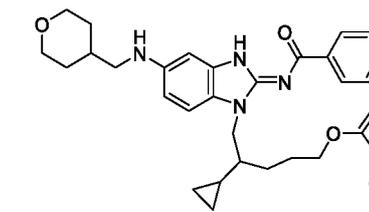
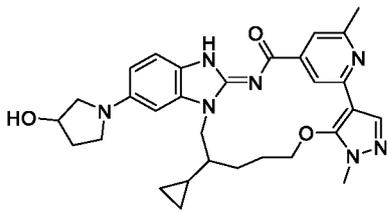
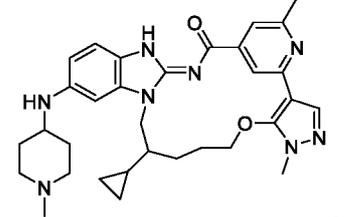
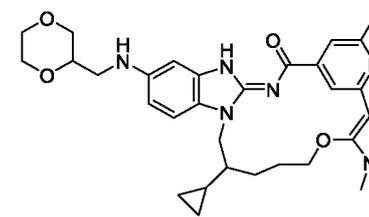
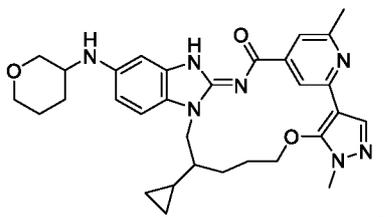
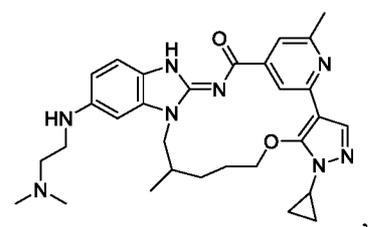
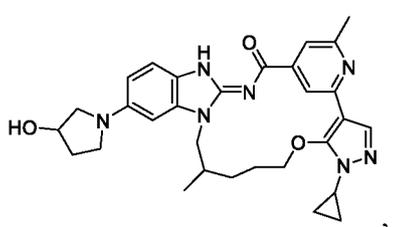
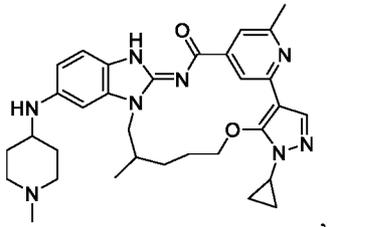
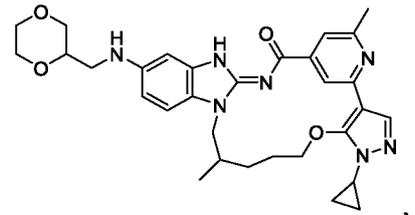
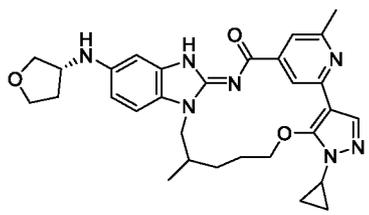
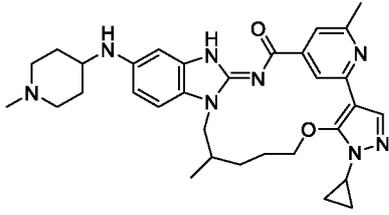
где R^b, R¹, R² или R³ являются такими, как определено выше.

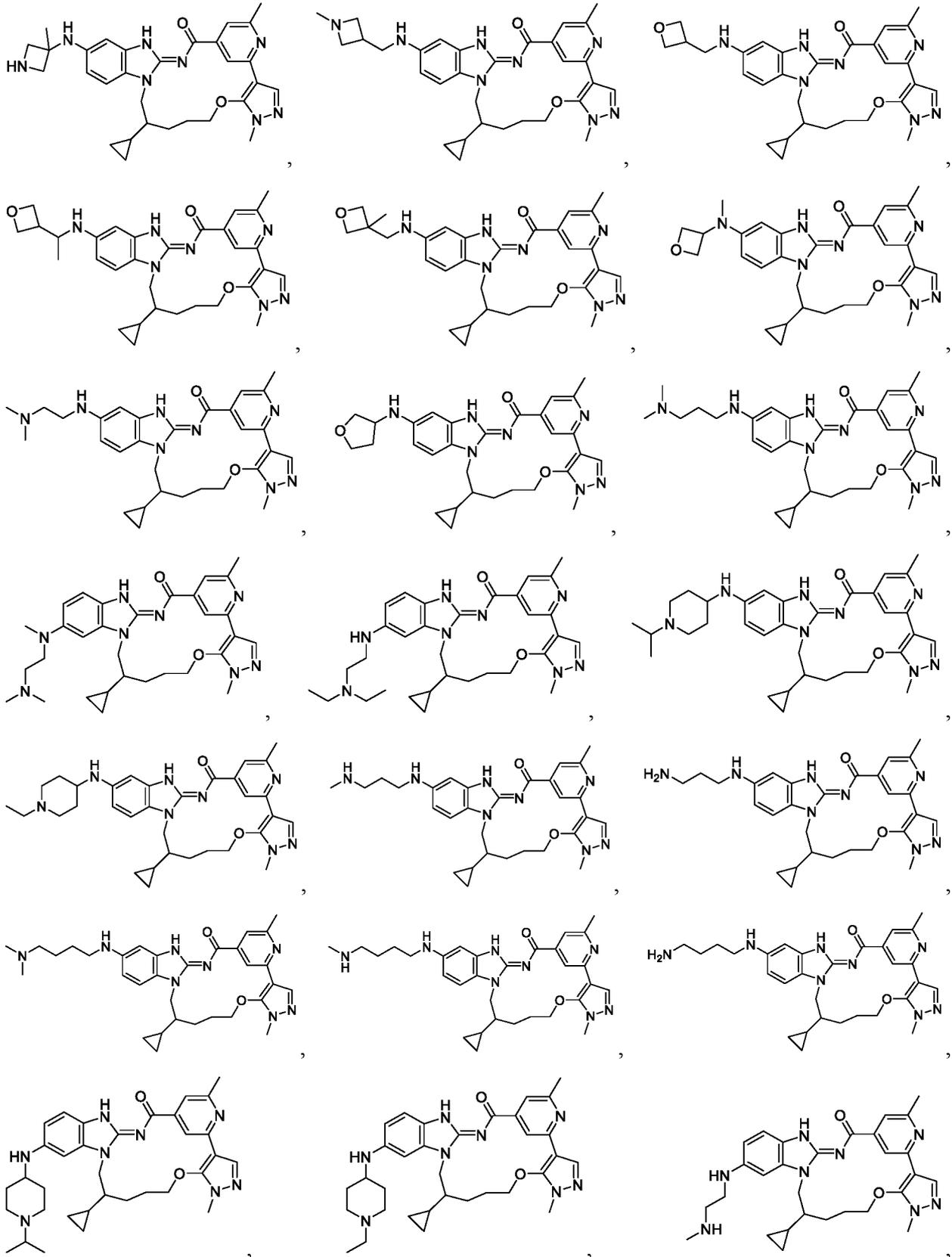
В некоторых воплощениях настоящим изобретением охватываются варианты, определенные выше, и их воплощения, а также любые их комбинации. Следует понимать, что любое воплощение соединений по настоящему изобретению, как описано выше, и

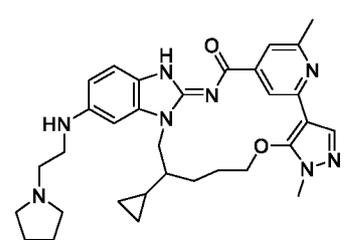
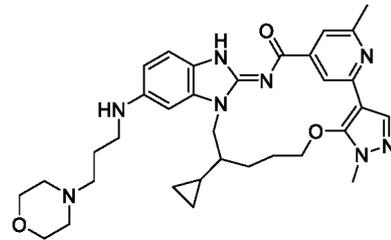
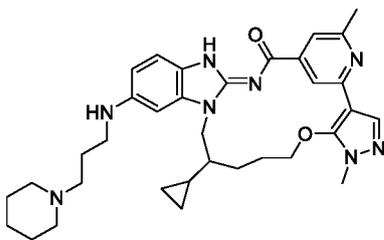
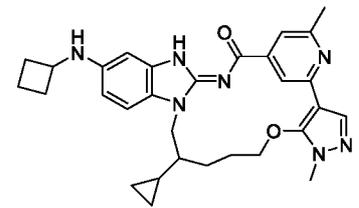
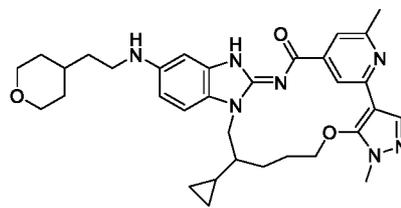
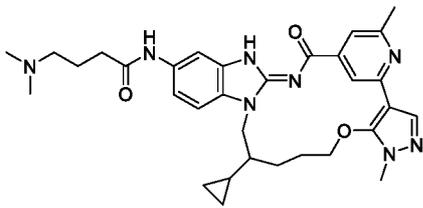
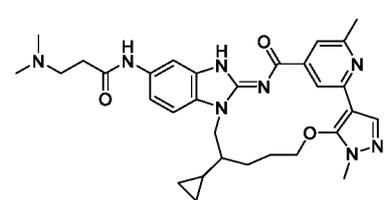
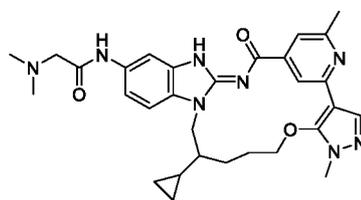
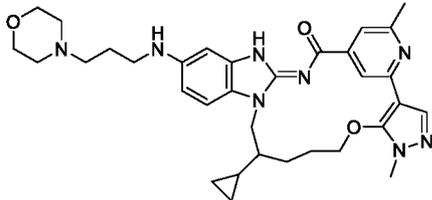
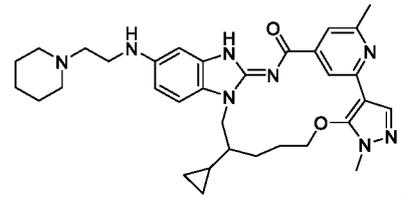
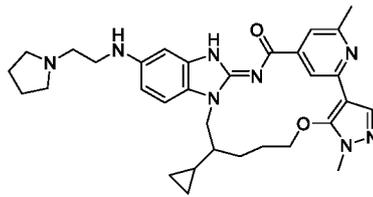
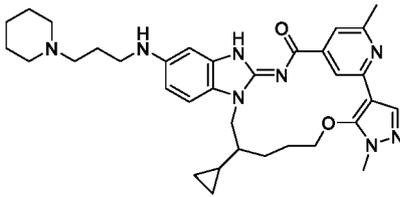
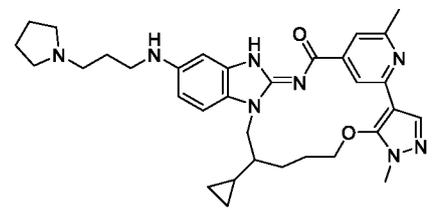
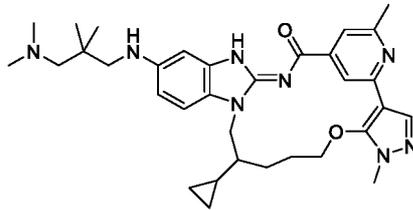
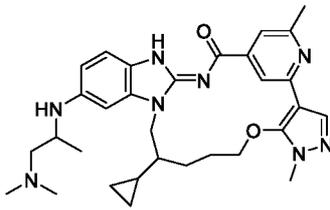
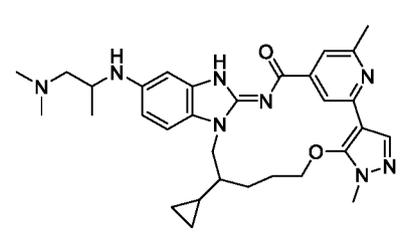
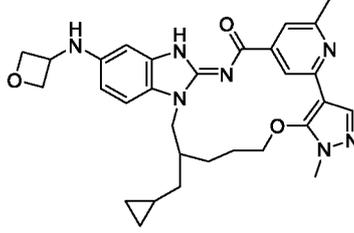
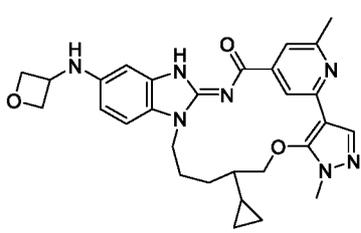
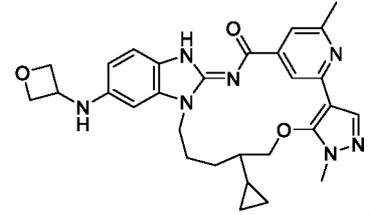
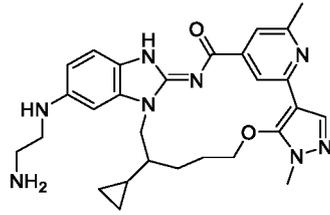
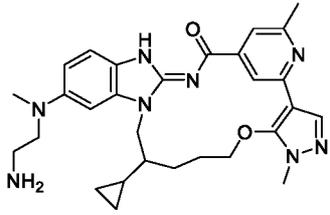
любые отдельные заместители, представленные здесь в отношении конкретных заместителей n , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 в соединениях по настоящему изобретению, как описано выше, могут быть независимо объединены с другими воплощениями настоящего изобретения и/или заместителями соединений для образования воплощений настоящего изобретения, конкретно не представленных выше. Кроме того, в случаях, когда в подробном описании и/или формуле изобретения раскрыт список заместителей в отношении любых конкретных заместителей n , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , следует понимать, что один или более чем один заместитель может быть исключен из списка, и оставшийся список заместителей будет считаться воплощением настоящего изобретения.

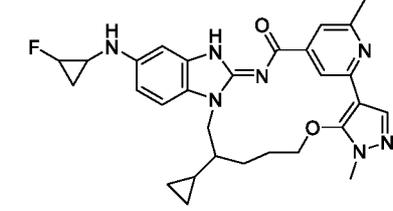
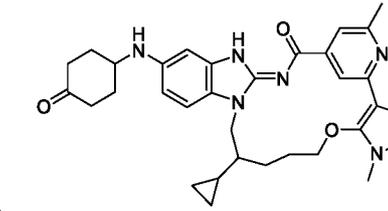
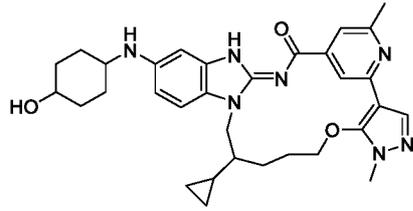
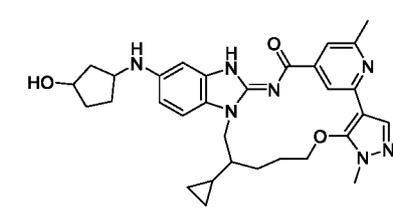
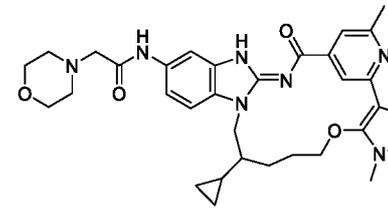
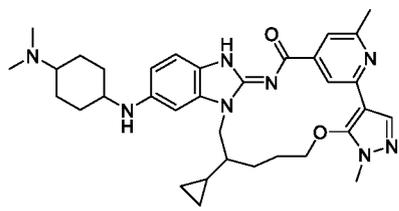
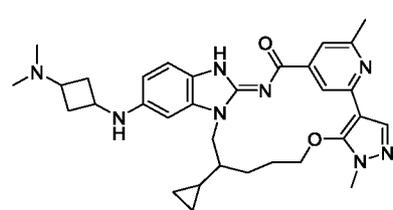
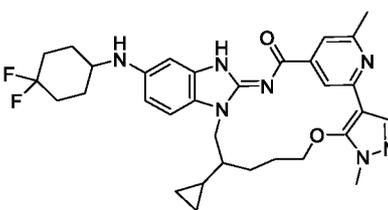
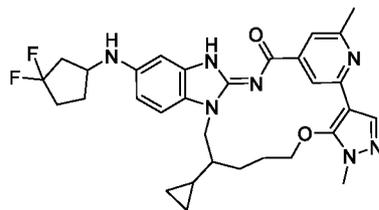
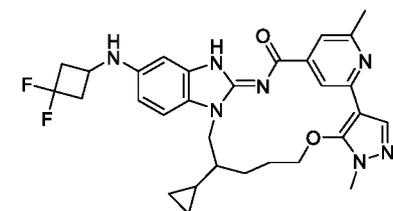
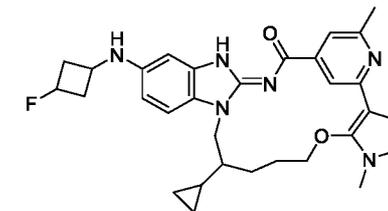
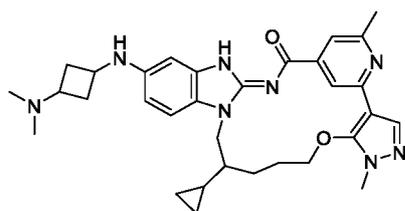
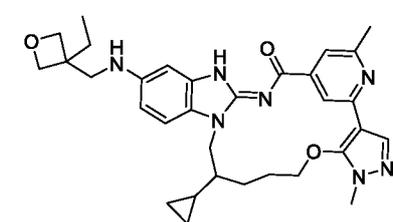
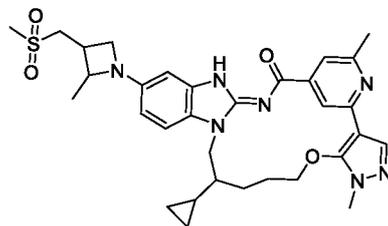
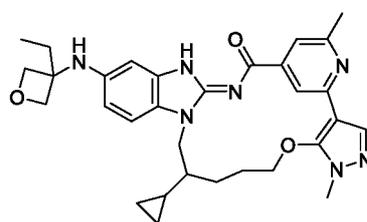
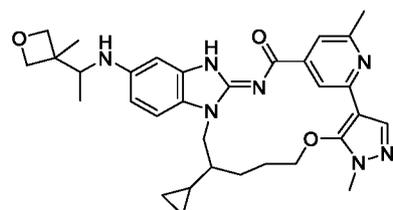
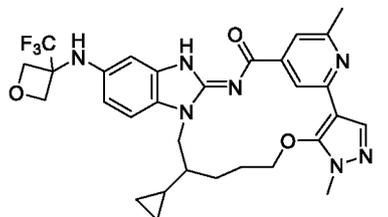
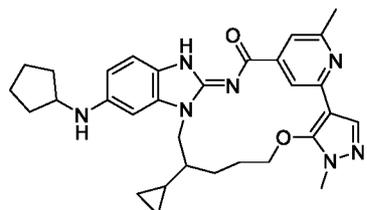
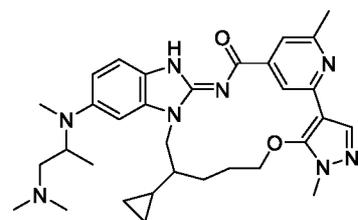
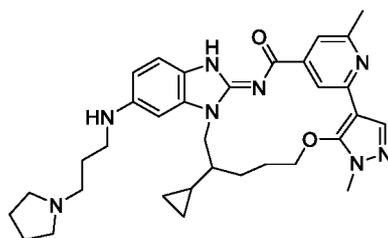
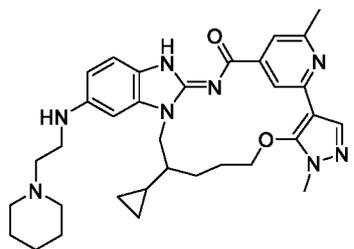
В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение следующей формулы, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль:

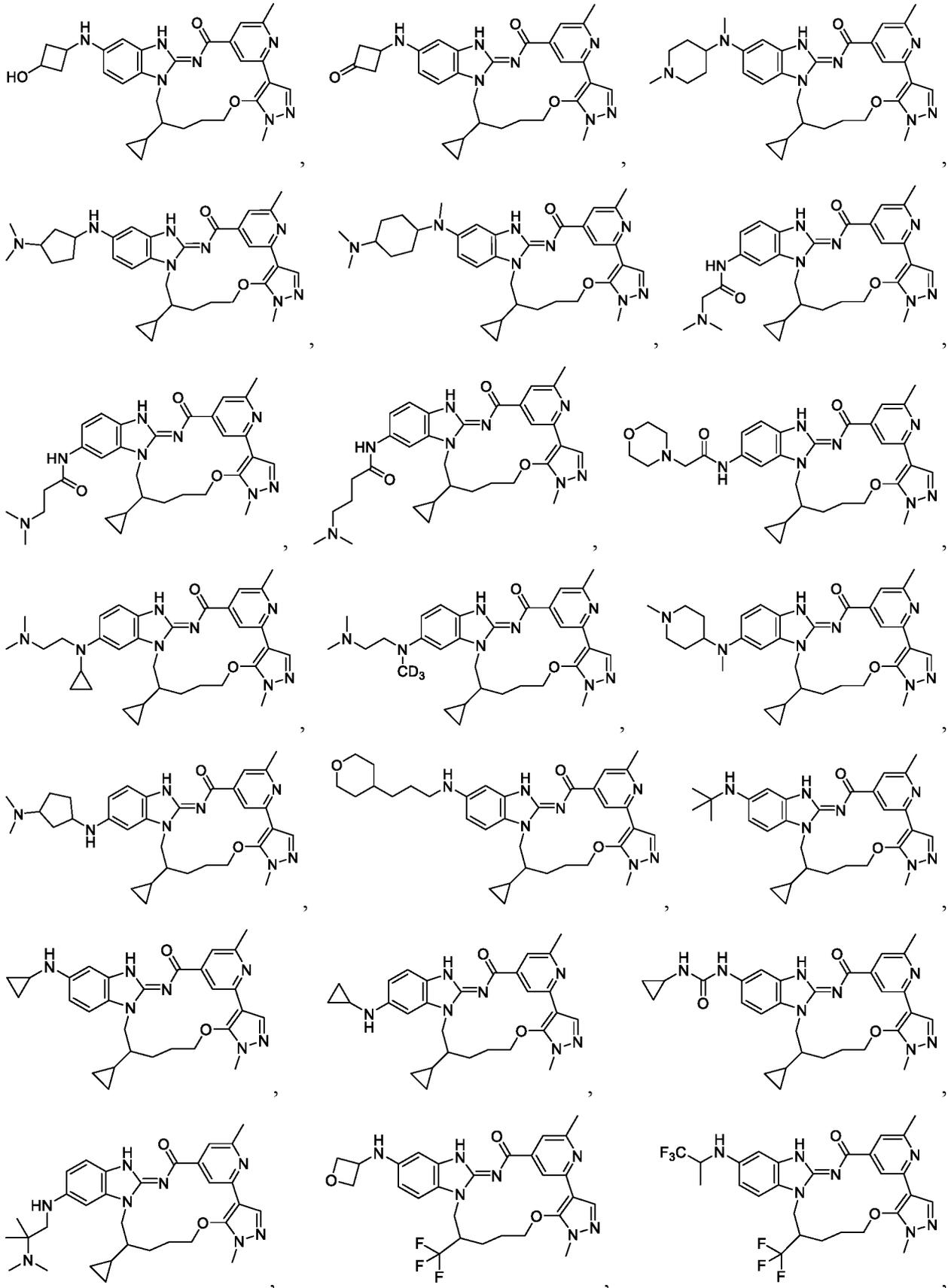


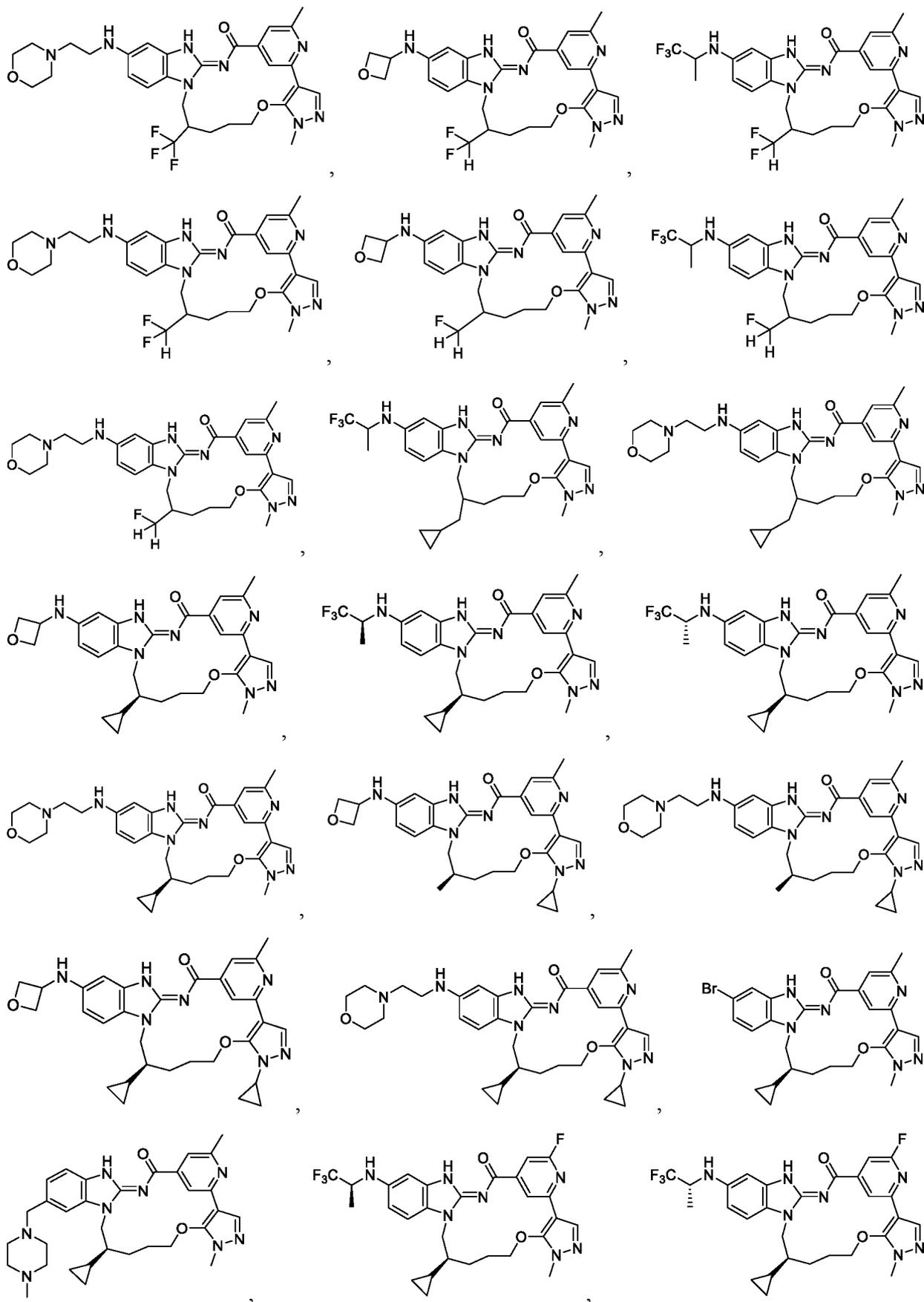


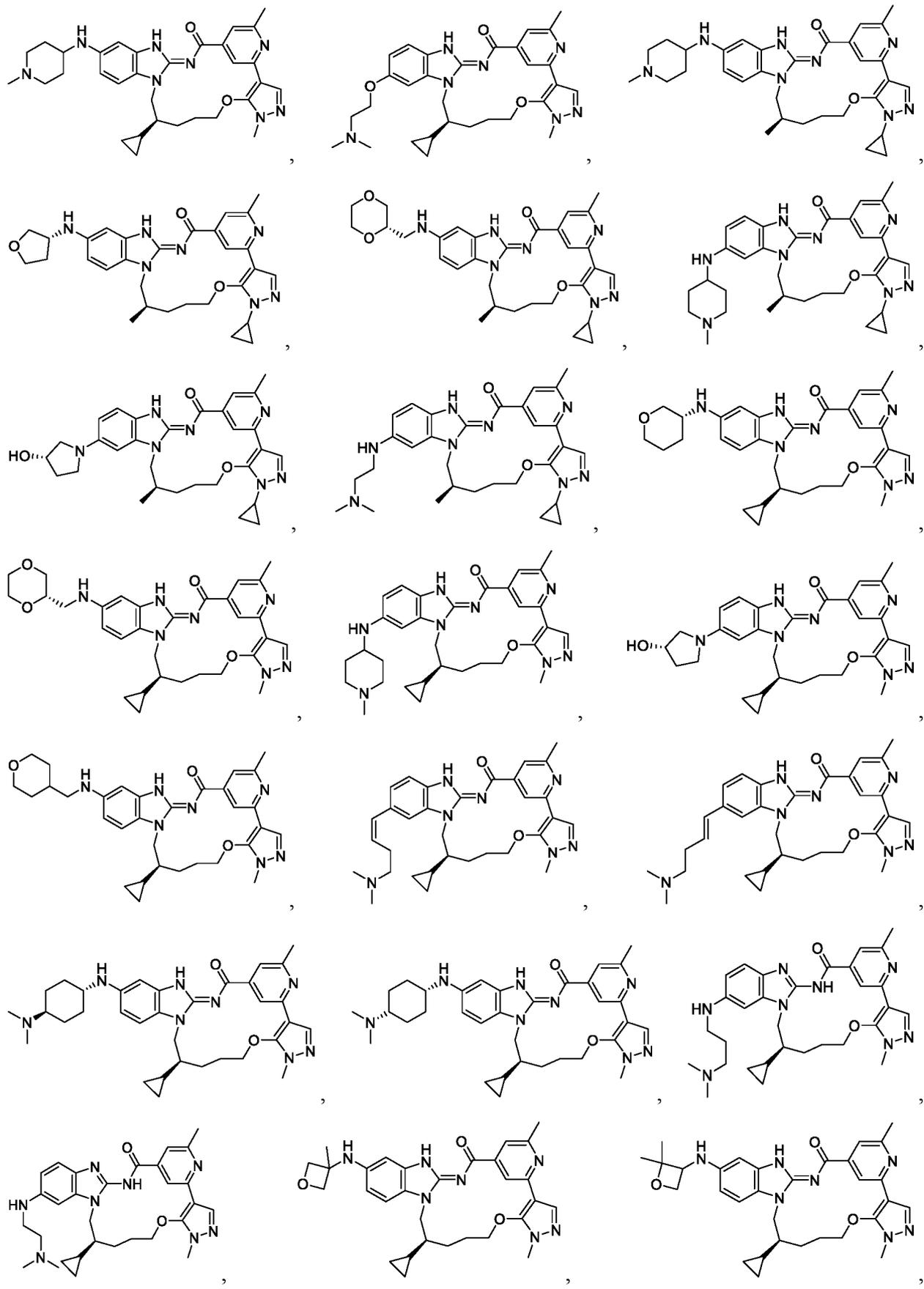


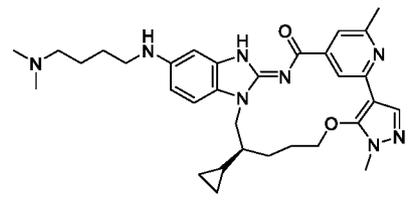
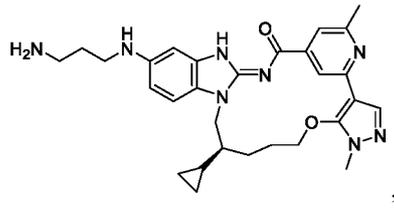
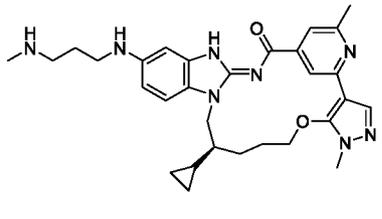
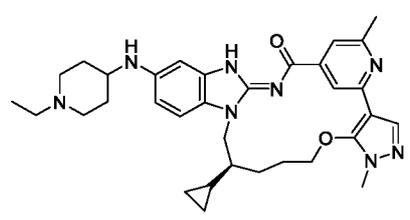
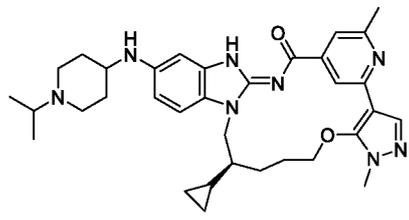
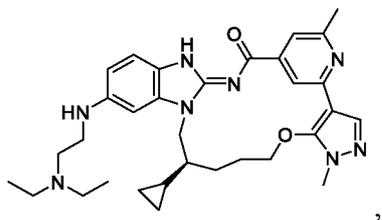
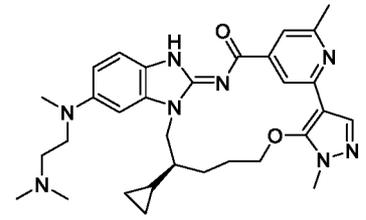
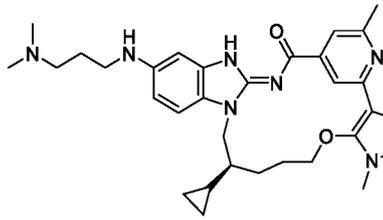
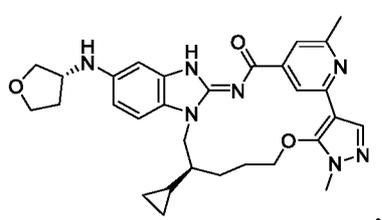
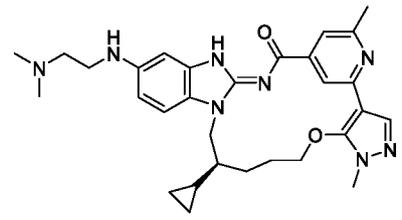
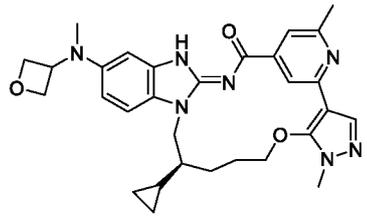
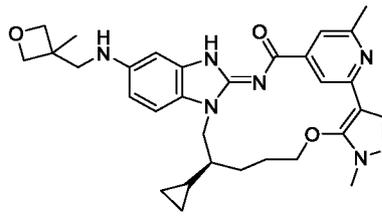
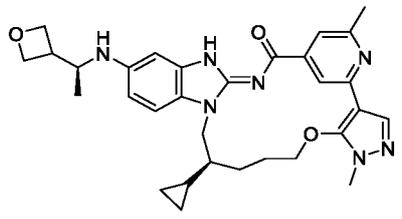
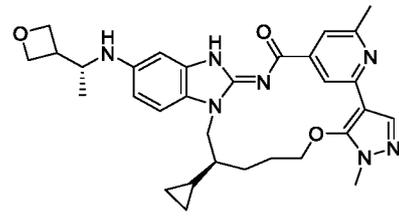
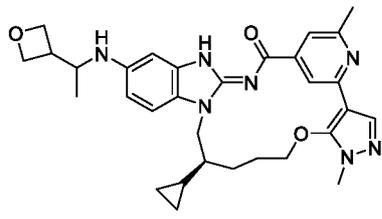
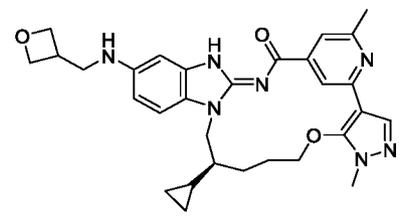
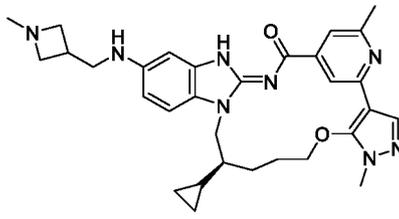
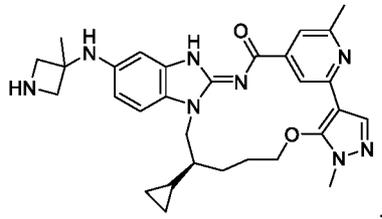
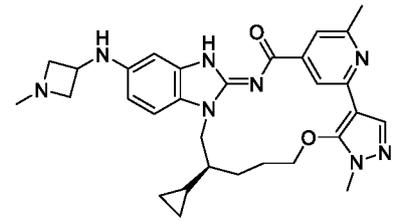
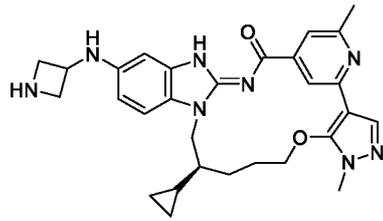
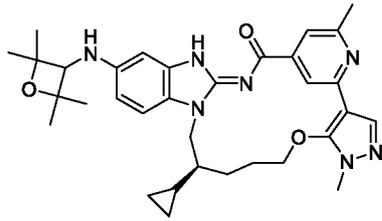


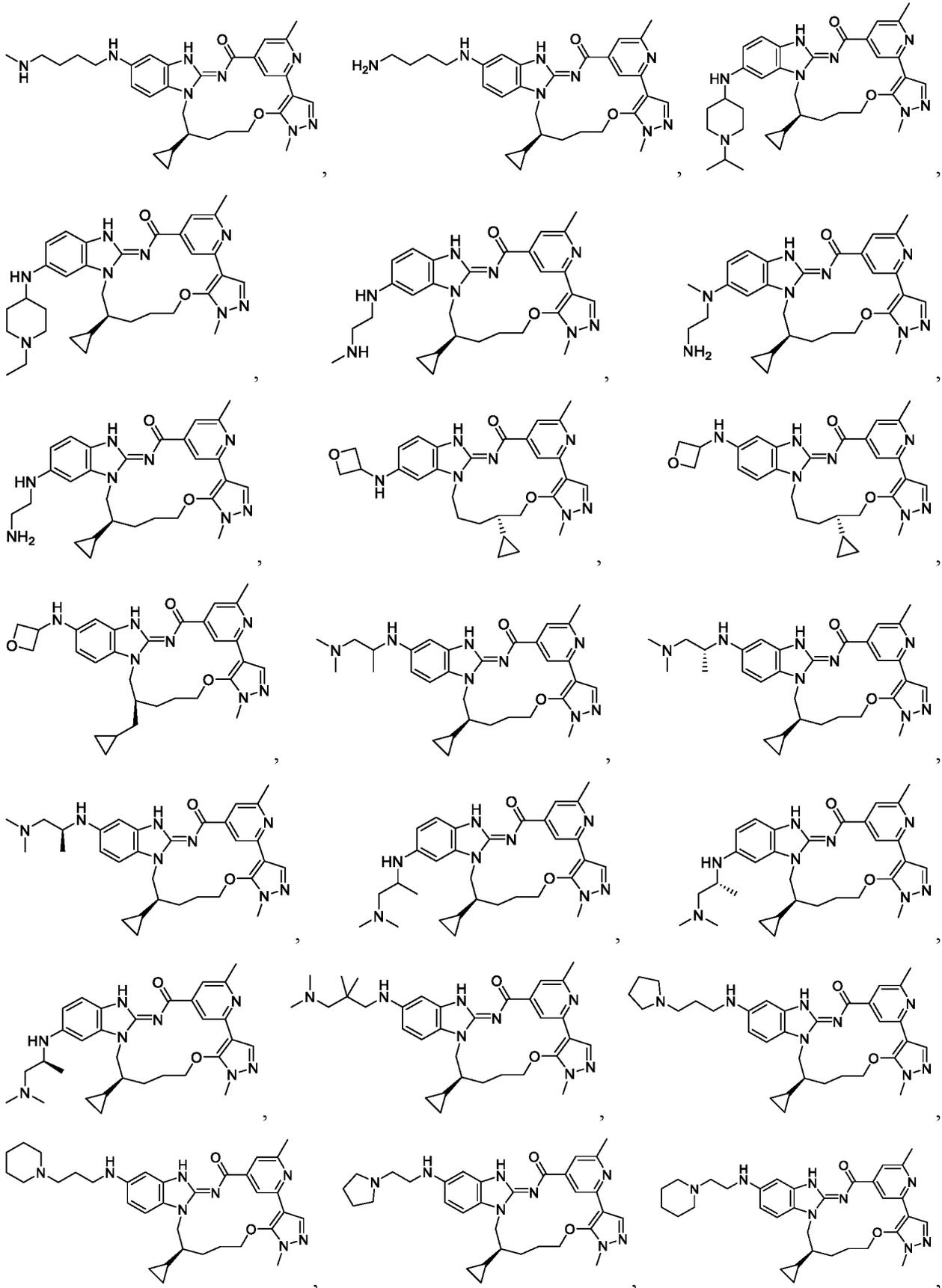


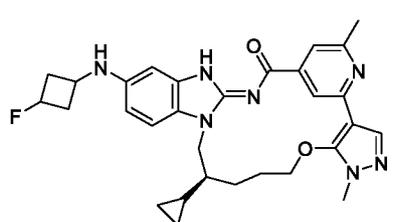
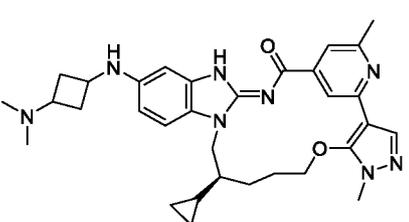
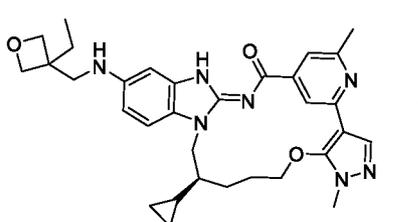
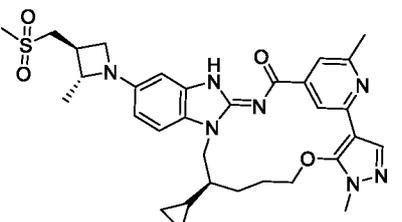
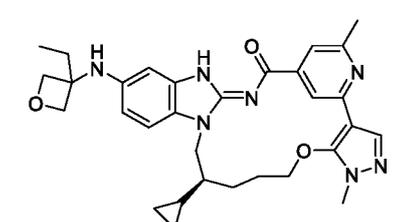
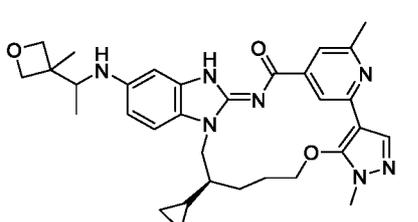
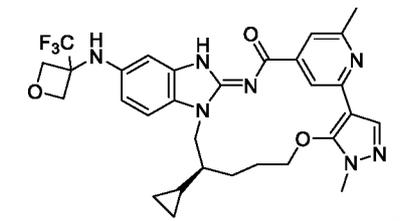
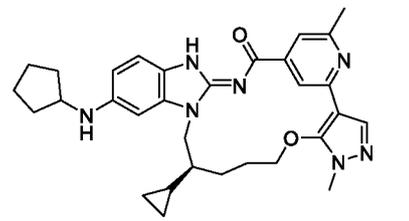
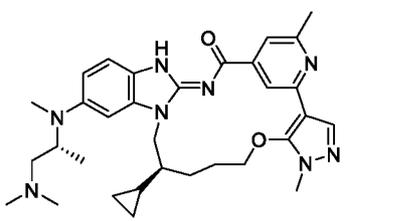
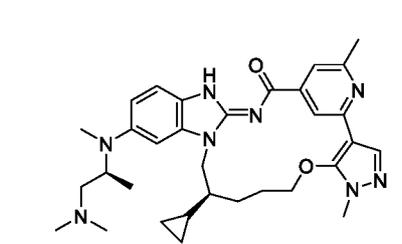
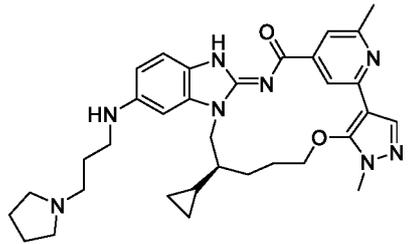
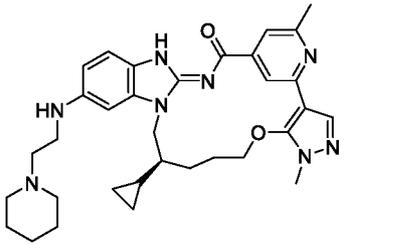
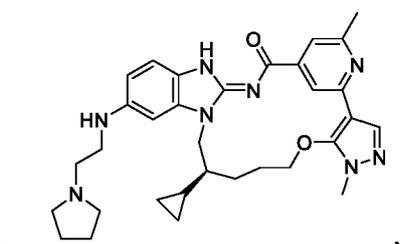
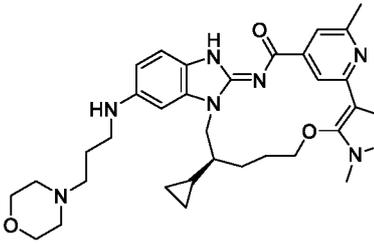
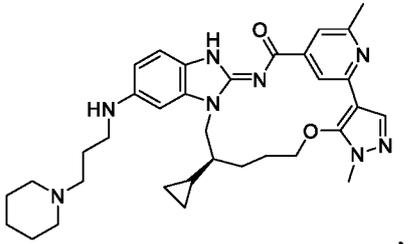
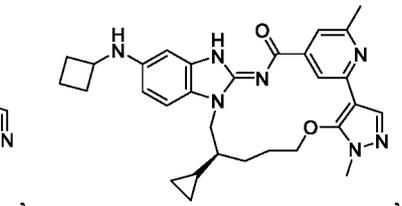
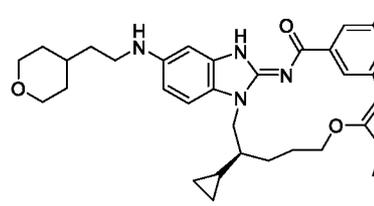
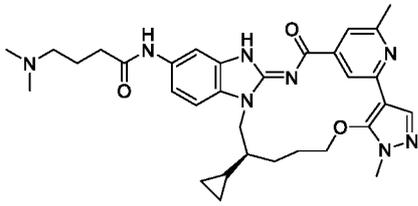
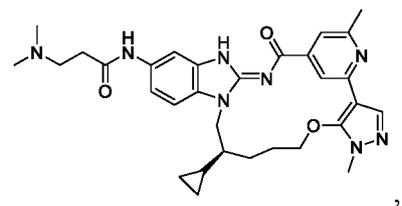
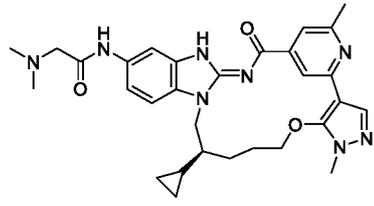
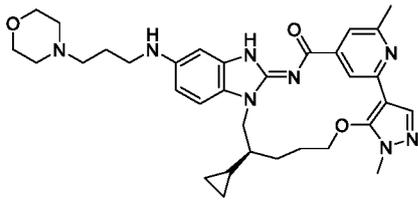


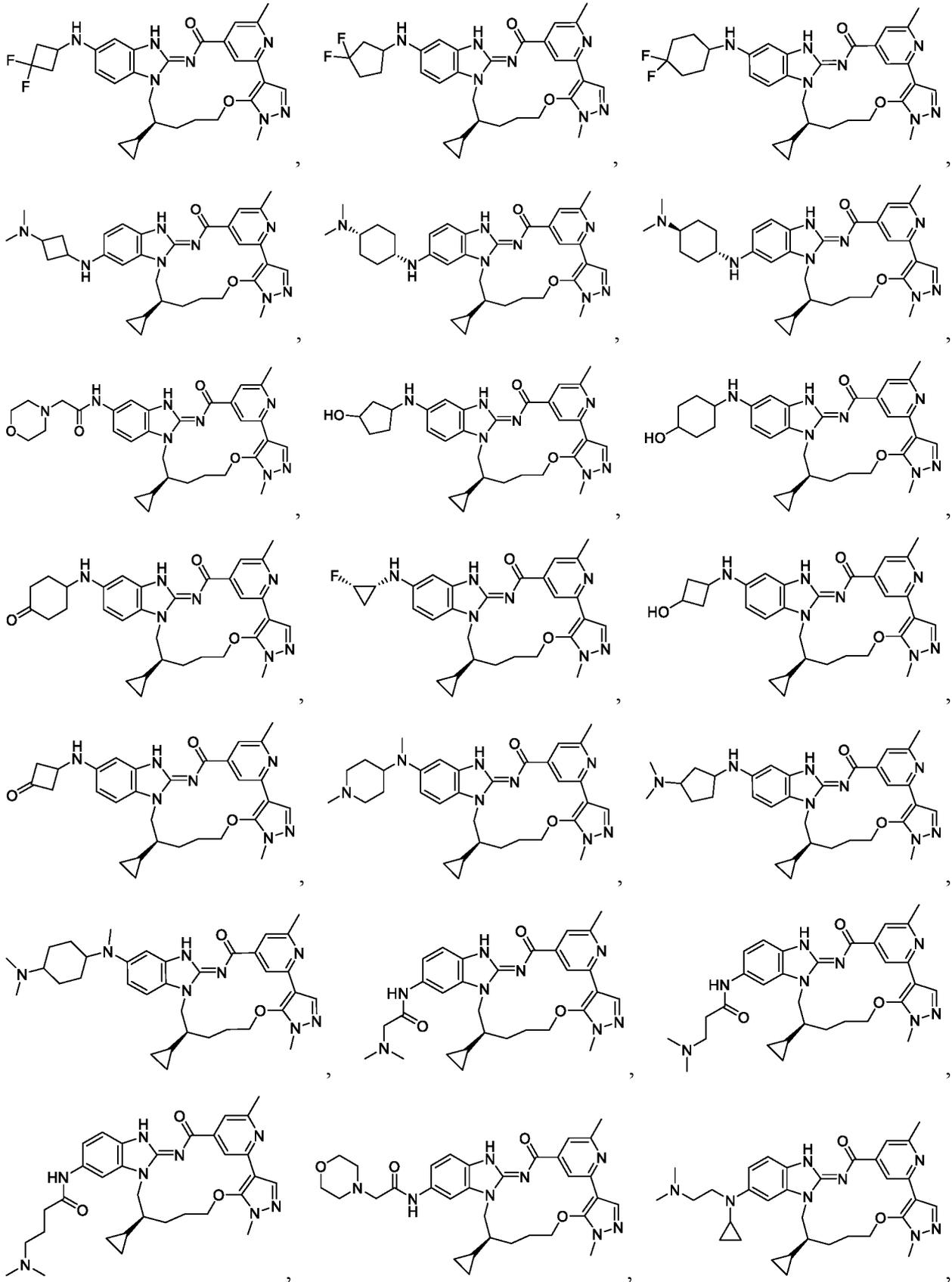


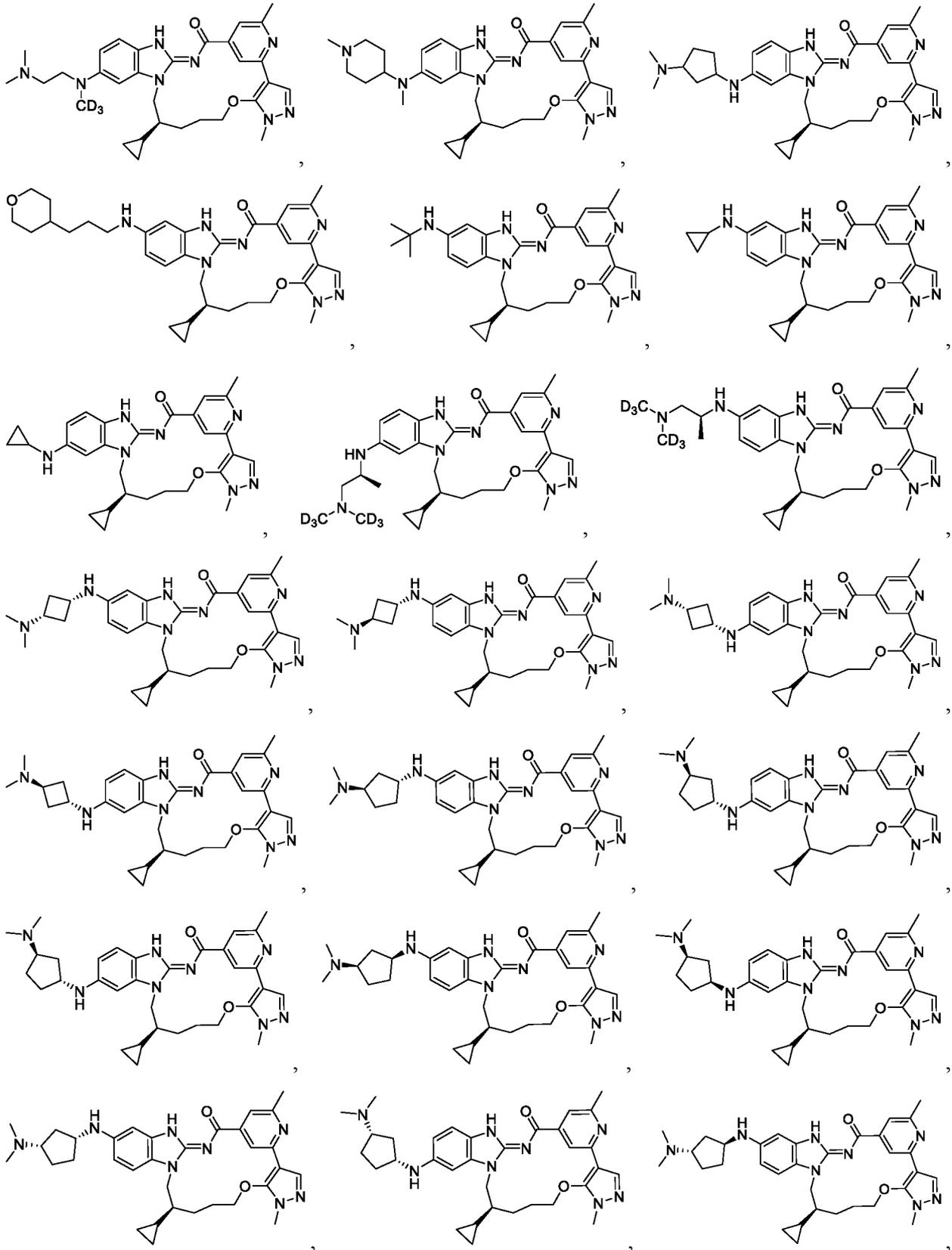


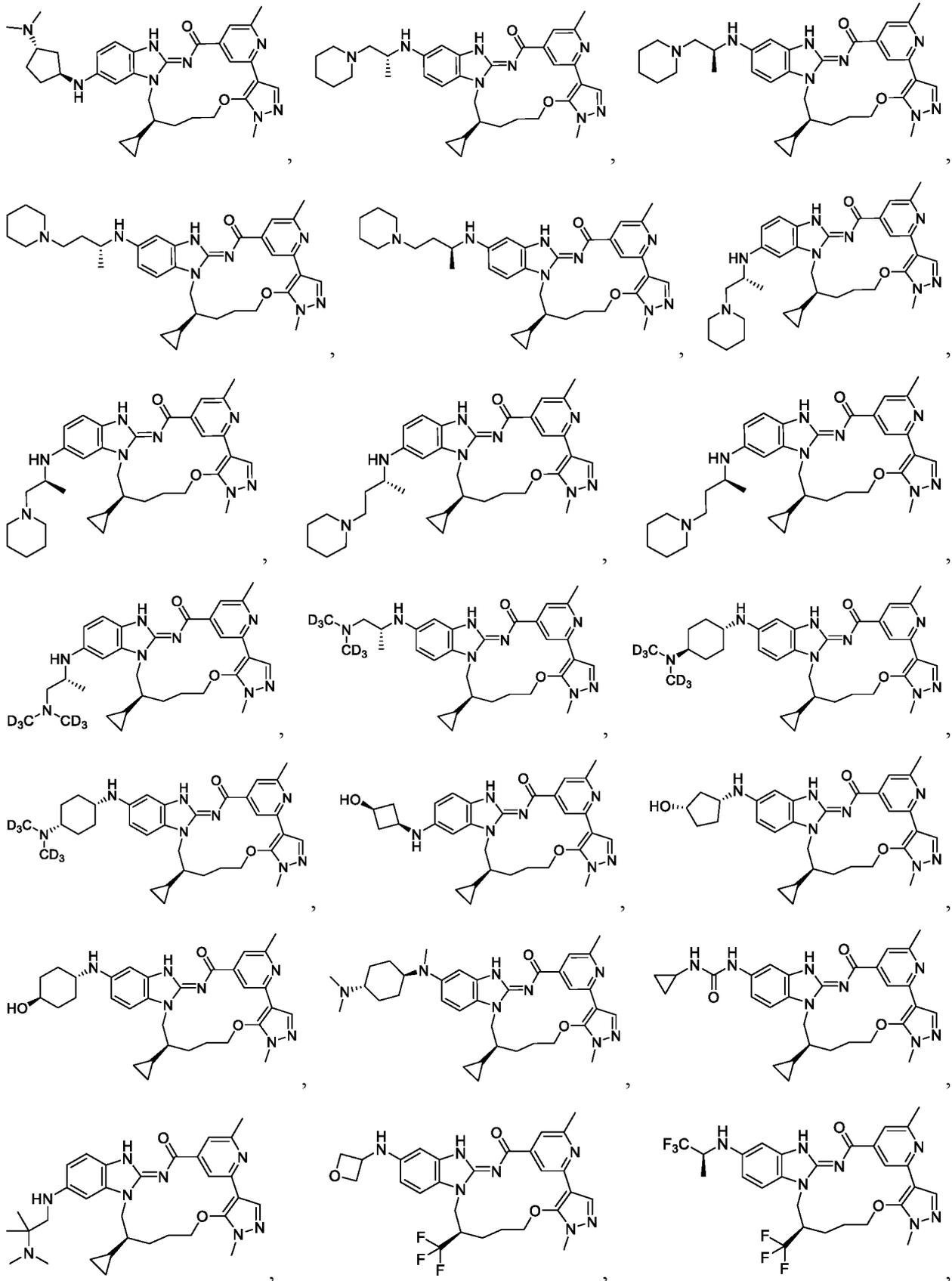


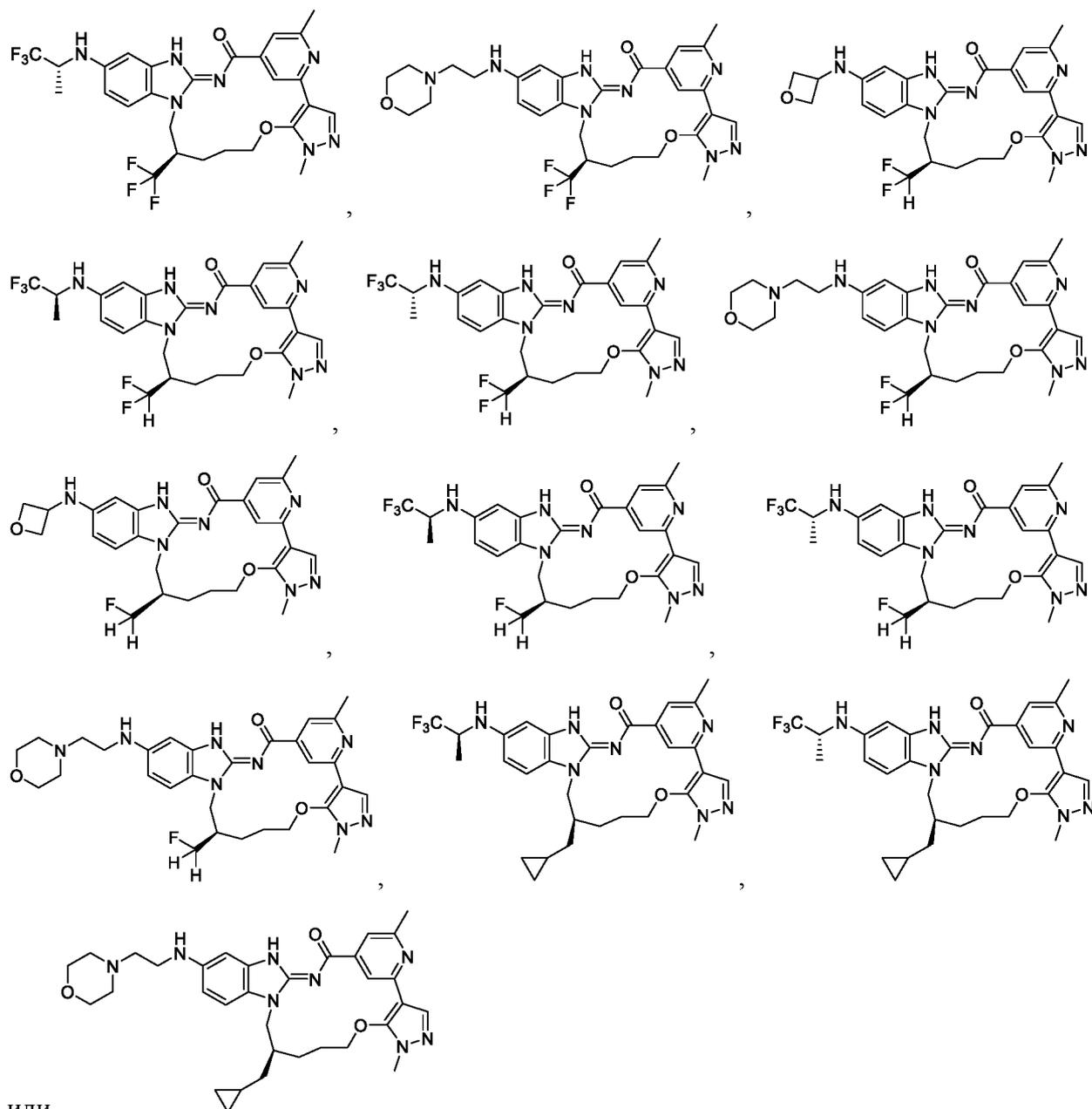












В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (соединение формулы I', соединение формулы I'' или соединение формулы I), его стереоизомер или их фармацевтически приемлемую соль по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения EGFR-опосредованного заболевания у субъекта (например млекопитающего), включающему введение субъекту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения (например соединения формулы I',

соединения формулы I' или соединения формулы I), его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения (такого как соединение формулы I'', соединение формулы I' или соединение формулы I), его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения EGFR-опосредованного заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения (такого как соединение формулы I'', соединение формулы I' или соединение формулы I), его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящему изобретению для предупреждения или лечения EGFR-опосредованного заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению (например, соединению формулы I'', соединению формулы I' или соединению формулы I), его стереоизомеру или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в предупреждении или лечении EGFR-опосредованного заболевания.

В некоторых воплощениях описанное здесь EGFR-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из заболеваний, опосредованных мутантными генами EGFR. Мутация выбрана из группы, состоящей из одной, двух, трех или четырех мутаций L858R, T790M, d19 и C797S. В некоторых воплощениях мутация выбрана из группы, состоящей из двух мутаций L858R и T790M. В некоторых воплощениях мутация выбрана из группы, состоящей из двойной мутации d19 и T790M. Дополнительно, в некоторых воплощениях мутация включает мутацию C797S; дополнительно, мутация выбрана из тройной мутации L858R, T790M и C797S; или мутация выбрана из тройной мутации d19, T790M и C797S.

В некоторых воплощениях описанное здесь EGFR-опосредованное заболевание выбрано из рака.

В некоторых воплощениях описанное здесь EGFR-опосредованное заболевание выбрано из рака легкого.

В некоторых воплощениях описанное здесь EGFR-опосредованное заболевание выбрано из немелкоклеточного рака легкого.

Соединения по настоящему изобретению обладают одним или более чем одним преимуществом: высокой активностью в отношении киназы и клеток (включая дикий тип и

мутантные типы, например d19, T790M, C797S и L858R), стабильным метаболизмом *in vivo* и *in vitro* и превосходным лекарственным действием *in vivo*.

Определения

Если не оговорено особо, следующие термины, используемые в настоящем изобретении, имеют следующие значения. Определенный термин, если не оговорено особо, не следует рассматривать как неоднозначный или неясный, а следует истолковывать в соответствии с его общепринятым значением в данной области техники. При ссылке на торговое наименование подразумевается, что оно относится к соответствующему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

Термин «замещенный» означает, что любой один или более чем один атом водорода у конкретного атома замещен заместителями, при условии, что валентность конкретного атома нормальная, а полученное соединение является стабильным. Когда заместителем является оксо (то есть =O), это означает, что замещены два атома водорода, и у ароматической группы наличие оксо невозможно.

Термин «возможный» или «возможно» означает, что последующее описываемое событие или обстоятельство может иметь место, но не обязательно. Описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно не имеет места. Например, этил, «возможно» замещенный галогеном, означает, что этил может быть незамещенным (CH_2CH_3), монозамещенным (например $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), полизамещенным (например CHFCH_2F , CH_2CHF_2 и тому подобное) или полностью замещенным (CF_2CF_3). Специалистам в данной области техники будет понятно, что для любых групп, содержащих один или более чем один заместитель, никакие замещения или схемы замещения, которые не могут пространственно существовать или быть синтезированы, не будут введены.

В некоторых воплощениях термин «один или более чем один», описанный здесь, выбран из группы, состоящей из одного, двух, трех, четырех, пяти или шести. В некоторых воплощениях термин «один или более чем один» выбран из группы, состоящей из одного, двух или трех. В некоторых воплощениях термин «один или более чем один» выбран из группы, состоящей из одного или двух.

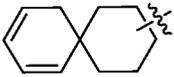
Используемый здесь C_{m-n} означает, что группировка имеет целое число атомов углерода в указанном диапазоне, при этом любой атом углерода, присутствующий в заместителе у этой группировки, не входит в число от m до n атомов углерода C_{m-n} . Например, « C_{1-6} » означает, что группа может иметь 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода.

Когда какая-либо переменная (например R) встречается один или более чем один раз в составе или структуре соединения, определение этой переменной в каждом случае является независимым. Поэтому, например, если группа замещена двумя R, определение каждого R является независимым.

Когда индекс связывающей группы равен 0, например $-(\text{CH}_2)_0-$, это означает, что связывающая группа представляет собой одинарную ковалентную связь.

Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, связанные одинарной связью, соединены напрямую.

Когда связь заместителя поперечно связана с двумя атомами в кольце, заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например, структурная единица 

или  показывает, что замещение может происходить в любом положении циклогексила или циклогексадиенила.

“” показывает, что заместитель связан с другими структурами. Например, когда

гетероциклоалкил R^1 выбран из , это означает, что  связан с L: .

Термин «галоген-» или «галоген» относится к фтору, хлору, бром и иоду. Когда группа по настоящему изобретению имеет группу для галогенирования, количество реакций галогенирования возможно выбрано из одного или более чем одного. В некоторых воплощениях термин «один или более чем один», описанный здесь, выбран из группы, состоящей из одного, двух, трех, четырех, пяти или шести. В некоторых воплощениях термин «один или более чем один» выбран из группы, состоящей из одного, двух или трех. В некоторых воплощениях термин «один или более чем один» выбран из группы, состоящей из одного или двух. Например, описанный здесь C_{1-6} галогеналкил включает C_{1-6} алкил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью атомами галогена.

Термин «гидрокси» относится к группе -OH.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

Термин «нитро» относится к группе $-\text{NO}_2$.

Термин «алкил» относится к углеводородному радикалу с общей формулой $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$. Алкил может быть линейным или разветвленным. Например, термин « C_{1-6} алкил» относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (например метил, этил, *n*-пропил,

изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил, 2-метилпентил и тому подобные). Алкильные группировки (то есть алкил) групп алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилсульфонил и алкилтио определены также, как указано выше.

Термин «алкокси» относится к -О-алкилу.

Термин «алкиламино» относится к -NH-алкилу.

Термин «диалкиламино» относится к группе -N(алкил)₂.

Термин «алкилсульфонил» относится к -SO₂-алкилу.

Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу, состоящему из атомов углерода и атомов водорода с по меньшей мере одной двойной связью. Алкенил может представлять собой C₂-алкенил, имеющий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкенила включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, изобутенил, 1,3-бутадиенил и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу, состоящему из атомов углерода и атомов водорода с по меньшей мере одной тройной связью. Алкинил может представлять собой C₂-алкинил, имеющий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкинила включают этинил (-C≡CH), 1-пропинил (-C≡C-CH₃), 2-пропинил (-CH₂-C≡CH), 1,3-бутадиинил (-C≡C-C≡CH) и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин «циклоалкил» относится к углеродному кольцу, которое полностью насыщено и может существовать в виде моноциклического кольца, мостикового кольца или спирокольца. Если не оговорено особо, углеродное кольцо обычно представляет собой 3-10-членное кольцо (например 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо). Неограничивающие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил (бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин «гетероциклоалкил» относится к полностью насыщенной циклической группе, которая может существовать в виде моноциклического кольца, мостикового кольца или спирокольца. Если не оговорено особо, гетероциклоалкил обычно представляет собой 3-10-членное кольцо (например 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо), содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Примеры 3-членного гетероциклоалкила включают оксиранил, тириранил и азиранил, но не ограничиваются ими, неограничивающие

примеры 4-членного гетероциклоалкила включают азетидинил, оксетанил и тиетанил, но не ограничиваются ими; примеры 5-членного гетероциклоалкила включают тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тетрагидропиразоллил, но не ограничиваются ими; примеры 6-членного гетероциклоалкила включают пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксанил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил и 1,4-дитианил, но не ограничиваются ими; примеры 7-членного гетероциклоалкила включают азепанил, оксепанил и тиепанил, но не ограничиваются ими. Предпочтительным является моноциклический гетероциклоалкил, имеющий 5 или 6 атомов в кольце.

Термин «гетероциклил» относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенной гетероароматической группе) неароматическому кольцу (например гетероциклоалкилу), которое может существовать в виде моноциклического кольца, мостикового кольца или спирокольца. Если не оговорено особо, гетероциклил обычно представляет собой 3-10-членное кольцо (например 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо), содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из группы, состоящей из серы, кислорода и/или азота. Неограничивающие примеры гетероциклила включают оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, пирролидинил, N-метилпирролидинил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 4*H*-пиранил, морфолинил, сульфоморфолинил, тетрагидротиенил и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин «арил» относится к полностью углеродной ароматической моноциклической или конденсированной полициклической группе, имеющей сопряженную π -электронную систему. Например, арил может иметь 6-20 атомов углерода, 6-14 атомов углерода или 6-12 (например 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода. Неограничивающие примеры арила включают фенил, нафтил, антрил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, которая содержит по меньшей мере один атом кольца, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C, и которая имеет по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Предпочтительно, гетероарил имеет одно 4-8-членное кольцо, в частности 5-8-членное кольцо, или множество конденсированных колец, содержащих 6-14 атомов в кольце, в

частности 6-10 атомов в кольце. Неограничивающие примеры гетероарила включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, пиазинил, хинолил, изохинолил, тетразолил, триазолил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил и тому подобное, но не ограничиваются ими.

Термин «лечить» или «лечение» означает введение соединения или композиции, описанных здесь, для ослабления или подавления заболевания или одного или более чем одного симптома, связанного с заболеванием, включая:

(1) ингибирование заболевания или болезненного состояния, то есть остановку его прогрессирования; и

(2) облегчение заболевания или болезненного состояния, то есть способствование его регрессии.

Термин «предупреждать» или «предупреждение» означает введение соединения или композиции, описанных здесь, для предупреждения заболевания или одного или более чем одного симптома, связанного с заболеванием, включая предупреждение возникновения заболевания или болезненного состояния у субъекта (например млекопитающего), в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к этому болезненному состоянию, но оно у него еще не диагностировано.

Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению для (1) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или расстройства; (2) облегчения, смягчения или подавления одного или более чем одного симптома конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждения или задержки появления одного или более чем одного симптома конкретного заболевания, состояния или расстройства. Количество соединения по настоящему изобретению, составляющее «терапевтически эффективное количество», варьирует в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, способа введения, и возраста млекопитающего, которого лечат, но может быть легко определено специалистами в данной области техники в соответствии с их знаниями и настоящим раскрытием.

Термин «фармацевтически приемлемый» использован здесь для тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или других проблем или осложнений, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемая соль, например, может представлять собой соль металла, аммонийную соль, соль, образованную органическим основанием, соль, образованную неорганической кислотой, соль, образованную органической кислотой, соль, образованную основной или кислой аминокислотой, и тому подобное.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, состоящей из одного или более чем одного соединения или его соли по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого эксципиента. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения соединения по настоящему изобретению в организм.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к эксципиентам, которые не оказывают значительного раздражающего действия на организм и не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники, например углеводов, воск, водорастворимые и/или водонабухающие полимеры, гидрофильное или гидрофобное вещество, желатин, масло, растворитель, вода и тому подобное.

Термин «субъект» включает млекопитающее, такое как человек, собака, корова, лошадь, свинья, овца, коза, кошка, мышь, кролик, крыса или трансгенное животное, отличное от человека. В некоторых воплощениях субъектом является человек.

Слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», будут понятны в неограничивающем, неисключающем смысле, то есть «включая, но не ограничиваясь».

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению могут также существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимопревращаться за счет низкого энергетического барьера. Например, протонный таутомер (также называемый прототропным таутомером) включает взаимопревращение за счет переноса протона, например кето-енольную изомерию и имин-енаминную изомерию. Конкретным примером протонного таутомера является имидазольная группировка, в которой протон может переноситься между двумя атомами азота кольца. Валентная таутомерия включает взаимопревращение путем перегруппировки некоторых связывающих электронов.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, которые идентичны указанным здесь, но имеют один или более чем один атом, замененный атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов,

которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Некоторые изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению (например меченные ^3H и ^{14}C) могут быть использованы для анализа распределения соединений и/или субстрата в тканях. Изотопы тритий (то есть ^3H) и углерод-14 (то есть ^{14}C) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , могут быть использованы в исследованиях посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения степени занятости субстратом. Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены посредством выполнения процедур, аналогичных тем, которые раскрыты в схемах и/или примерах ниже, при замене не меченого изотопом реагента на изотопно-меченый реагент.

Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (то есть ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества (например увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение дозировки) в результате большей метаболической стабильности и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах, когда замена на дейтерий может быть частичной или полной, где частичная замена на дейтерий относится к замене по меньшей мере одного атома водорода на по меньшей мере один дейтерий.

Соединение по настоящему изобретению может быть асимметричным, например, иметь один или более чем один стереоизомер. Если не оговорено особо, включены все стереоизомеры, например энантиомеры и диастереоизомеры. Соединение с асимметричными атомами углерода по настоящему изобретению может быть выделено в оптически чистой форме или в рацемической форме. Оптически чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или может быть синтезирована с использованием хирального исходного вещества или хирального реагента.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена посредством объединения соединения по настоящему изобретению с подходящим фармацевтически приемлемым эксципиентом, и может быть приготовлена в виде, например, твердого, полутвердого, жидкого или газообразного препарата, такого как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, мазь, эмульсия, суспензия, суппозиторий, инъекция, лекарственная форма для ингаляции, гель, микросфера, аэрозоль и тому подобное.

Обычные способы введения соединения или их фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают пероральное, ректальное, местное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, интравагинальное, интраназальное, интраокулярное, интраперитонеальное, внутримышечное, подкожное и внутривенное введение, но не ограничиваются ими.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как обычное смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, растирание в порошок, эмульгирование и лиофилизация.

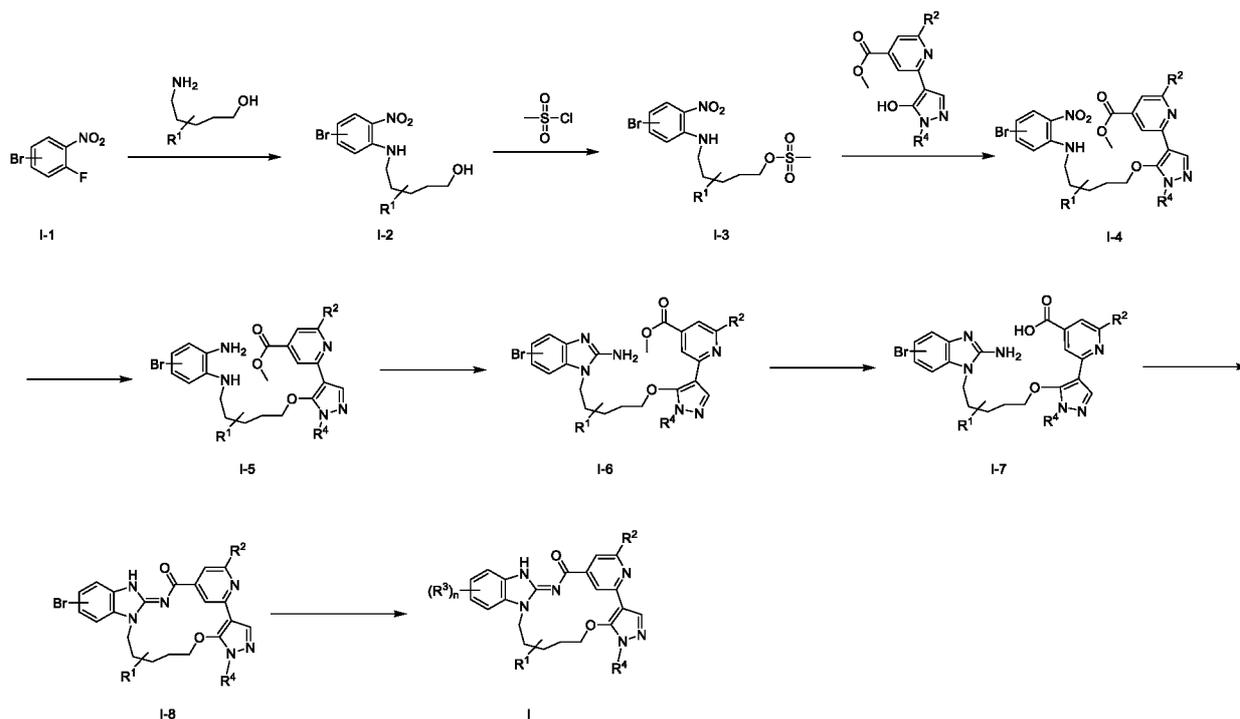
Во всех способах введения соединения, описанного здесь, вводимая суточная доза составляет от 0,01 до 200 мг/кг массы тела в виде единой или отдельных доз.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные воплощения, перечисленные ниже, воплощения, образованные посредством их комбинирования с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные воплощения включают примеры по настоящему изобретению, но не ограничиваются ими.

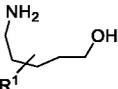
Химические взаимодействия конкретных воплощений по настоящему изобретению проводят в соответствующем растворителе, который должен быть подходящим для химических изменений по настоящему изобретению, а также необходимых реагентов и веществ. Для получения соединений по настоящему изобретению специалистам в данной области техники иногда необходимо модифицировать или выбрать способ синтеза или способ взаимодействия на основе существующих воплощений.

Важным критерием при планировании пути синтеза в данной области техники является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп. Например, может быть дана ссылка на Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Все ссылки, приведенные в настоящем документе, включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

В некоторых воплощениях соединения общей формулы по настоящему изобретению могут быть получены специалистами в области органического синтеза согласно приведенному ниже пути:

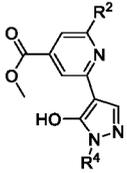


где R¹, R², R³, R⁴ и n являются такими, как определено выше.

Получение промежуточного соединения I-2: соединение I-1 подвергают взаимодействию с  (где R¹ является таким, как определено здесь) в присутствии подходящего растворителя (например *N,N*-диметилформаида и тому подобного) и неорганического основания (например карбоната калия и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 25°C до приблизительно 50°C.

Получение промежуточного соединения I-3: соединение I-2 подвергают взаимодействию в присутствии подходящего растворителя (например дихлорметана и так далее) и органического основания (например триэтиламина и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 20°C.

Получение промежуточного соединения I-4: соединение I-3 подвергают

взаимодействию с  (где R² и R⁴ являются такими, как определено здесь) в присутствии подходящего растворителя (например *N,N*-диметилформаида и так далее) и неорганического основания (например карбоната калия и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 50°C до приблизительно 80°C.

Получение промежуточного соединения I-5: соединение I-4 подвергают взаимодействию в присутствии подходящего растворителя (например метанола и так далее)

и катализатора (например никеля Ренея и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

Получение промежуточного соединения I-6: соединение I-5 подвергают взаимодействию с бромцианом в присутствии подходящего растворителя (например смеси дихлорметан/*трет*-бутанол и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

Получение промежуточного соединения I-7: соединение I-6 подвергают взаимодействию в присутствии подходящего растворителя (например тетрагидрофурана и так далее) и неорганического основания (например гидроксида натрия и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

Получение промежуточного соединения I-8: соединение I-7 подвергают взаимодействию в присутствии подходящего растворителя (например дихлорметана и так далее) и конденсирующего агента (например ТВТУ (тетрафторборат О-бензотриазол-*N,N,N',N'*-тетраметилурония) и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 30°C.

Получение промежуточного соединения I: соединение I-8 подвергают взаимодействию в присутствии подходящего растворителя (например *трет*-амилового спирта и так далее), основания (например *трет*-бутилата калия и так далее), лиганда (например 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенила и так далее) и катализатора (например Pd₂(dba)₃ и так далее). Взаимодействие проводят при температуре от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C.

В настоящем документе используют следующие сокращения:

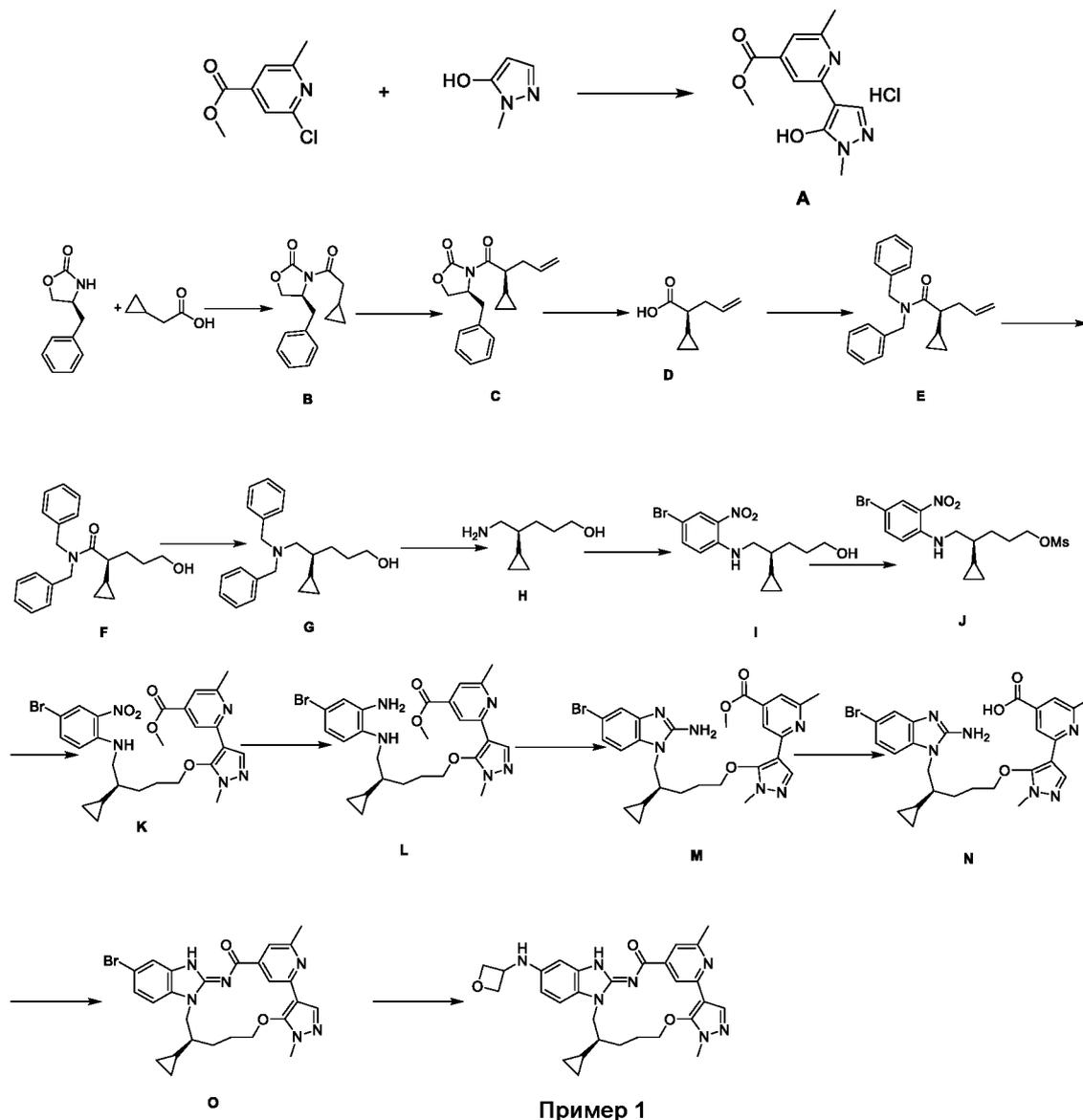
Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ представляет собой комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия с дихлорметаном; НАТУ представляет собой гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония; ТВТУ представляет собой тетрафторборат О-бензотриазол-*N,N,N',N'*-тетраметилурония; Pd₂(dba)₃ представляет собой трис(добензилиденацетон)дипалладий; Pd(dppf)Cl₂ представляет собой дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия; X-Phos представляет собой 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил; SEM представляет собой 2-(триметилсилил)этоксиметил; Вос представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил; LiAlH₄ представляет собой алюмогидрид лития; Cbz представляет собой бензилоксикарбонил.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для ясности настоящая заявка далее описана с помощью следующих примеров, которые, однако, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Все

реагенты, используемые по настоящему изобретению, имеются в продаже и могут быть использованы без дополнительной очистки.

Пример 1:



1) Способ получения соединения А:

Метил-2-хлор-6-метилизоникотинат (20,0 г), 1-метил-5-гидроксипиразол (21,4 г), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (2,64 г) и карбонат натрия (25,125 г) растворяли в анизоле (400 мл). Реакционный раствор 3 раза продували аргоном и перемешивали при 130°C в течение приблизительно 10 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали 80 мл толуола. К фильтрату добавляли 60 мл метанола и медленно по каплям добавляли 40 мл 4 М раствора хлороводород/диоксан. После добавления по каплям смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После окончания

перемешивания смесь фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали 40 мл толуола с получением целевого соединения, которое сушили под вакуумом при 50°C в течение 8 часов с получением соединения **A** (18,3 г), ИЭР-МС (ионизация электрораспылением-масс-спектрометрия): m/z составляет 248,26 $[M+H]^+$.

2) Способ получения соединения В:

(*S*)-4-Бензил-2-оксазолидинон (10,0 г), циклопропилуксусную кислоту (7,3 г) и 4-диметиламинопиридин (7,6 г) диспергировали в дихлорметане (150 мл) и добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (21,6 г) при 20-25°C. После добавления смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 50 мл дихлорметана. Дихлорметановую фазу промывали водой (100 мл), 1 М соляной кислотой (100 мл×2) и 1 М раствором бикарбоната натрия (100 мл×2) и дихлорметановую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **B** (7,65 г), ИЭР-МС: m/z составляет 260,16 $[M+H]^+$.

3) Способ получения соединения С:

Соединение **B** (4,0 г) диспергировали в тетрагидрофуране (50 мл) и дисперсию три раза продували азотом и охлаждали (заданная температура: -78°C). Когда внутренняя температура достигала -70°C, по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М; 11,6 мл) в течение 15 минут и смесь перемешивали в течение 1 часа при поддержании температуры в пределах -70°C. Затем по каплям добавляли 3-бромпропилен (3,7 г) и смесь перемешивали в течение 1 часа при поддержании температуры в пределах -70°C, медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в раствор хлорида аммония (1 М; 400 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **C** (2,8 г), ИЭР-МС: m/z составляет 300,18 $[M+H]^+$.

4) Способ получения соединения D:

Соединение **C** (1,0 г) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл) и дисперсию охлаждали до 0-5°C на ледяной бане. Добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (240 мг) в воде (2 мл) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли пероксид водорода (30%; 1,34 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при поддержании температуры на уровне 0-5°C. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли раствор сульфита натрия (1 М; 15 мл) и раствор бикарбоната натрия (1 М; 15 мл)

и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2). Водную фазу собирали, рН доводили до значения 1-2 4 М соляной кислотой и экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2). Дихлорметановые фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **D** (3,34 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5) Способ получения соединения E:

Соединение **D** (3,34 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и последовательно добавляли дибензиламин (659 мг), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,3 г) и НАТУ (1,5 г). После добавления смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой (10 мл×2) и дихлорметановые фазы собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **E** (800 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 320,30 $[M+H]^+$.

6) Способ получения соединения F:

Соединение **E** (800 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли 9-борабицикло[3.3.1]нонан (0,5 М; 12,5 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа и затем охлаждали до 0-5°C на ледяной бане. Последовательно добавляли раствор гидроксида натрия (200 мг) в воде (2 мл) и пероксид водорода (30%; 1,42 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **F** (700 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 338,30 $[M+H]^+$.

7) Способ получения соединения G:

Соединение **F** (700 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл) и дисперсию охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли алюмогидрид лития (1 М; 4,1 мл) и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия насыщенный раствор сульфата натрия по каплям добавляли в реакционный раствор до тех пор, пока не переставал выделяться газ. Затем смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **G** (630 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 324,35 $[M+H]^+$.

8) Способ получения соединения H:

Соединение **G** (630 мг) диспергировали в метаноле (10 мл) и добавляли Pd/C (10%; 50 мг). Смесь три раза продували водородом и перемешивали на водяной бане при 40-45°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **H** (1,948 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

9) Способ получения соединения **I**:

Соединение **H** (1,948 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и последовательно добавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (428 мг) и карбонат калия (592 мг). Смесь перемешивали на водяной бане при 40-45°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **I** (470 мг). ИЭР-МС: *m/z* составляет 343,14 [M+H]⁺.

10) Способ получения соединения **J**:

Соединение **I** (470 мг) растворяли в дихлорметане (8 мл) и добавляли триэтиламин (208 мг). Смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли раствор метилсульфонилхлорида (188 мг) в дихлорметане (2 мл). После добавления по каплям смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 10 мл×2). Дихлорметановую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **J** (1,369 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

11) Способ получения соединения **K**:

Соединение **J** (1,369 ммоль), соединение **A** (339 мг) и карбонат калия (416 мг) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 60°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор выливали в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли. Органическую фазу один раз промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **K** (650 мг). ИЭР-МС: *m/z* составляет 572,16 [M+H]⁺.

12) Способ получения соединения **L**:

Соединение **K** (650 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли никель Ренея (20 мг). Смесь три раза продували водородом и подвергали взаимодействию при 25°C в течение

5 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **L** (1,135 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

13) Способ получения соединения М:

Соединение **L** (1,135 ммоль) растворяли в *трет*-бутаноле (1 мл) и дихлорметане (4 мл) и по каплям добавляли раствор бромциана (144 мг) в дихлорметане (1 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия раствор бикарбоната натрия (1 М; 10 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Дихлорметановую фазу собирали. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **M** (460 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 567,17 $[M+H]^+$.

14) Способ получения соединения N:

Соединение **M** (460 мг) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (130 мг) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 45 минут. После завершения взаимодействия рН смеси доводили до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и смесь концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (246 мг) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **N** (0,811 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 553,16 $[M+H]^+$.

15) Способ получения соединения O:

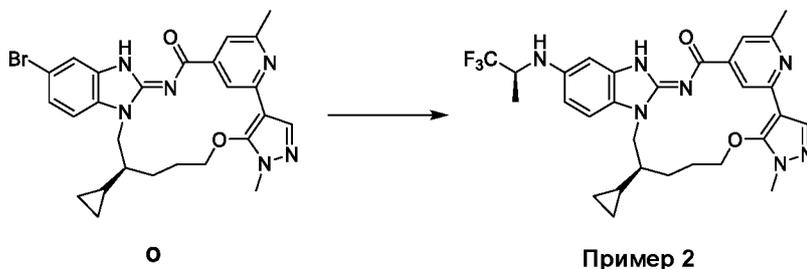
Соединение **N** (0,811 ммоль) повторно растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ТВТУ (312 мг). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой (10 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **O** (310 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 535,22 $[M+H]^+$.

16) Способ получения соединения по Примеру 1:

Соединение **O** (100 мг), 3-оксациклобутиламин (16 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 1** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 528,48 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (500 МГц, DMSO (диметилсульфоксид)-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6.64 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6.48 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6.38 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4.85 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4.49 (q, J=6,2 Гц, 1H), 4.44 (td, J=5,9, 4,1 Гц, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.21 (dd, J=14,0, 3,5 Гц, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.19 (q, J=6,7 Гц, 1H), 2.13 (dt, J=10,4, 5,1 Гц, 1H), 1.97 (dd, J=11,7, 6,5 Гц, 1H), 1.80 (t, J=8,5 Гц, 1H), 1.69 (q, J=6,9, 5,5 Гц, 1H), 0.62-0.53 (m, 1H), 0.29 (dt, J=9,4, 4,8 Гц, 1H), -0.07 (dq, J=9,5, 4,9 Гц, 1H), -0.18 (tt, J=9,5, 4,5 Гц, 1H), -0.62 (dq, J=9,6, 4,8 Гц, 1H).

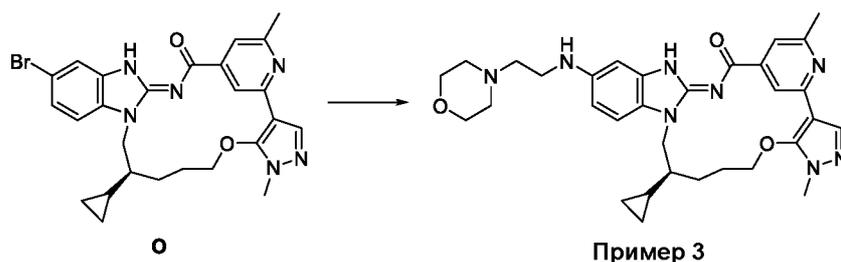
Пример 2:



Соединение **O** (100 мг), гидрохлорид (*S*)-трифторизопропиламина (32 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (10 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 50 мл воды добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 2** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 568,48 [M+H]⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.73 (dd, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 5.99 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.29 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4.22 (dq, $J=8,1, 5,1, 4,3$ Гц, 2H), 4.03 (td, $J=9,5, 4,3$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (q, $J=6,7, 6,3$ Гц, 1H), 2.13 (dq, $J=9,0, 4,4, 3,8$ Гц, 1H), 1.98 (td, $J=9,9, 9,2, 4,5$ Гц, 1H), 1.80 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 1.70 (tt, $J=8,6, 3,7$ Гц, 1H), 1.33 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.59 (tt, $J=8,6, 3,6$ Гц, 1H), 0.30 (dt, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), -0.03--0.09 (m, 1H), -0.18 (dt, $J=9,1, 4,4$ Гц, 1H), -0.61 (dd, $J=9,4, 4,8$ Гц, 1H).

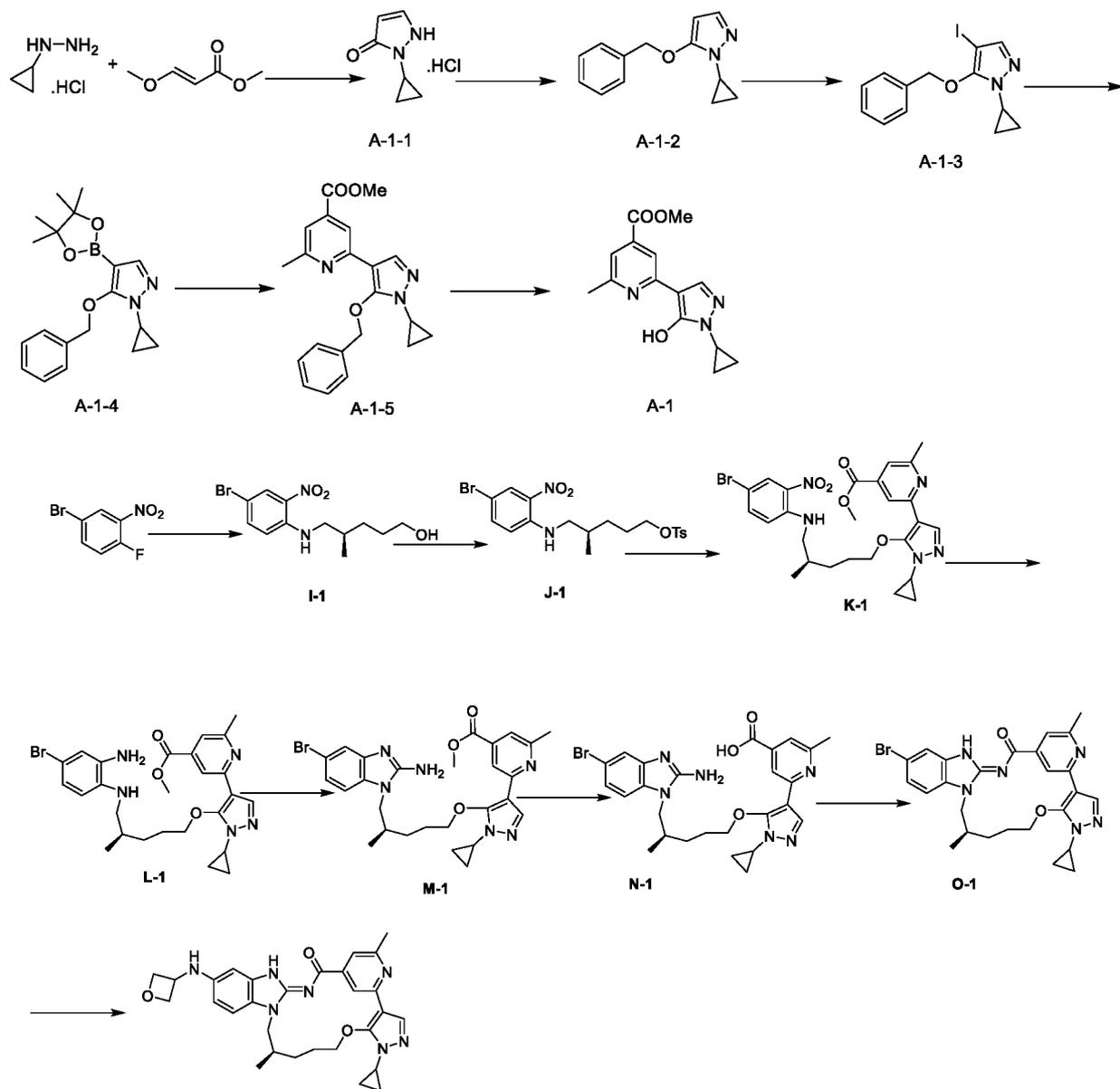
Пример 3:



Соединение **О** (110 мг), 4-(2-аминоэтил)морфолин (40 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (31 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (10 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 50 мл воды добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 3** (30 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 585,49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=13,9, 3,4$ Гц, 1H), 4.02 (dt, $J=14,3, 8,2$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3.13 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 2.14 (dt, $J=10,4, 5,4$ Гц, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.80 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 1.70 (dd, $J=11,1, 5,9$ Гц, 1H), 0.58 (dt, $J=9,8, 5,2$ Гц, 1H), 0.30 (dt, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), -0.17 (dt, $J=9,1, 4,7$ Гц, 1H), -0.61 (dt, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 4:



1) Способ получения соединения A-1-1:

Гидрохлорид циклопропилгидразина (5,0 г) диспергировали в метаноле (50 мл) и по каплям добавляли метил-*транс*-3-метоксиакрилат (5,34 г) при 20-25°C. Затем смесь нагревали до 50-60°C и подвергали взаимодействию в течение 3,5. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали. К остатку добавляли тетрагидрофуран (60 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После окончания перемешивания смесь фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали 20 мл тетрагидрофурана и сушили под вакуумом при 50°C в течение 8 часов с получением соединения **A-1-1** (6,4 г). ИЭР-МС: m/z составляет 125,08 $[M+H]^+$.

2) Способ получения соединения A-1-2:

Соединение **A-1-1** (6,0 г) и метилат натрия (2,02 г) диспергировали в метаноле (60 мл) и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали и сушили посредством роторного выпаривания после добавления тетрагидрофурана (50 мл×2). Затем добавляли тетрагидрофуран (100 мл) и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа, фильтровали под вакуумом и концентрировали досуха. Затем последовательно добавляли тетрагидрофуран (60 мл), трифенилфосфин (12,7 г) и бензиловый спирт (4,85 г) и смесь охлаждали до 0-10°C. По каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (10,6 г) и смесь подвергали взаимодействию в течение 2 часов при поддержании заданной температуры. После завершения взаимодействия воду (100 мл) и этилацетат (100 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **A-1-2** (7,0 г). ИЭР-МС: m/z составляет 215,10 $[M+H]^+$.

3) Способ получения соединения A-1-3:

Соединение **A-1-2** (7,0 г) диспергировали в дихлорметане (70 мл) и добавляли *N*-йодосукцинимид (7,35 г). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (100 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением **соединения A-1-3** (5,9 г). ИЭР-МС: m/z составляет 341,04 $[M+H]^+$.

4) Способ получения соединения A-1-4:

Соединение **A-1-3** (5,9 г) диспергировали в тетрагидрофуране (60 мл) и смесь охлаждали до температуры от -20°C до -10°C в атмосфере азота. По каплям добавляли хлорид изопропилмагния (2 моль/л; 17,34 мл) и смесь подвергали взаимодействию в течение 2 часов при поддержании заданной температуры. По каплям добавляли изопропилпинаколат (8,07 г). После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию в течение 2 часов при поддержании заданной температуры. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в раствор хлорида аммония (10%; 100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **A-1-4** (7,2 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 341,02 $[M+H]^+$.

5) Способ получения соединения A-1-5:

Соединение А-1-4 (3,6 г), метил-2-бром-6-метилизоникотинат (2,43 г), карбонат калия (2,9 г) и Pd(dppf)Cl₂ (0,39 г) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (30 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90-100°C в течение 8 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (300 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **А-1-5** (1,06 г). ИЭР-МС: *m/z* составляет 364,25 [M+H]⁺.

6) Способ получения соединения А-1:

Соединение **А-1-5** (1,06 г) диспергировали в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли Pd/C (10%; 200 мг). Смесь три раза продували водородом и перемешивали при 20-25°C в течение 0,5 часа. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **А-1** (0,8 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: *m/z* составляет 274,11 [M+H]⁺.

7) Способ получения соединения I-1:

(*R*)-5-Амино-4-метил-1-пентанол (4,65 г), 2-фтор-5-бромнитробензол (8,32 г) и карбонат калия (11,50 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (85 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 50°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 500 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **I-1** (4,5 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: *m/z* составляет 317,10 [M+H]⁺.

8) Способ получения соединения J-1:

Соединение **I-1** (4,31 г) растворяли в дихлорметане (80 мл) и медленно добавляли триэтиламин (2,75 г). Смесь охлаждали до 0-5°C и медленно по каплям добавляли *пара*-толуолсульфонилхлорид (2,86 г). После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 100 мл×2) и подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **J-1** (5,1 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: *m/z* составляет 471,10 [M+H]⁺.

9) Способ получения соединения К-1:

Соединение **J-1** (1,38 г), соединение **A-1** (0,8 г) и карбонат калия (1,0 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (10 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 70°C в течение 2,5 часа. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 150 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **K-1** (0,8 г). ИЭР-МС: *m/z* составляет 572,19 [M+H]⁺.

10) Способ получения соединения L-1:

Соединение **K-1** (0,8 г) растворяли в метаноле (30 мл) и медленно добавляли Ni Ренея (0,2 г). Реакционный раствор 2 раза продували азотом и затем 3 раза водородом и подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения **L-1** (1,40 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: *m/z* составляет 542,21 [M+H]⁺.

11) Способ получения соединения M-1:

Соединение **L-1** (1,40 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и по каплям добавляли раствор бромциана (0,3 г) в ацетонитриле (3 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 40-50°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2). Дихлорметановые фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и концентрировали с получением соединения **M-1** (0,7 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: *m/z* составляет 567,21 [M+H]⁺.

12) Способ получения соединения N-1:

Соединение **M-1** (0,7 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (0,2 г) в воде (6 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия рН реакционного раствора доводили до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и раствор концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (50 мл) и триэтиламин (2,25 г) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили и фильтровали с получением соединения **N-1** (1,23 ммоль) в дихлорметане, которое непосредственно

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 553,18 $[M+H]^+$.

13) Способ получения соединения **O-1**:

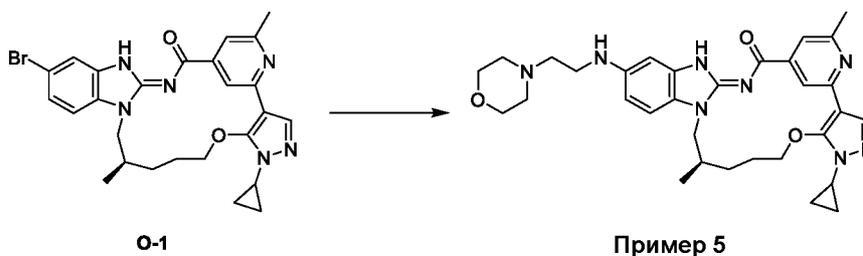
ТВТУ (0,47 г) добавляли в раствор соединения **N-1** (1,23 ммоль) в дихлорметане и смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой (20 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **O-1** (0,48 г). ИЭР-МС: m/z составляет 535,23 $[M+H]^+$.

14) Способ получения соединения по Примеру 4:

Соединение **O-1** (100 мг), 3-оксациклобутиламин (21 мг), $Pd_2(dba)_3$ (37 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (23 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 4** (36 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 528,43 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.09 (s, 1H), 8.48 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 6.45 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.99 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 4.62-4.38 (m, 4H), 4.29 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.58 (t, $J=11,8$ Гц, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 1.93 (dtd, $J=19,1, 10,2, 9,5, 5,6$ Гц, 2H), 1.48 (dq, $J=13,4, 7,1, 5,8$ Гц, 1H), 1.40-1.32 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 1.16-1.13 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.89 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 5:

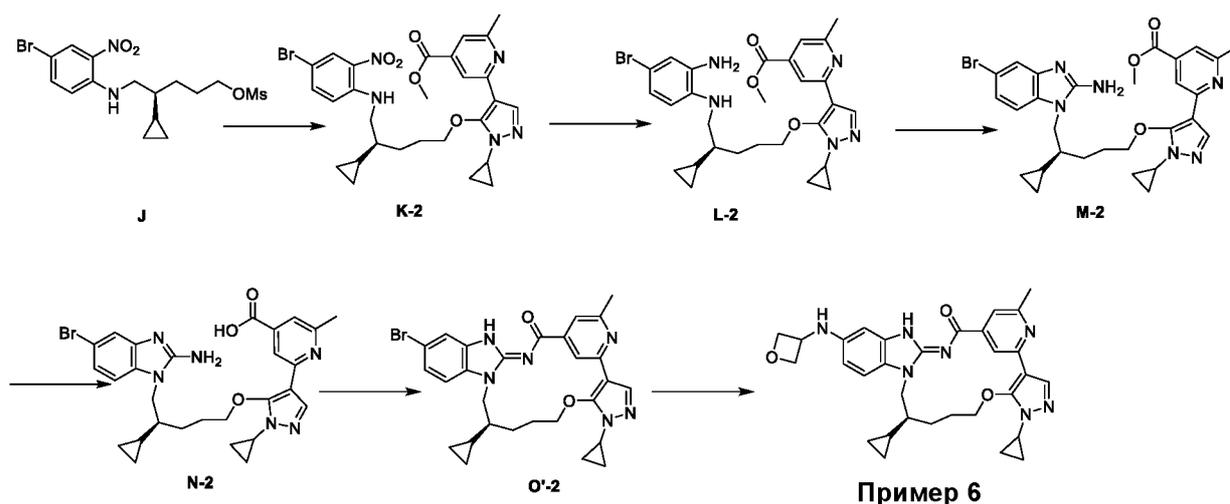


Соединение **O-1** (100 мг), 4-(2-аминоэтил)морфолин (46 мг), $Pd_2(dba)_3$ (37 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (23 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали

взаимодействию при 70-75°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 5** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 585,36 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.77 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 4.39 (td, $J=9,2, 4,5$ Гц, 1H), 4.12 (ddd, $J=25,9, 11,6, 4,0$ Гц, 2H), 3.78 (dd, $J=13,6, 10,1$ Гц, 1H), 3.60 (t, $J=4,5$ Гц, 5H), 3.13 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.52 (s, 1H), 2.43 (t, $J=4,7$ Гц, 3H), 2.23 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.23 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 1.17-1.14 (m, 1H), 1.03 (t, $J=5,5$ Гц, 3H), 0.81 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

Пример 6:



1) Способ получения соединения К-2:

Соединение **J** (600 мг), соединение **A-1** (400 мг) и карбонат калия (433 мг) добавляли в *N,N*-диметилформамид (10 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 60°C в течение 5 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **K-2** (610 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 598,21 $[M+H]^+$.

2) Способ получения соединения L-2:

Соединение **K-2** (600 мг) растворяли в метаноле (10 мл) и медленно добавляли Ni Реня (0,1 г). Реакционный раствор 2 раза продували азотом и затем 3 раза водородом и

подвергали взаимодействию при 25°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения **L-2** (1,003 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 568,22 [M+H]⁺.

3) Способ получения соединения **M-2**:

Соединение **L-2** (1,003 ммоль) растворяли в *трет*-бутаноле (2 мл) и дихлорметане (8 мл) и по каплям добавляли раствор бромциана (128 мг) в дихлорметане (1 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия раствор бикарбоната натрия (1 М; 10 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Дихлорметановую фазу собирали. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **M-2** (500 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 593,24 [M+H]⁺.

4) Способ получения соединения **N-2**:

Соединение **M-2** (500 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (135 мг) в воде (6 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия pH реакционного раствора довели до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и раствор концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (20 мл) и триэтиламин (250 мг) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили и фильтровали с получением соединения **N-2** (0,842 ммоль), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 579,20 [M+H]⁺.

5) Способ получения соединения **O'-2**:

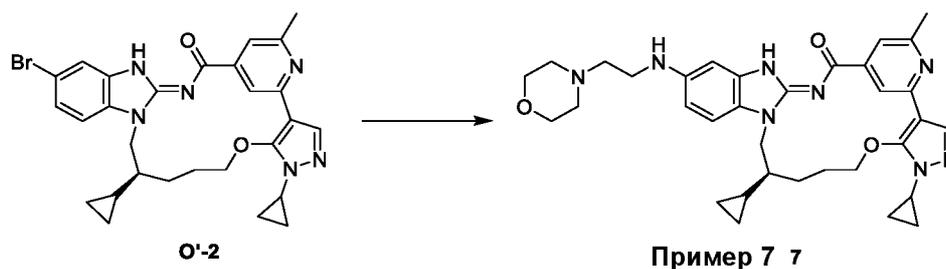
ТВТУ (324 мг) добавляли в раствор соединения **N-2** (0,842 ммоль) в дихлорметане и смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой (20 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **O'-2** (350 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 561,19 [M+H]⁺.

6) Способ получения соединения по Примеру 6:

Соединение **O'-2** (100 мг), 3-оксациклобутиламин (16 мг), Pd₂(dba)₃ (41 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (120 мг) диспергировали в

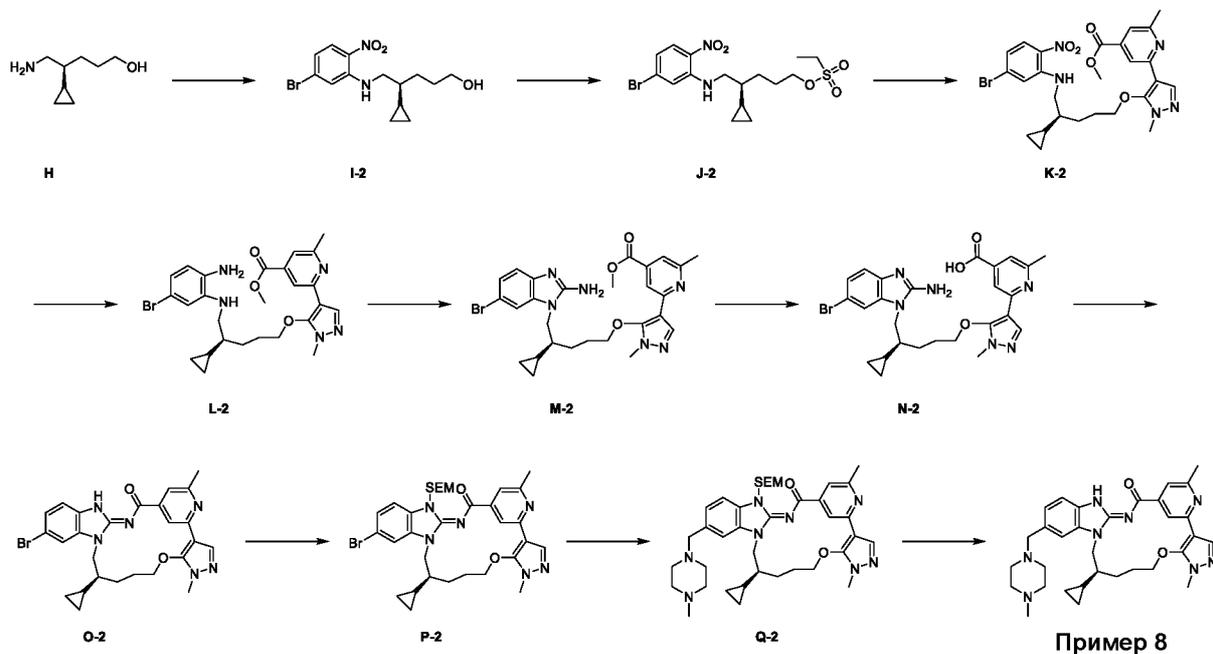
трет-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 50 мл воды и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 6** (26 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 554,31 $[M+H]^+$.

Пример 7:



Соединение **O'-2** (100 мг), 4-(2-аминоэтил)морфолин (28 мг), $Pd_2(dba)_3$ (41 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (120 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 50 мл воды и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 7** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 611,36 $[M+H]^+$.

Пример 8:



1) Способ получения соединения I-2:

Соединение **H** (1,0 г), 2-фтор-4-бромнитробензол (1,54 г) и карбонат калия (2,12 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (30 мл) и смесь перемешивали на водяной бане при 40-45°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия), реакционный раствор вливали в 200 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **I-2** (1,54 г). ИЭР-МС: *m/z* составляет 343,15 [M+H]⁺.

2) Способ получения соединения J-2:

Соединение **I-2** (1,54 г) растворяли в дихлорметане (20 мл) и медленно добавляли триэтиламин (681 мг). Смесь охлаждали до 0-5°C и медленно по каплям добавляли этилсульфонилхлорид (692 мг). После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 20 мл×2) и подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **J-2**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

3) Способ получения соединения K-2:

Соединение **J-2**, полученное на предыдущей стадии, соединение **A** (1,10 г) и карбонат калия (1,36 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (20 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 70°C в течение 2,5 часа. После завершения взаимодействия, которое

контролировали посредством ЖХ-МС, реакционный раствор вливали в 100 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **К-2** (2,01 г). ИЭР-МС: m/z составляет 572,20 $[M+H]^+$.

4) Способ получения соединения L-2:

Соединение **К-2** (2,0 г) растворяли в метаноле (15 мл) и тетрагидрофуране (15 мл) и добавляли никель Ренея (200 мг). Смесь три раза продували водородом и подвергали взаимодействию при 25°C в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ (тонкослойная хроматография), реакционный раствор фильтровали и фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **L-2**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 542,21 $[M+H]^+$.

5) Способ получения соединения M-2:

Соединение **L-2**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в *трет*-бутаноле (5 мл) и дихлорметане (20 мл) и по каплям добавляли раствор бромциана (444 мг) в дихлорметане (2 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, раствор бикарбоната натрия (1 М; 30 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Дихлорметановую фазу собирали. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **M-2** (1,80 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 567,19 $[M+H]^+$.

6) Способ получения соединения N-2:

Соединение **M-2** (1,80 г) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (507 мг) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 45 минут. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, рН смеси довели до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и смесь концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (30 мл) и триэтиламин (963 мг) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **N-2**, которое

непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 553,16 $[M+H]^+$.

7) Способ получения соединения O-2:

Соединение N-2, полученное на предыдущей стадии, растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли TBTU (1,20 г). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, реакционный раствор промывали водой (30 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения O-2 (900 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 535,21 $[M+H]^+$.

8) Способ получения соединения P-2:

Соединение O-2 (100 мг) добавляли в *N,N*-диметилформаид (2 мл) и последовательно по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (47 мг) и *N,N*-диизопропилэтиламин (48 мг) при 20-25°C. Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 60°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, реакционный раствор вливали в 15 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения P-2 (90 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 665,20 $[M+H]^+$.

9) Способ получения соединения Q-2:

Соединение P-2 (90 мг), трифтор((4-метилпиперазин-1-ил)метил)борат калия (52 мг), X-Phos (15 мг), ацетат палладия (3,6 мг) и карбонат цезия (130 мг) добавляли в 1,4-диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, реакционный раствор вливали в 15 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения Q-2 (70 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 699,38 $[M+H]^+$.

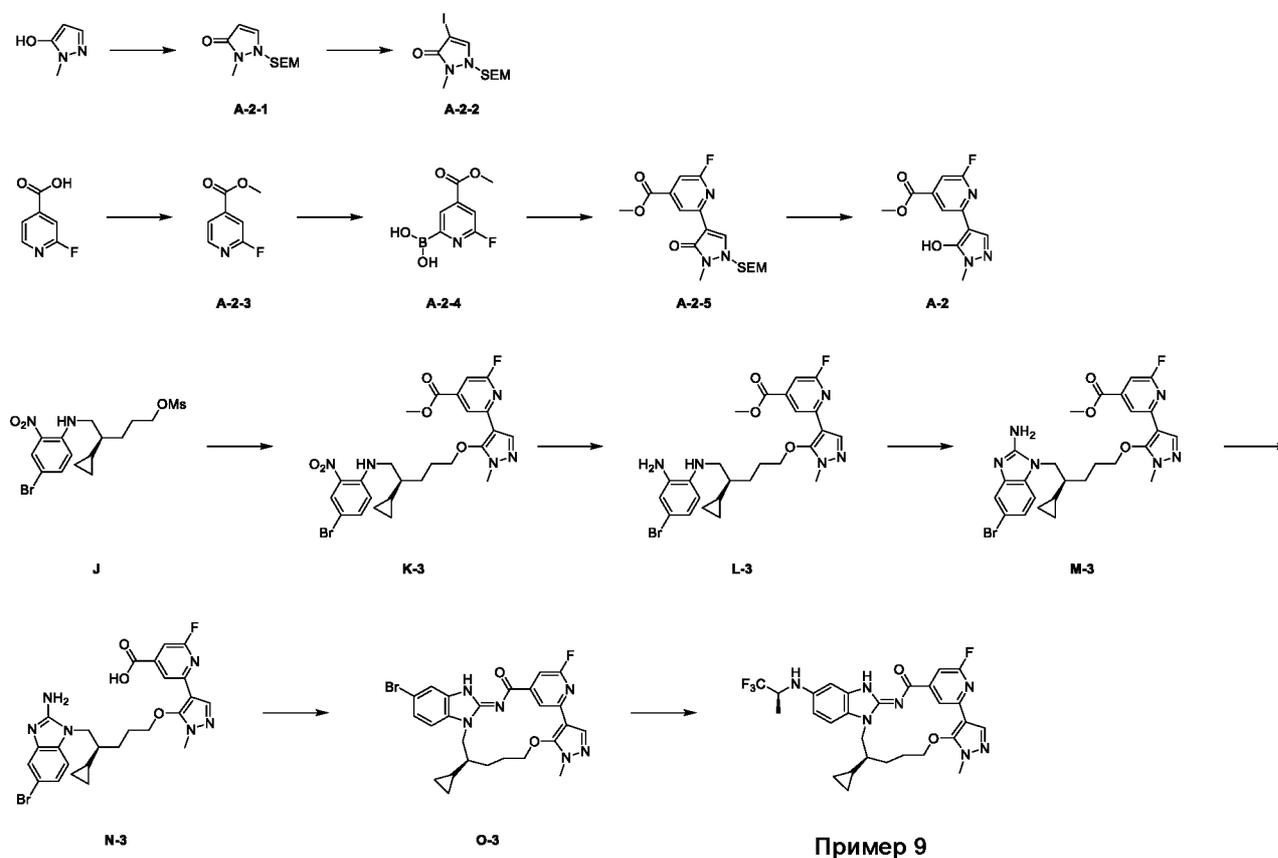
10) Способ получения соединения по Примеру 8:

Соединение Q-2 (20 мг) добавляли в дихлорметан (2 мл) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) при 20-25°C. Смесь подвергали взаимодействию при 35°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли

посредством ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 8** (13 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,35 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.05 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4.41 (dd, $J=14,2, 3,0$ Гц, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=14,0, 7,2$ Гц, 1H), 3.96 (dd, $J=9,6, 4,7$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.40 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.21 (dd, $J=15,5, 7,9$ Гц, 3H), 2.01 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 1.64 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 0.59-0.51 (m, 1H), 0.44 (dq, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 0.04 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), -0.04 (q, $J=5,3, 4,8$ Гц, 1H), -0.37 (dq, $J=9,7, 5,0$ Гц, 1H).

Пример 9:



1) Способ получения соединения A-2-1:

1-Метил-5-гидроксипиразол (30 г) и карбонат калия (90 г) добавляли в ацетонитрил (900 мл) и по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (90 мл) при 25°C. После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали посредством роторного выпаривания досуха. К остатку добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (300 мл) и полученную смесь нагревали до 65°C для полного растворения. Затем добавляли *n*-гептан (120 мл) и смесь охлаждали

естественным образом для кристаллизации и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **A-2-1**. ИЭР-МС: m/z составляет 229,30 $[M+H]^+$.

2) Способ получения соединения A-2-2:

Соединение **A-2-1** (26 г), *N*-йодосукцинимид (30,7 г) и бензойную кислоту (2,8 г) добавляли в дихлорметан (260 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой (500 мл×2) и подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **A-2-2**. ИЭР-МС: m/z составляет 355,20 $[M+H]^+$.

3) Способ получения соединения A-2-3:

2-Фторизоникотиновую кислоту (20 г), йодметан (40,2 г) и карбонат калия (39 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (200 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 40°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 1500 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **A-2-3**. ИЭР-МС: m/z составляет 156,08 $[M+H]^+$.

4) Способ получения соединения A-2-4:

Бис(пинаколато)дифторбор (14,8 г), димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (570 мг) и 4,4-ди-*трет*-бутилбипиридин (468 мг) добавляли в циклогексан (150 мл). Смесь 3 раза продували азотом и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли раствор соединения **A-2-3** (9 г) в циклогексане (30 мл). После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 75°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали посредством роторного выпаривания досуха с получением соединения **A-2-4**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 199,99 $[M+H]^+$.

5) Способ получения соединения A-2-5:

Соединение **A-2-2** (5,9 г), соединение **A-2-4** (5,0 г), Pd(dppf)Cl₂ (1,3 г) и карбонат цезия (8,2 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (50 мл). Смесь 3 раза продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 300 мл воды и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **A-2-5**. ИЭР-МС: m/z составляет 382,34 $[M+H]^+$.

6) Способ получения соединения А-2:

Соединение **А-2-5** (5,9 г) добавляли в раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М; 20 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали посредством роторного выпаривания досуха с получением соединения **А-2**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 252,17 $[M+H]^+$.

7) Способ получения соединения К-3:

Соединение **Ж** (1,0 г), соединение **А-2** (596 мг) и карбонат калия (721 мг) добавляли в *N,N*-диметилформамид (20 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 60°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, реакционный раствор вливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли. Органическую фазу один раз промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **К-3** (1,1 г). ИЭР-МС: m/z составляет 576,15 $[M+H]^+$.

8) Способ получения соединения L-3:

Соединение **К-3** (1,1 г) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли никель Ренея (100 мг). Смесь три раза продували водородом и подвергали взаимодействию при 25°C в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор фильтровали и фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **L-3**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

9) Способ получения соединения М-3:

Соединение **L-3**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в *трет*-бутаноле (4 мл) и дихлорметане (16 мл) и по каплям добавляли раствор бромциана (243 мг) в дихлорметане (1 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Дихлорметановую фазу собирали. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **М-3** (850 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 571,13 $[M+H]^+$.

10) Способ получения соединения N-3:

Соединение **М-3** (850 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (238 мг) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 45 минут. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, рН смеси доводили до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и смесь концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (456 мг) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **Н-3**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 557,15 $[M+H]^+$.

11) Способ получения соединения **О-3**:

Соединение **Н-3**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли ТВТУ (573 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, реакционный раствор промывали водой (10 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **О-3** (620 мг) в виде серо-коричневого твердого вещества. ИЭР-МС: m/z составляет 539,16 $[M+H]^+$.

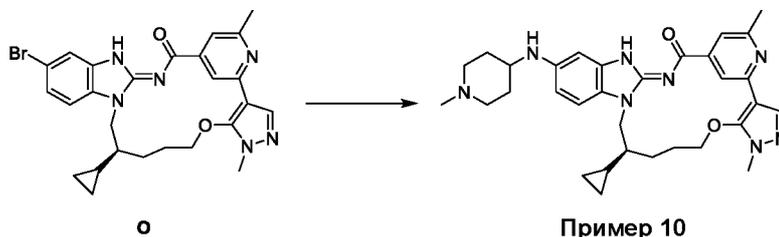
12) Способ получения соединения по **Примеру 9**:

Соединение **О-3** (100 мг), гидрохлорид (*S*)-трифторизопропиламина (42 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (10 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, 10 мл воды добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 9** (12 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 572,34 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.52 (s, 1H), 8.43 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.75 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 6.03 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.23 (dt, $J=14,1, 3,7$ Гц, 2H), 4.06 (td, $J=9,3, 4,1$ Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.21 (q, $J=6,8, 6,0$ Гц, 1H), 2.15 (dt, $J=10,1, 5,0$ Гц, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H),

1.79 (s, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.33 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.63-0.56 (m, 1H), 0.30 (tt, $J=9,0$, 4,7 Гц, 1H), -0.04 (dq, $J=9,7$, 4,7 Гц, 1H), -0.18 (tt, $J=9,6$, 4,8 Гц, 1H), -0.62 (dt, $J=9,5$, 5,0 Гц, 1H).

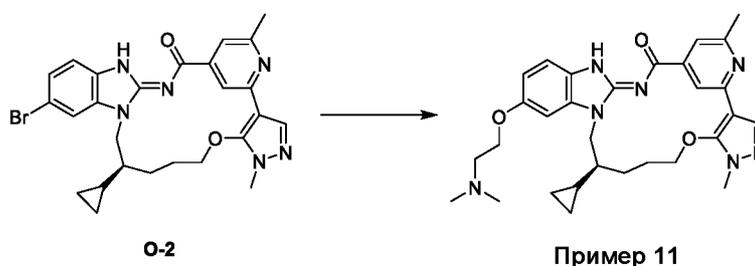
Пример 10:



Соединение **О** (100 мг), 4-амино-1-метилпиперидин (32 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (10 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 10** (30 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.59 (dd, $J=8,7$, 2,2 Гц, 1H), 4.28 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.21 (dd, $J=13,9$, 3,5 Гц, 1H), 4.02 (td, $J=14,0$, 13,4, 7,5 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.89 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.97 (dd, $J=13,7$, 8,8 Гц, 3H), 1.81 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 1.70 (dq, $J=13,7$, 6,4, 5,5 Гц, 1H), 1.48 (q, $J=11,2$ Гц, 2H), 0.58 (tt, $J=8,6$, 3,6 Гц, 1H), 0.30 (tt, $J=9,3$, 4,8 Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,7$, 4,9 Гц, 1H), -0.16 (dp, $J=9,4$, 4,7 Гц, 1H), -0.59 (dt, $J=9,7$, 4,9 Гц, 1H).

Пример 11:

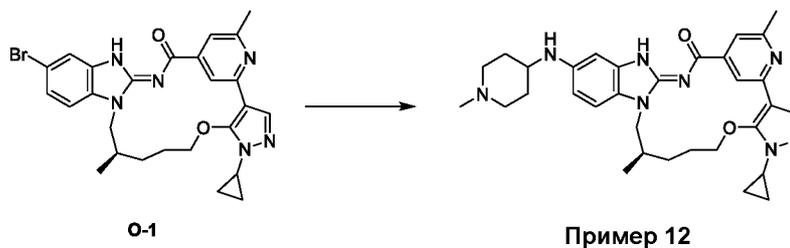


Соединение **О-2** (60 мг), гидроксид меди (22 мг) и карбонат калия (30 мг) добавляли в N,N -димилэтаноламин (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 130°C в течение 18 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали

этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 11** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 544,41 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 4.33 (q, $J=8,1$ Гц, 1H), 4.27 (dd, $J=14,1, 3,7$ Гц, 1H), 4.09 (td, $J=9,5, 4,5$ Гц, 2H), 3.99 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.18 (td, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H), 2.04 (tt, $J=13,9, 10,5, 5,0$ Гц, 1H), 1.89 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 1.78 (tt, $J=13,2, 5,6$ Гц, 1H), 0.66 (qd, $J=8,4, 4,2$ Гц, 1H), 0.38 (dp, $J=9,2, 4,7$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,6, 5,0$ Гц, 1H), -0.06 (dp, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.55 (dt, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

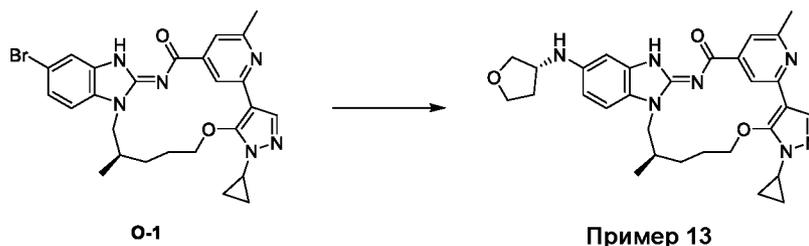
Пример 12:



Соединение **O-1** (100 мг), 4-амино-1-метилпиперидин (32 мг), $Pd_2(dba)_3$ (37 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (23 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (4 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 12** (47 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,45 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.20 (s, 1H), 8.46 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.58 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 4.48 (td, $J=9,1, 5,0$ Гц, 1H), 4.32 (dd, $J=13,7, 3,3$ Гц, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.85 (ddt, $J=15,4, 5,2, 3,3$ Гц, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.14 (dd, $J=12,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.05 (dd, $J=12,4, 7,5$ Гц, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 2.12 (ddt, $J=14,1, 9,3, 4,5$ Гц, 1H), 1.92 (dtd, $J=19,1, 10,2, 9,5, 5,6$ Гц, 2H), 1.50 (dq, $J=13,4, 7,1, 5,8$ Гц, 1H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.89 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

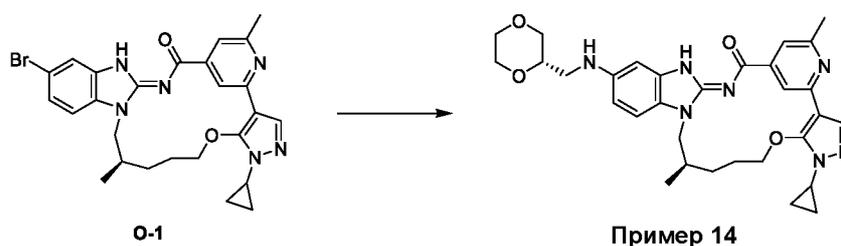
Пример 13:



Соединение **O-1** (100 мг), гидрохлорид (*R*)-3-аминотетрагидрофурана (35 мг), Pd₂(dba)₃ (37 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (23 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (4 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 13** (18 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,39 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.93 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7.08 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 4.47 (dt, *J*=9,1, 4,5 Гц, 1H), 4.32 (dd, *J*=13,7, 3,4 Гц, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.85 (td, *J*=8,6, 5,5 Гц, 1H), 3.74 (dd, *J*=9,3, 2,8 Гц, 1H), 3.63 (dd, *J*=13,7, 9,6 Гц, 1H), 3.48 (tt, *J*=7,4, 3,9 Гц, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.29 (dtd, *J*=10,5, 5,7, 5,0, 2,5 Гц, 2H), 2.14 (td, *J*=9,7, 4,9 Гц, 1H), 1.96 (dq, *J*=9,6, 4,8 Гц, 1H), 1.89 (dddd, *J*=13,0, 8,1, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.37 (dtd, *J*=7,5, 3,9, 2,0 Гц, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6,5 Гц, 3H).

Пример 14:

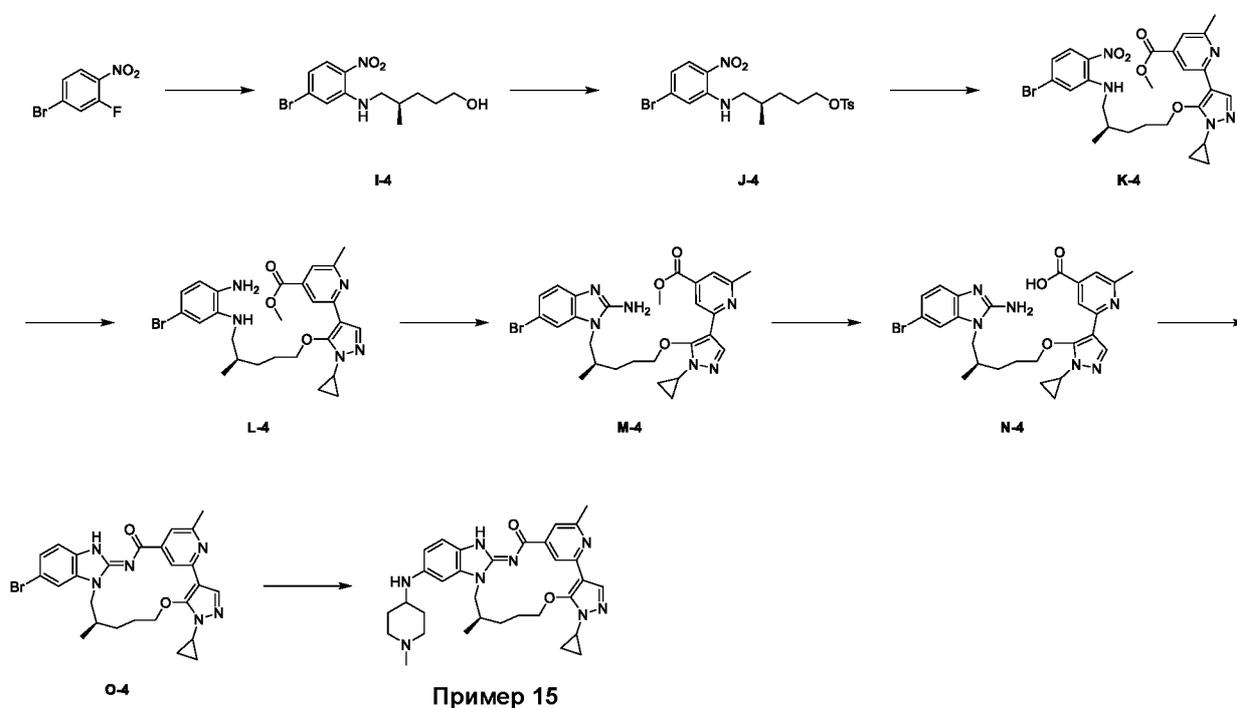


Соединение **O-1** (100 мг), гидрохлорид (*S*)-1,4-диоксациклоалкан-2-метанамина (43 мг), Pd₂(dba)₃ (37 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (23 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (4 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной

жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 14** (11 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 572,41 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.91 (s, 1H), 8.51 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4.48 (td, $J=9,1, 5,0$ Гц, 1H), 4.32 (dd, $J=13,7, 3,3$ Гц, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.85 (ddt, $J=15,4, 5,2, 3,3$ Гц, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=12,4, 3,8$ Гц, 1H), 3.07 (dd, $J=12,4, 7,5$ Гц, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 2.14 (ddt, $J=14,1, 9,3, 4,5$ Гц, 1H), 1.96 (dtd, $J=19,1, 10,2, 9,5, 5,6$ Гц, 2H), 1.51 (dq, $J=13,4, 7,1, 5,8$ Гц, 1H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.91 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 15:



1) Способ получения соединения I-4:

(*R*)-5-Амино-4-метил-1-пентанол (5,58 г), 2-фтор-4-бромнитробензол (9,98 г) и карбонат калия (13,82 г) добавляли в *N,N*-диметилформаид (85 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 50°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 500 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **I-4** (5,52 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 317,10 $[M+H]^+$.

2) Способ получения соединения J-4:

Соединение **I-4** (5,52 г) растворяли в дихлорметане (80 мл) и медленно добавляли триэтиламин (3,52 г). Смесь охлаждали до 0-5°C и медленно по каплям добавляли *пара*-толуолсульфонилхлорид (3,66 г). После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 100 мл×2) и подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **J-4** (6,1 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 471,10 $[M+H]^+$.

3) Способ получения соединения **K-4**:

Соединение **J-4** (1,38 г), соединение **A-1** (0,8 г) и карбонат калия (1,0 г) добавляли в *N,N*-диметилформамид (10 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 70°C в течение 2,5 часа. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 150 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **K-4** (0,9 г). ИЭР-МС: m/z составляет 572,20 $[M+H]^+$.

4) Способ получения соединения **L-4**:

Соединение **K-4** (0,8 г) растворяли в метаноле (30 мл) и медленно добавляли никель Ренея (0,2 г). Реакционный раствор 2 раза продували азотом и затем 3 раза водородом и подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением соединения **L-4**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 542,24 $[M+H]^+$.

5) Способ получения соединения **M-4**:

Соединение **L-4**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в метаноле (30 мл) и по каплям добавляли раствор бромциана (0,3 г) в ацетонитриле (3 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 40-50°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2). Дихлорметановые фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и концентрировали с получением соединения **M-4** (0,7 г). ИЭР-МС: m/z составляет 567,25 $[M+H]^+$.

6) Способ получения соединения **N-4**:

Соединение **M-4** (0,7 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (0,2 г) в воде (6 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия рН реакционного раствора доводили до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и раствор концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (50 мл) и триэтиламин (2,25 г) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили и фильтровали с получением соединения **N-4**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 553,19 $[M+H]^+$.

7) Способ получения соединения **O-4**:

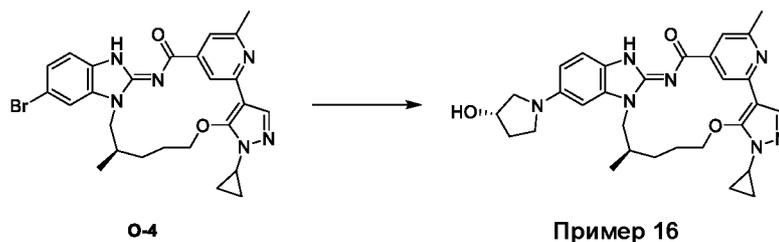
ТВТУ (0,47 г) добавляли в раствор соединения **N-4**, полученного на предыдущей стадии, в дихлорметане и смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой (20 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **O-4** (0,51 г). ИЭР-МС: m/z составляет 535,27 $[M+H]^+$.

8) Способ получения соединения по Примеру 15:

Соединение **O-4** (50 мг), 4-амино-1-метилпиперидин (13 мг), $Pd_2(dba)_3$ (21 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (14 мг) и *трет*-бутилат калия (61 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 15** (5 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,49 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.54 (dd, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 4.40 (td, $J=9,3, 4,5$ Гц, 1H), 4.13 (ddd, $J=18,7, 11,6, 4,0$ Гц, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.81-2.73 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 1H), 1.03 (ddd, $J=11,6, 7,7, 3,7$ Гц, 3H), 0.82 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

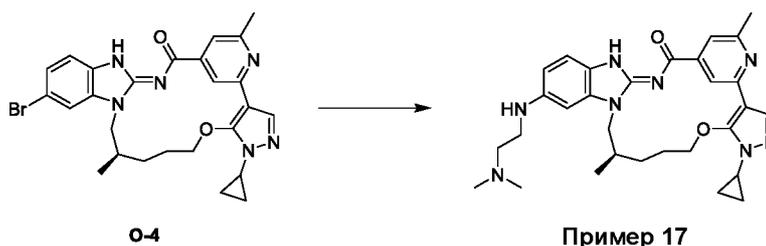
Пример 16:



Соединение **O-4** (50 мг), (*S*)-3-пирролидинол (10 мг), Pd₂(dba)₃ (21 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (14 мг) и *трет*-бутилат калия (61 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 70-75°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли (10 мл) воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 16** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,26 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.69 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6.47 (dd, *J*=8,7, 2,2 Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.43 (dq, *J*=7,0, 3,4 Гц, 1H), 4.29 (q, *J*=8,2, 7,6 Гц, 1H), 4.22 (dd, *J*=14,0, 3,7 Гц, 1H), 4.14 (dd, *J*=13,8, 9,1 Гц, 1H), 4.04 (dt, *J*=7,0, 4,6 Гц, 1H), 3.46 (dd, *J*=10,0, 5,0 Гц, 1H), 3.12 (dd, *J*=10,0, 2,5 Гц, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 2.09 (t, *J*=11,2 Гц, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.48 (dq, *J*=13,4, 7,1, 5,8 Гц, 1H), 1.40-1.32 (d, *J*=10,5 Гц, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.89 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).

Пример 17:

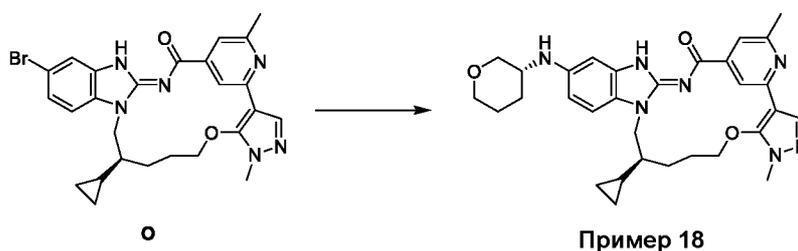


Соединение **O-4** (70 мг), *N,N*-диметилендиамин (23 мг), Pd₂(dba)₃ (24 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 80°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли (10 мл) воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной

хроматографии с получением соединения по **Примеру 17** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 543,43 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.57 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 4.40 (dt, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.84 (dd, $J=13,6, 10,2$ Гц, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.21 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.63 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2.55 (d, $J=3,6$ Гц, 3H), 2.33 (d, $J=4,7$ Гц, 6H), 2.25 (s, 1H), 2.01 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.16 (ddd, $J=9,1, 4,6, 2,7$ Гц, 1H), 1.09-1.01 (m, 3H), 0.84 (t, $J=5,2$ Гц, 3H).

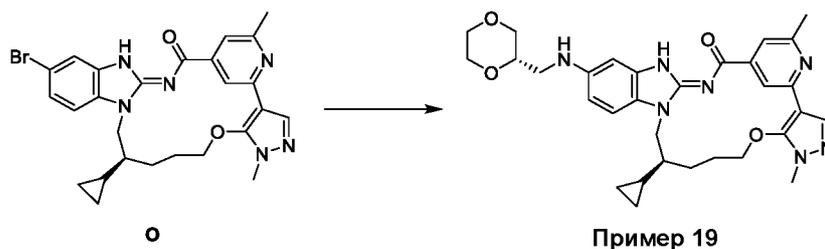
Пример 18:



Соединение **О** (100 мг), гидрохлорид (*R*)-3-аминотетрагидропирана (31 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при $100^\circ C$ в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 18** (69 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 556,46 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.82 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.58 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.28 (td, $J=8,5, 5,2$ Гц, 1H), 4.21 (dd, $J=13,9, 3,7$ Гц, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.92 (ddd, $J=10,9, 4,0, 1,6$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.12 (dd, $J=11,0, 8,4$ Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (dd, $J=13,3, 6,6$ Гц, 1H), 2.13 (tt, $J=8,8, 4,9$ Гц, 1H), 2.00 (td, $J=13,4, 5,0$ Гц, 2H), 1.84 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 1.71 (dq, $J=12,2, 3,7$ Гц, 2H), 1.59 (dtd, $J=17,7, 10,0, 8,3, 4,4$ Гц, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.32 (dp, $J=9,2, 4,7$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H), -0.13 (dq, $J=9,3, 4,9$ Гц, 1H), -0.57 (dt, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H).

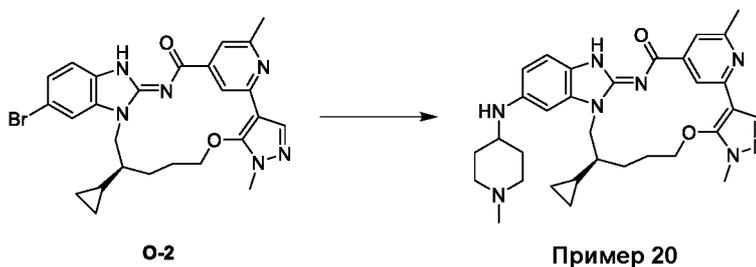
Пример 19:



Соединение **О** (100 мг), гидрохлорид (*S*)-1,4-диоксациклоалкан-2-метанамина (43 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 19** (13 мг). ИЭР-МС: *m/z* составляет 572,34 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6.57 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 4.35 (tt, *J*=8,8, 4,5 Гц, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84 (ddd, *J*=17,8, 9,9, 4,1 Гц, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (d, *J*=10,1 Гц, 1H), 3.66 (td, *J*=11,4, 3,0 Гц, 1H), 3.51 (dd, *J*=11,4, 9,8 Гц, 1H), 3.22 (dd, *J*=12,4, 3,8 Гц, 1H), 3.13 (dd, *J*=12,3, 7,5 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.27 (q, *J*=7,8, 7,4 Гц, 1H), 2.18 (p, *J*=9,2, 7,5 Гц, 2H), 1.81 (q, *J*=7,8, 7,1 Гц, 2H), 0.87 (dt, *J*=10,5, 6,6, 3,0 Гц, 1H), 0.52 (dq, *J*=8,6, 4,8, 3,6 Гц, 1H), 0.44 (tt, *J*=8,9, 4,9 Гц, 1H), 0.12 (tt, *J*=9,0, 5,1 Гц, 1H), -0.03 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), -0.32 (dq, *J*=9,9, 5,1 Гц, 1H).

Пример 20:

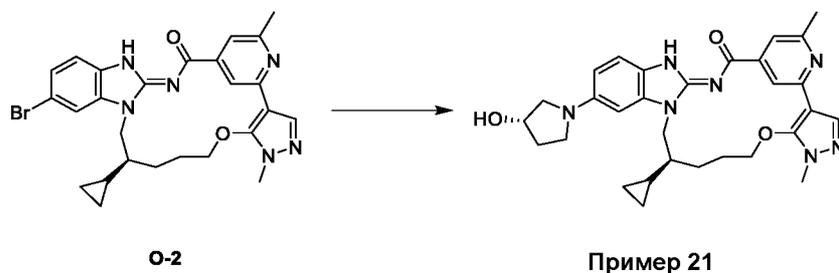


Соединение **О-2** (100 мг), 4-амино-1-метилпиперидин (26 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной

хроматографии с получением соединения по **Примеру 20** (35 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,45 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.53 (dd, $J=8,8, 1,9$ Гц, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=13,9, 3,8$ Гц, 1H), 4.03 (td, $J=13,9, 13,1, 7,1$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 2.75 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (dq, $J=9,2, 4,3$ Гц, 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.90 (t, $J=13,1$ Гц, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.72 (dd, $J=13,6, 6,4$ Гц, 1H), 1.39 (dtd, $J=24,7, 11,5, 11,1, 5,6$ Гц, 2H), 0.59 (dq, $J=8,5, 5,1, 3,5$ Гц, 1H), 0.33 (td, $J=9,1, 5,0$ Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=9,4, 4,6$ Гц, 1H), -0.13 (dp, $J=9,5, 4,6$ Гц, 1H), -0.54 (dq, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 21:

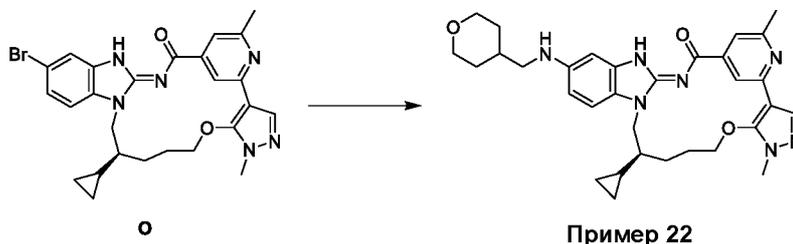


Соединение **O-2** (60 мг), гидрохлорид (*S*)-3-пирролидинола (17 мг), $Pd_2(dba)_3$ (25 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (75 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (10 мл) и смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 85-95°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали под вакуумом для удаления палладиевого катализатора. В фильтрат добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 21** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,41 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.69 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.47 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.43 (dq, $J=7,0, 3,4$ Гц, 1H), 4.29 (q, $J=8,2, 7,6$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0, 3,7$ Гц, 1H), 4.14 (dd, $J=13,8, 9,1$ Гц, 1H), 4.04 (dt, $J=7,0, 4,6$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (dd, $J=10,0, 5,0$ Гц, 1H), 3.12 (dd, $J=10,0, 2,5$ Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.72 (dt, $J=13,6, 6,1$ Гц, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 0.63 (dd, $J=9,8, 5,3$ Гц, 1H),

0.31 (tt, $J=9,3$, 4,6 Гц, 1H), -0.05 (dt, $J=9,5$, 4,7 Гц, 1H), -0.14 (tt, $J=9,1$, 4,6 Гц, 1H), -0.56 (dd, $J=9,5$, 5,0 Гц, 1H).

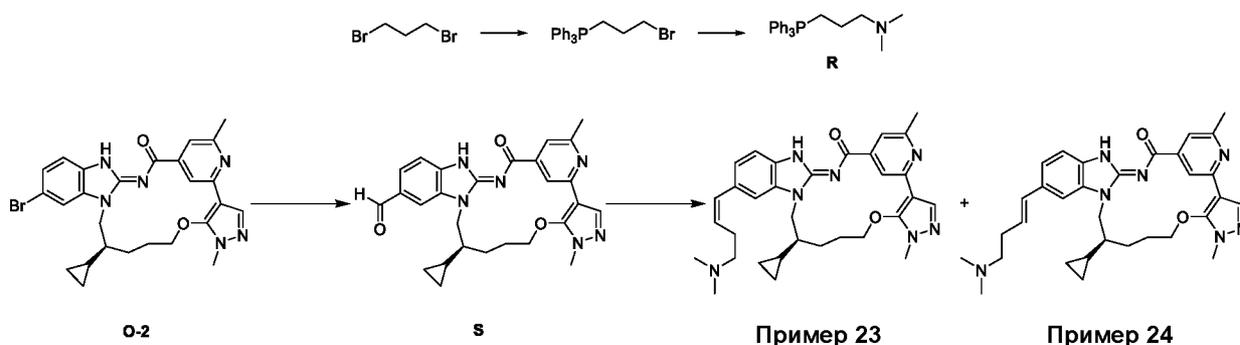
Пример 22:



Соединение **O** (70 мг), 4-аминометилтетрагидропиран (23 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 22** (35 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 570,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.55 (dd, $J=8,6$, 2,0 Гц, 1H), 4.28 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0$, 3,6 Гц, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (td, $J=9,3$, 4,6 Гц, 2H), 2.96 (qd, $J=12,7$, 6,7 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (q, $J=7,7$, 6,4 Гц, 1H), 2.13 (dq, $J=14,2$, 7,7, 6,2 Гц, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 3H), 1.29-1.20 (m, 2H), 0.61 (tq, $J=8,4$, 4,4, 3,4 Гц, 1H), 0.32 (dp, $J=9,4$, 4,7 Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=9,7$, 4,8 Гц, 1H), -0.13 (tt, $J=9,3$, 4,7 Гц, 1H), -0.57 (dq, $J=9,6$, 4,8 Гц, 1H).

Пример 23/24:



1) Способ получения соединения (3-бромпропил)трифенилфосфин:

1,3-Дибромпропан (90 ммоль), трифенилфосфин (25 г) и толуол (260 мл) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь подвергали взаимодействию при 110°C в течение 4 часов. Реакционный раствор фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали 40 мл циклогексана с получением соединения (**3-бромпропил**)трифенилфосфин, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 383,01 [M]⁺.

2) Способ получения соединения R:

Соединение (3-бромпропил)трифенилфосфин (5 г), метанол (26 мл) и диметиламин (40 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали до 65°C и подвергали взаимодействию в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали досуха с получением соединения **R** (4,0 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 348,40 [M]⁺.

3) Способ получения соединения S:

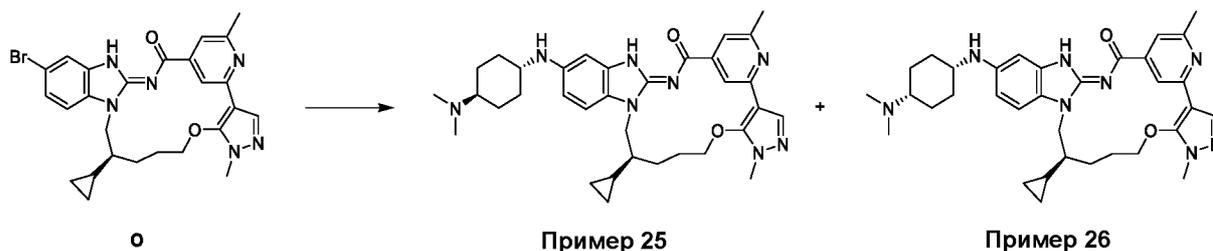
Соединение **O-2** (165 мг), *N*-формилсахарин (131 мг), ацетат палладия (7 мг), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (20 мг), триэтилсилан (58 мг) и карбонат натрия (66 мг) добавляли в *N,N*-диметилформамид (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 80°C в течение 4 часов. Реакционный раствор вливали в 20 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **S**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 485,33 [M+H]⁺.

4) Способ получения соединения по Примеру 23/24:

Соединение **R** (323 мг) добавляли в тетрагидрофуран (5 мл) и смесь 3 раза продували азотом и охлаждали до -78°C. Добавляли *n*-бутиллитий (0,5 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Раствор соединения **S**, полученного на предыдущей стадии, в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли в реакционный раствор и смесь постепенно нагревали до 60°C и подвергали взаимодействию в течение 3 часов. После завершения взаимодействия смесь вливали в 20 мл ледяной воды и полученную смесь концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 23** (15 мг), ИЭР-МС: m/z составляет 554,46 [M+H]⁺, и соединения по **Примеру 24** (20 мг), ИЭР-

МС: m/z составляет 554,46 $[M+H]^+$. Соединение по Примеру 23: 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=9,1$, 1,3 Гц, 2H), 7.56 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.21 (dd, $J=8,3$, 1,4 Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=11,7$, 2,1 Гц, 1H), 5.72 (dt, $J=11,6$, 6,6 Гц, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.10 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.05 (ddt, $J=14,1$, 10,8, 5,0 Гц, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 3H), 0.68 (dd, $J=11,7$, 7,1 Гц, 1H), 0.34 (dq, $J=8,9$, 4,7 Гц, 1H), -0.00 (dq, $J=9,7$, 5,0 Гц, 1H), -0.19 (tt, $J=9,1$, 4,7 Гц, 1H), -0.63 (dq, $J=9,7$, 4,8 Гц, 1H). Соединение по Примеру 24: 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7.32 (dd, $J=8,4$, 1,5 Гц, 1H), 6.60 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 6.39 (dt, $J=15,8$, 6,8 Гц, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 2.46 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.08 (dt, $J=13,0$, 4,6 Гц, 1H), 1.96 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 0.71 (dq, $J=9,8$, 5,3, 4,2 Гц, 1H), 0.37 (dq, $J=9,4$, 5,0 Гц, 1H), 0.01 (dt, $J=9,7$, 5,0 Гц, 1H), -0.18 (dq, $J=9,0$, 4,7 Гц, 1H), -0.59 (dq, $J=9,5$, 4,8 Гц, 1H).

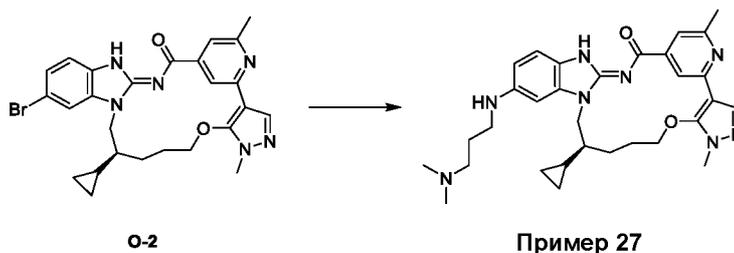
Пример 25/26:



Соединение **О** (100 мг), *N,N*-диметил-1,4-циклогександиамин (30 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали препаративной хроматографии (условия проведения жидкофазной хроматографии: колонка: УМС-ТА-С18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота/вода, С: ацетонитрил, градиент: 20% С-50% С (0-60 мин); скорость потока: 60 мл/мин; длина волны: 254 нм) с получением соединения по Примеру 25 (13 мг; время удерживания: 14,2 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 597,44 $[M+H]^+$, и соединения по Примеру 26 (19 мг; время удерживания: 19,6 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 597,44 $[M+H]^+$. Соединение по Примеру 25: 1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.15 (s,

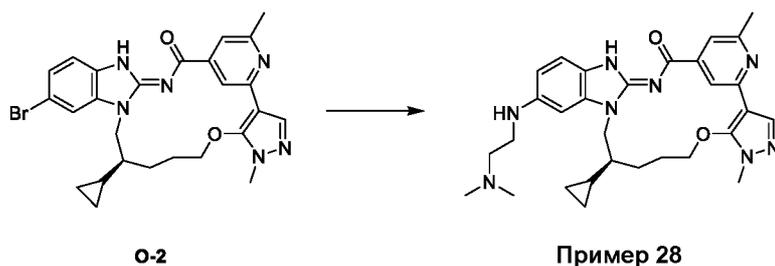
1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.95 (p, $J=5,9$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2.92 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2.62 (d, $J=5,1$ Гц, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.27 (d, $J=12,3$ Гц, 3H), 2.17-2.09 (m, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.48 (t, $J=10,5$ Гц, 2H), 1.26 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 0.87 (dt, $J=14,0, 7,0$ Гц, 1H), 0.57-0.48 (m, 1H), 0.45 (dq, $J=10,0, 5,1$ Гц, 1H), 0.12 (dd, $J=10,2, 5,3$ Гц, 1H), -0.02 (s, 1H), -0.31 (dq, $J=10,2, 5,0$ Гц, 1H). Соединение по Примеру 26: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.72 (dd, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 6.60 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.94 (dq, $J=13,9, 7,4, 6,2$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.83 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.97 (d, $J=21,7$ Гц, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.52 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 0.44 (dq, $J=8,9, 4,5, 4,1$ Гц, 1H), 0.17-0.09 (m, 1H), -0.04 (q, $J=4,8$ Гц, 1H), -0.31 (dd, $J=9,8, 5,3$ Гц, 1H).

Пример 27:



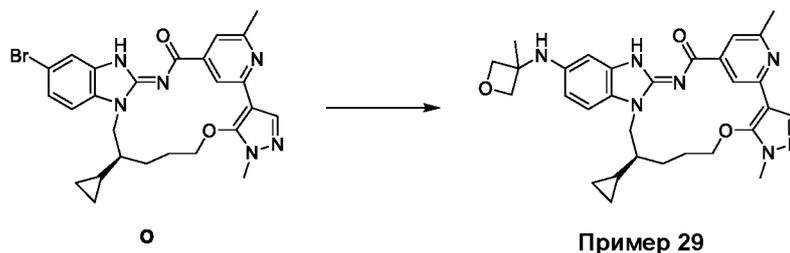
Соединение **O-2** (60 мг), 3-диметиламинопропиламин (14 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (17 мг) и *трет*-бутилат калия (75 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 27** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 279,36 $[1/2\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.53 (dd, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 4.29 (td, $J=8,4, 5,8$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0, 3,6$ Гц, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.54 (d, $J=1,2$ Гц, 4H), 2.33 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.22 (dt, $J=12,4, 6,9$ Гц, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.00 (td, $J=7,8, 4,6$ Гц, 1H), 1.84 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 1.71 (h, $J=6,7$ Гц, 3H), 0.60 (td, $J=8,2, 3,5$ Гц, 1H), 0.32 (tt, $J=9,3, 4,6$ Гц, 1H), -0.05 (dt, $J=9,4, 4,6$ Гц, 1H), -0.12 (tt, $J=7,6, 4,4$ Гц, 1H), -0.57 (dq, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H).

Пример 28:

Соединение **O-2** (60 мг), *N,N*-диметилендиамин (12 мг), Pd₂(dba)₃ (25 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (17 мг) и *трет*-бутилат калия (75 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 28** (25 мг). ИЭР-МС: *m/z* составляет 272,30 [1/2M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.81 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6.61 (dd, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.33 (q, *J*=8,1 Гц, 1H), 4.27 (dd, *J*=14,1, 3,7 Гц, 1H), 4.09 (td, *J*=9,5, 4,5 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (t, *J*=5,3 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.18 (td, *J*=9,6, 4,9 Гц, 1H), 2.05 (tt, *J*=13,9, 10,5, 5,0 Гц, 1H), 1.89 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 1.76 (tt, *J*=13,2, 5,6 Гц, 1H), 0.65 (qd, *J*=8,4, 4,2 Гц, 1H), 0.37 (dp, *J*=9,2, 4,7 Гц, 1H), 0.00 (dq, *J*=9,6, 5,0 Гц, 1H), -0.07 (dp, *J*=9,4, 4,7 Гц, 1H), -0.51 (dt, *J*=9,6, 4,9 Гц, 1H).

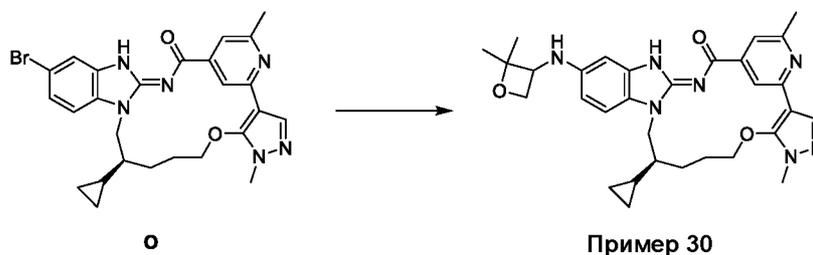
Пример 29:

Соединение **O** (100 мг), 3-метилоксетан-3-амин (20 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия,

концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 29** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,37 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.40 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 6.33 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=15,9, 5,8$ Гц, 2H), 4.52 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0, 3,4$ Гц, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.22 (dd, $J=13,6, 6,9$ Гц, 1H), 2.12 (td, $J=11,3, 10,2, 5,5$ Гц, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.57 (tt, $J=8,7, 3,6$ Гц, 1H), 0.33 (dp, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.05 (dt, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H), -0.13 (dp, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H), -0.60 (dq, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H).

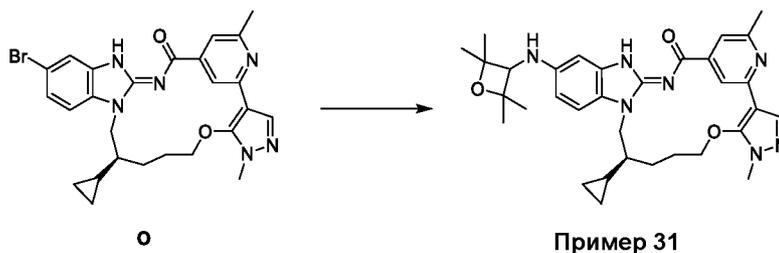
Пример 30:



Соединение **О** (50 мг), 2,2-диметиллоксетан-3-амин (19 мг), $Pd_2(dba)_3$ (21 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (14 мг) и *трет*-бутилат калия (63 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 30** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 556,37 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 5.70 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4.44 (td, $J=5,9, 4,1$ Гц, 2H), 4.29 (td, $J=8,7, 6,1$ Гц, 1H), 4.23 (dd, $J=14,0, 3,5$ Гц, 1H), 4.04 (t, $J=8,3$ Гц, 2H), 3.97 (dd, $J=13,9, 9,6$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.84 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.55 (tt, $J=8,3, 3,1$ Гц, 1H), 0.33 (dq, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=9,9, 4,9$ Гц, 1H), -0.19 (dp, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H), -0.62 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H).

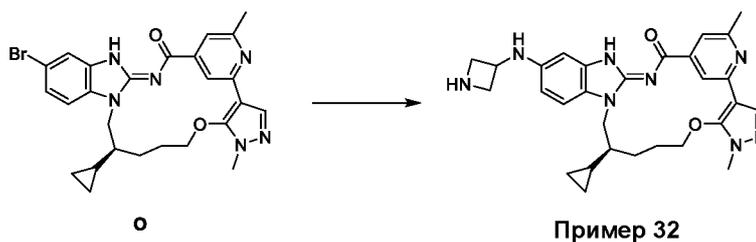
Пример 31:



Соединение **О** (70 мг), гидрохлорид 2,2,4,4-тетраметилоксабутан-3-амина (43 мг), Pd₂(dba)₃ (24 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 31** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 584,34 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.28 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 5.76 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4.29 (td, *J*=8,7, 6,1 Гц, 1H), 4.23 (dd, *J*=14,0, 3,5 Гц, 1H), 4.04 (t, *J*=8,3 Гц, 2H), 3.97 (dd, *J*=13,9, 9,6 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.84 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.55 (tt, *J*=8,3, 3,1 Гц, 1H), 0.33 (dq, *J*=9,5, 4,7 Гц, 1H), -0.04 (dt, *J*=9,9, 4,9 Гц, 1H), -0.19 (dp, *J*=9,7, 4,8 Гц, 1H), -0.62 (dq, *J*=9,7, 4,9 Гц, 1H).

Пример 32:

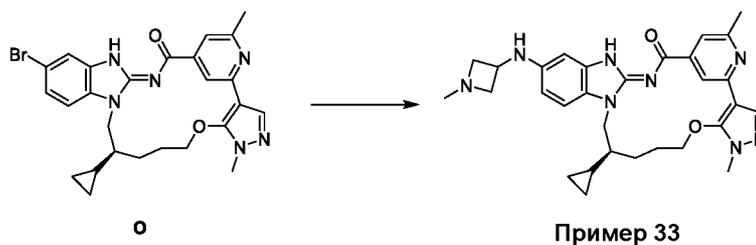


Соединение **О** (70 мг), 1-*трет*-бутоксикарбонил-3-аминоциклобутиламин (45 мг), Pd₂(dba)₃ (24 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха.

Неочищенный продукт, полученный посредством концентрирования фильтрата, непосредственно растворяли в растворе хлороводород-метанол (4 М; 5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 32** (16 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 527,37 $[M+H]^+$.

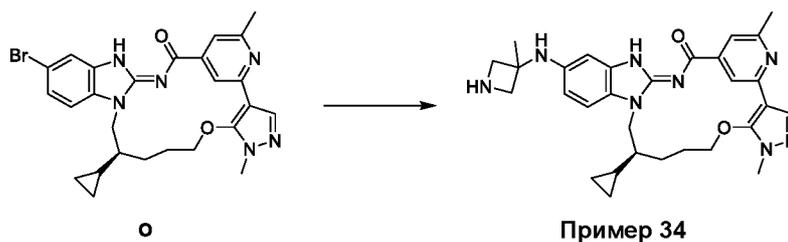
1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.51 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.29 (t, $J=4,3$ Гц, 1H), 4.19 (dd, $J=14,6, 5,6$ Гц, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (td, $J=9,8, 4,8$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.13 (dq, $J=13,1, 7,2, 6,1$ Гц, 1H), 1.99 (tt, $J=12,4, 5,5$ Гц, 2H), 1.82 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 1.71 (q, $J=9,0, 6,1$ Гц, 1H), 0.60 (dt, $J=9,6, 4,6$ Гц, 1H), 0.31 (dt, $J=9,2, 4,5$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,9, 5,0$ Гц, 1H), -0.18 (tt, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.62 (dq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 33:



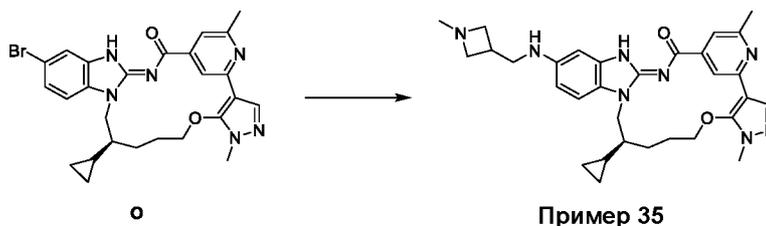
Соединение **О** (50 мг), 1-метилазетидин-3-амин (30 мг), Pd₂(dba)₃ (21 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (14 мг) и *трет*-бутилат калия (63 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 33** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 541,41 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.30 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.65 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 6.30 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 3H), 1.78 (d, $J=14,6$ Гц, 2H), 1.28 (dd, $J=18,1, 8,7$ Гц, 2H), 0.49 (td, $J=9,0, 8,5, 4,1$ Гц, 1H), 0.41 (dq, $J=8,7, 4,5, 4,0$ Гц, 1H), 0.10-0.03 (m, 1H), -0.06 (dt, $J=9,7, 5,2$ Гц, 1H), -0.40 (dq, $J=10,0, 5,1$ Гц, 1H).

Пример 34:

Соединение **О** (70 мг), 1-Вос-3-амино-3-метилакридин (31 мг), Pd₂(dba)₃ (24 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт, полученный посредством концентрирования фильтрата, непосредственно растворяли в растворе хлороводород-метанол (4 М; 5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 34** (6 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 541,21 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.31 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6.50-6.43 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.22 (dd, *J*=14,0, 3,6 Гц, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.73 (t, *J*=10,7 Гц, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.24 (t, *J*=4,6 Гц, 2H), 0.65-0.57 (m, 1H), 0.32 (dt, *J*=10,4, 5,3 Гц, 1H), -0.02--0.08 (m, 1H), -0.19 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), -0.65 (dd, *J*=9,6, 5,0 Гц, 1H).

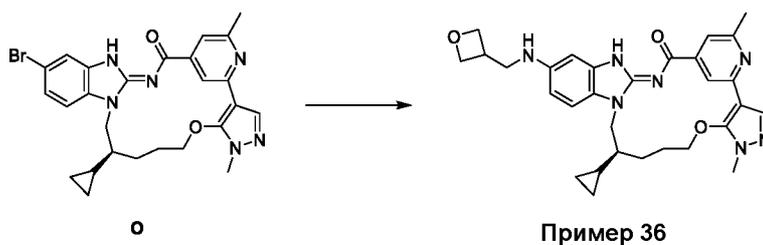
Пример 35:

Соединение **О** (60 мг), (1-метилпирролидин-3-ил)метиламин (14 мг), Pd₂(dba)₃ (26 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (17 мг) и *трет*-бутилат калия (75 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в

реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 35** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 278,66 $[1/2M+H]^+$.

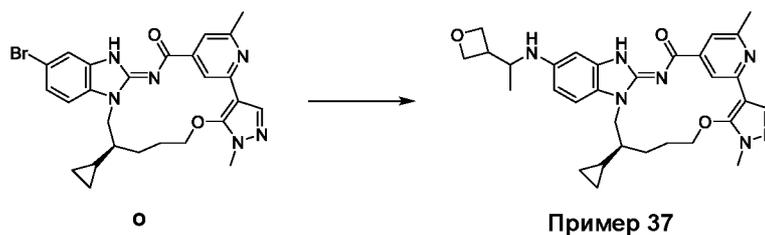
1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4.30 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 4.21 (dd, $J=14,2, 3,7$ Гц, 1H), 4.05 (dt, $J=9,5, 6,0$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 3.28-3.21 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.00 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.70 (d, $J=14,3$ Гц, 1H), 0.61 (q, $J=7,2, 5,4$ Гц, 1H), 0.32 (dq, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H), -0.05 (dd, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H), -0.14 (dq, $J=9,2, 4,8$ Гц, 1H), -0.59 (dd, $J=9,8, 5,2$ Гц, 1H).

Пример 36:



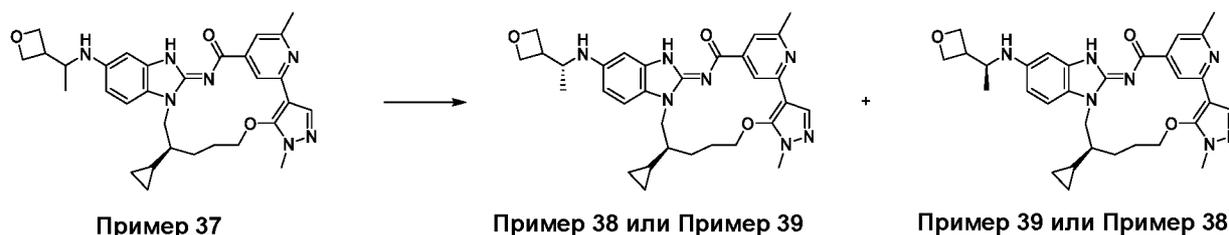
Соединение **О** (70 мг), 3-аминометил оксетан (14 мг), Pd₂(dba)₃ (24 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 36** (32 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,35 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.53 (dd, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 4.68 (ddd, $J=7,5, 5,9, 1,6$ Гц, 2H), 4.34 (td, $J=5,9, 2,2$ Гц, 2H), 4.29 (dt, $J=8,4, 4,2$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0, 3,6$ Гц, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (dd, $J=13,0, 6,9$ Гц, 1H), 2.14 (dq, $J=9,7, 4,9, 4,3$ Гц, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.85 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.32 (dp, $J=9,2, 4,5$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,5, 4,9$ Гц, 1H), -0.14 (tt, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.59 (dq, $J=9,7, 5,0$ Гц, 1H).

Пример 37:

Соединение **O** (70 мг), 1-(оксетанцикло-3-ил)этан-1-амин (16 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 37** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 556,39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

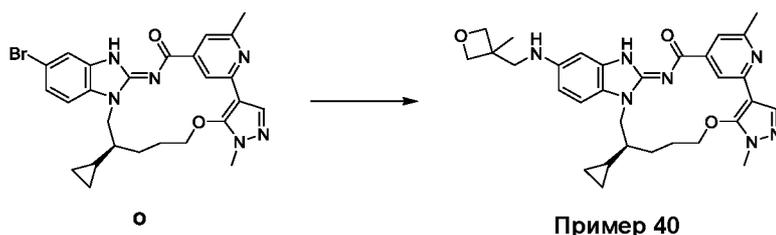
^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 6.58 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5.36 (dd, $J=23,0, 8,6$ Гц, 1H), 4.65 (ddt, $J=18,1, 14,3, 7,2$ Гц, 2H), 4.40 (p, $J=6,0$ Гц, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.24 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.89 (q, $J=7,4, 6,6$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (p, $J=7,8$ Гц, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.05 (dd, $J=22,8, 6,2$ Гц, 3H), 0.67-0.58 (m, 1H), 0.35 (dp, $J=9,2, 4,5$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,5, 4,9$ Гц, 1H), -0.14 (tt, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.59 (dq, $J=9,7, 5,0$ Гц, 1H).

Пример 38/39:

Соединение по **Примеру 37** (80 мг) подвергали разделению (условия разделения: колонка: YMC-SB 250 мм \times 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: *n*-гексан; В: этанол, градиент: 20% С-70% В (0-80 мин); скорость потока: 20 мл/мин; длина волны: 254 нм) посредством препаративной хроматографии с получением соединения по **Примеру 38** (27 мг; время удерживания: 31,0 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 556,39 $[\text{M}+\text{H}]^+$, и соединения по **Примеру 39** (30 мг; время удерживания: 43,5 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 556,39 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Соединение по **Примеру 38**: ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.38 (s, 1H),

8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.62 (dd, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 5.38 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4.62 (ddd, $J=10,9, 7,9, 6,1$ Гц, 2H), 4.38 (td, $J=6,2, 4,5$ Гц, 2H), 4.29 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=13,9, 3,5$ Гц, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (dt, $J=8,9, 6,2$ Гц, 1H), 3.05 (dtd, $J=14,4, 8,1, 6,3$ Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (p, $J=6,7, 6,3$ Гц, 1H), 2.13 (dq, $J=13,8, 8,3, 6,7$ Гц, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.69 (h, $J=7,2$ Гц, 1H), 1.04 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0.63-0.55 (m, 1H), 0.31 (dq, $J=9,3, 5,1$ Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), -0.15 (dp, $J=9,4, 4,6$ Гц, 1H), -0.58 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H). Соединение по **Примеру 39**: ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.89-6.73 (m, 1H), 6.62 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5.37 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4.63 (dt, $J=10,9, 6,9$ Гц, 2H), 4.38 (td, $J=6,2, 3,7$ Гц, 2H), 4.29 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,1, 3,5$ Гц, 1H), 4.02 (td, $J=13,7, 12,1, 7,2$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3.05 (q, $J=7,5$ Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.69 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 1.04 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0.59 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 0.30 (tt, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H), -0.14 (dq, $J=13,3, 7,9, 6,2$ Гц, 1H), -0.59 (dd, $J=9,8, 5,1$ Гц, 1H).

Пример 40:

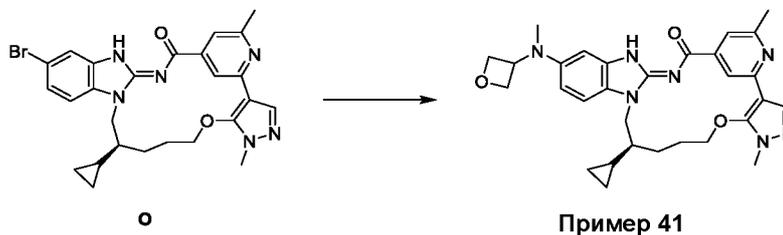


Соединение **О** (70 мг), 3-метил-3-аминометил-1-оксетан (16 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 40** (41 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 556,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.62 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.44 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4.31-4.19 (m, 4H), 4.06 (dd, $J=14,2, 9,1$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (dt, $J=12,9, 6,8$ Гц, 1H), 2.13 (tt, $J=8,8, 4,7$ Гц, 1H), 1.99 (ddt, $J=14,2, 9,5, 5,0$ Гц, 1H), 1.85 (p, $J=9,3$ Гц, 1H), 1.72 (dd, $J=11,8, 6,6$ Гц, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.60 (tt, $J=8,5,$

3,6 Гц, 1H), 0.31 (dp, $J=9,3$, 4,6 Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,7$, 4,9 Гц, 1H), -0.15 (dq, $J=9,1$, 4,6 Гц, 1H), -0.60 (dq, $J=9,7$, 4,8 Гц, 1H).

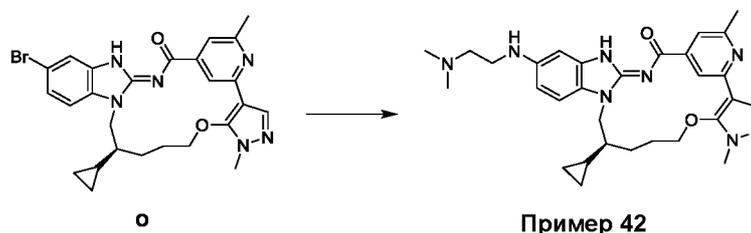
Пример 41:



Соединение **O** (70 мг), 3-метиламинооксациклобутан(14 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 41** (30 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4.79 (q, $J=6,2$, 5,6 Гц, 2H), 4.57 (h, $J=5,7$ Гц, 2H), 4.48 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4.30 (q, $J=7,9$ Гц, 1H), 4.19 (qd, $J=14,1$, 6,4 Гц, 2H), 4.02 (q, $J=7,3$, 6,8 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.18 (d, $J=33,7$ Гц, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.70 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 0.70-0.59 (m, 1H), 0.29 (tt, $J=9,2$, 4,6 Гц, 1H), -0.08 (dq, $J=9,7$, 4,8 Гц, 1H), -0.25 (tt, $J=9,7$, 4,7 Гц, 1H), -0.70 (dd, $J=9,4$, 5,0 Гц, 1H).

Пример 42:

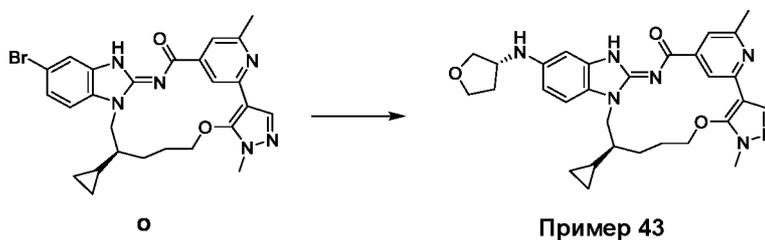


Соединение **O** (70 мг), *N,N*-диметилендиамин (23 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над

безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 42** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 543,42 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 6.49 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4.35 (dt, $J=10,1, 3,1$ Гц, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 2.78 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 0.50 (tq, $J=8,4, 5,0, 4,2$ Гц, 1H), 0.42 (dq, $J=8,8, 4,5$ Гц, 1H), 0.09 (tt, $J=9,1, 5,2$ Гц, 1H), -0.05 (dt, $J=9,8, 4,8$ Гц, 1H), -0.34 (dq, $J=10,0, 5,1$ Гц, 1H).

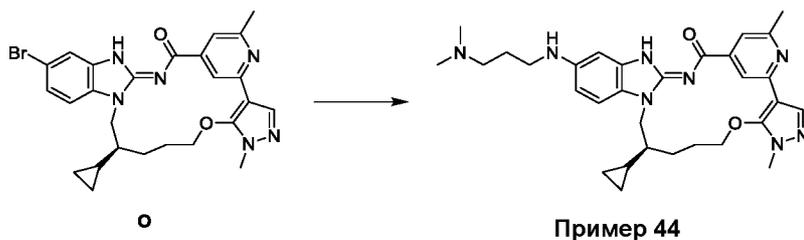
Пример 43:



Соединение **О** (100 мг), гидрохлорид (*R*)-тетрагидрофуран-3-амина (28 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 43** (33 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,39 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5.89 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4.30 (dd, $J=31,8, 11,0$ Гц, 2H), 4.10 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 4.01 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 3.87 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (dd, $J=8,9, 3,9$ Гц, 1H), 3.47-3.28 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.33-2.11 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 3H), 0.72-0.62 (m, 1H), 0.36 (dd, $J=11,3, 6,1$ Гц, 1H), -0.00 (dt, $J=9,7, 5,0$ Гц, 1H), -0.05--0.16 (m, 1H), -0.49--0.60 (m, 1H).

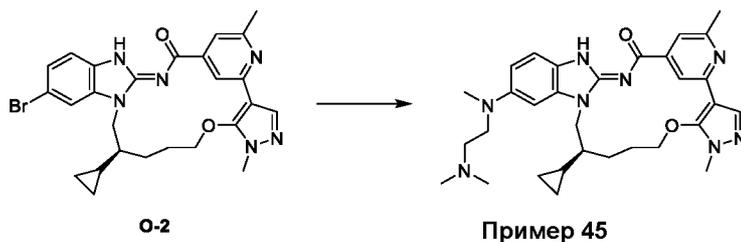
Пример 44:



Соединение **О** (100 мг), *N,N*-диметил-1,3-диаминопропан (23 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 44** (20 мг). ИЭР-МС: *m/z* составляет 557,44 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.62 (dd, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 6.48 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (dq, *J*=13,4, 6,4 Гц, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.17 (ddd, *J*=23,0, 11,6, 5,1 Гц, 2H), 2.00 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 1.78 (t, *J*=8,9 Гц, 2H), 0.51 (td, *J*=9,1, 4,6 Гц, 1H), 0.42 (tt, *J*=9,1, 5,0 Гц, 1H), 0.08 (tt, *J*=8,6, 5,0 Гц, 1H), -0.04 (dt, *J*=9,6, 5,1 Гц, 1H), -0.35 (dq, *J*=9,9, 5,1 Гц, 1H).

Пример 45:

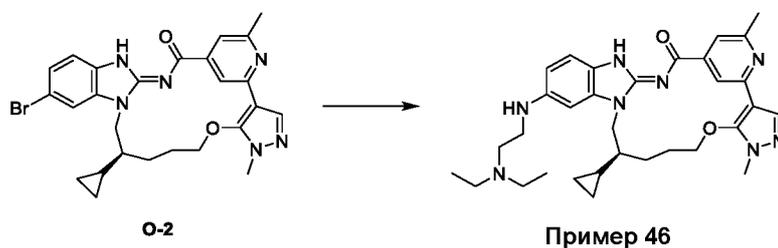


Соединение **О-2** (100 мг), *N,N,N'*-триметилэтилендиамин (28 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством

препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 45** (23 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 279,37 $[1/2M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.89 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.66 (dd, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 4.30 (q, $J=7,9$ Гц, 1H), 4.23 (dd, $J=13,9, 3,6$ Гц, 1H), 4.14 (dd, $J=13,9, 9,2$ Гц, 1H), 4.03 (dt, $J=9,0, 5,8$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.42 (ddd, $J=14,6, 8,5, 6,0$ Гц, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (qd, $J=9,1, 7,7, 4,1$ Гц, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.01 (td, $J=9,5, 4,5$ Гц, 1H), 1.84 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 1.72 (tt, $J=12,5, 5,2$ Гц, 1H), 0.63 (qt, $J=8,6, 5,0$ Гц, 1H), 0.31 (tt, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H), -0.17 (dp, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H), -0.60 (dq, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H).

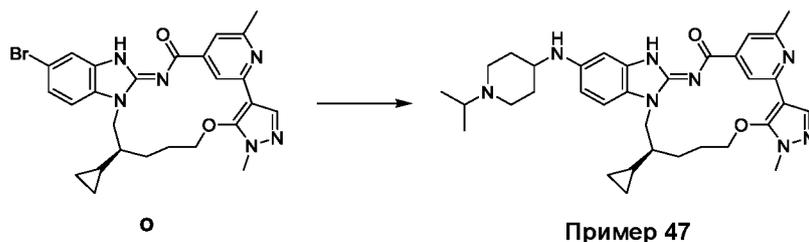
Пример 46:



Соединение **O-2** (70 мг), *N,N*-диэтилэтилендиамин (18 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 46** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 571,41 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=14,1, 3,6$ Гц, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2.77 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2.69 (q, $J=7,2$ Гц, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.13 (tt, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H), 2.00 (tq, $J=8,9, 4,4, 3,8$ Гц, 1H), 1.86 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 1.71 (tt, $J=8,8, 3,9$ Гц, 1H), 1.03 (t, $J=7,1$ Гц, 6H), 0.61 (dt, $J=9,4, 4,9$ Гц, 1H), 0.31 (dt, $J=9,0, 4,4$ Гц, 1H), -0.05 (dt, $J=9,8, 4,8$ Гц, 1H), -0.15 (dp, $J=9,6, 4,7$ Гц, 1H), -0.59 (dq, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H).

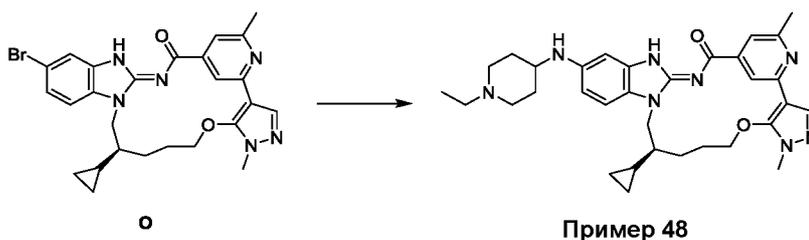
Пример 47:



Соединение **О** (75 мг), 1-изопропилпиперидин-4-амин (40 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 47** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 299,39 [1/2M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.36 (dq, *J*=8,6, 5,8, 4,6 Гц, 2H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.39-3.29 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.28 (dd, *J*=13,4, 6,8 Гц, 1H), 2.24-2.13 (m, 4H), 1.98 (dd, *J*=25,5, 12,2 Гц, 2H), 1.80 (d, *J*=11,9 Гц, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (dt, *J*=13,2, 6,6 Гц, 1H), 0.51 (dd, *J*=10,5, 5,8 Гц, 1H), 0.44 (tt, *J*=9,0, 4,9 Гц, 1H), 0.10 (tt, *J*=8,8, 4,8 Гц, 1H), -0.01--0.08 (m, 1H), -0.34 (dq, *J*=10,1, 5,1 Гц, 1H).

Пример 48:

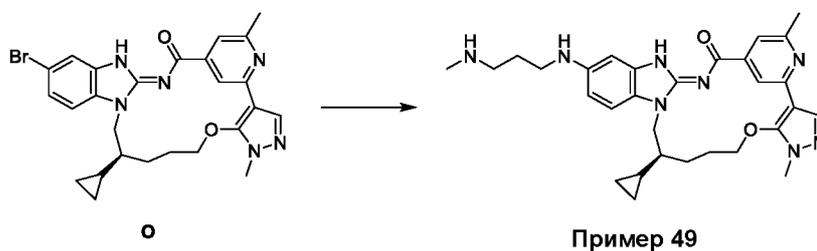


Соединение **О** (75 мг), дигидрохлорид 1-этилпиперидин-4-амина (56 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали

посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 48** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 292,38 $[1/2M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.58-6.50 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.96 (dt, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 3.89 (dd, $J=13,9, 7,7$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.73 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 2.28 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.11 (t, $J=8,8$ Гц, 3H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.21 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.51 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 0.43 (tt, $J=9,1, 5,0$ Гц, 1H), 0.09 (tt, $J=9,1, 5,3$ Гц, 1H), -0.04 (p, $J=4,9$ Гц, 1H), -0.34 (dt, $J=9,6, 5,0$ Гц, 1H).

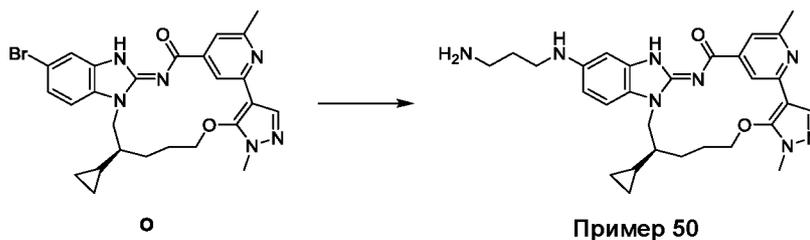
Пример 49:



Соединение **О** (75 мг), 3-метиламинопропиламин (15 мг), $Pd_2(dba)_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 49** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 272,30 $[1/2M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=13,9, 3,5$ Гц, 1H), 4.02 (dd, $J=14,5, 9,3$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.73 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.14 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.71 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 0.58 (dd, $J=10,5, 5,8$ Гц, 1H), 0.30 (tt, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), -0.06 (tt, $J=8,8, 4,8$ Гц, 1H), -0.10--0.15 (m, 1H), -0.61 (dq, $J=10,1, 5,1$ Гц, 1H).

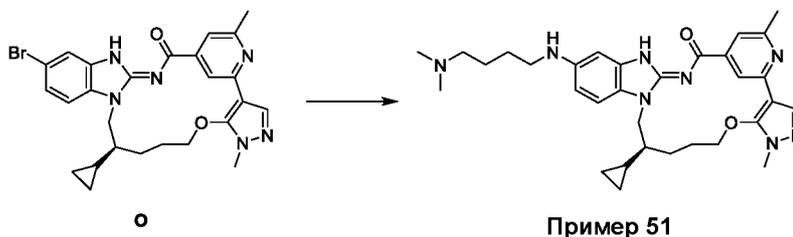
Пример 50:



Соединение **О** (85 мг), *трет*-бутил-(3-аминопропил)карбамат (33 мг), Pd₂(dba)₃ (34 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (22 мг) и *трет*-бутилат калия (100 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт, полученный посредством концентрирования фильтрата, непосредственно растворяли в растворе хлороводород-метанол (4 М; 5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 50** (9 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 529,31 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6.72 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.20 (dd, *J*=13,9, 3,5 Гц, 1H), 4.01 (dd, *J*=14,5, 9,3 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.04 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 2.76 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.13 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.67 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 0.56 (dd, *J*=10,5, 5,8 Гц, 1H), 0.31 (tt, *J*=9,0, 4,9 Гц, 1H), -0.05 (tt, *J*=8,8, 4,8 Гц, 1H), -0.10--0.15 (m, 1H), -0.60 (dq, *J*=10,1, 5,1 Гц, 1H).

Пример 51:

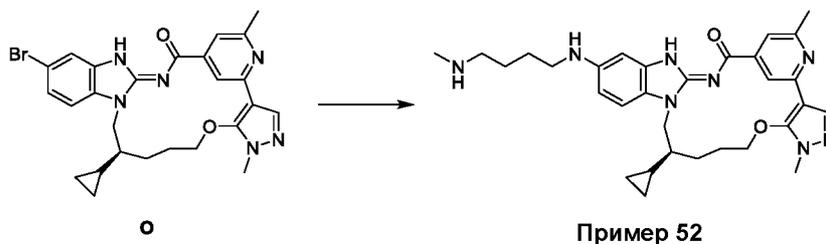


Соединение **О** (100 мг), 4-диметиламинобутиламин (21 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор

бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 51** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 571,44 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.60 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 6.52 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.90 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (td, $J=6,4, 3,3$ Гц, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (dt, $J=13,5, 6,9$ Гц, 1H), 2.16 (ddt, $J=21,9, 13,5, 7,2$ Гц, 2H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.68 (p, $J=6,8$ Гц, 2H), 0.50 (td, $J=9,8, 8,3, 3,4$ Гц, 1H), 0.42 (tt, $J=8,9, 4,9$ Гц, 1H), 0.09 (tt, $J=9,1, 4,9$ Гц, 1H), -0.04 (dq, $J=9,8, 4,9$ Гц, 1H), -0.34 (dq, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H).

Пример 52:

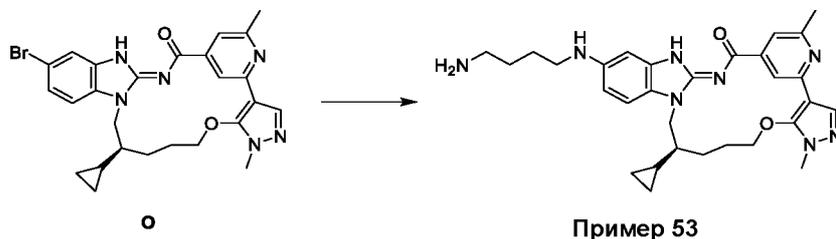


Соединение **О** (100 мг), *трет*-бутил-(4-аминобутил)(метил)карбамат (47 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт, полученный посредством концентрирования фильтрата, непосредственно растворяли в растворе хлороводород-метанол (4 М; 5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 52** (22 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,31 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.35 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.62-6.54 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.76 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (dt, $J=23,3, 7,0$ Гц, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 2.08 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.90 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 0.41 (s,

1H), 0.35 (dq, $J=8,6, 4,6, 4,1$ Гц, 1H), -0.00--0.06 (m, 1H), -0.12 (dt, $J=9,7, 5,0$ Гц, 1H), -0.45 (dd, $J=9,7, 5,1$ Гц, 1H).

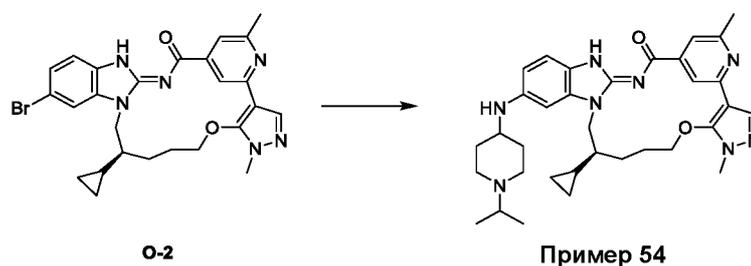
Пример 53:



Соединение **О** (100 мг), гидрохлорид 1,4-бутандиамина (61 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 53** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 543,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.98 (p, $J=5,1$ Гц, 1H), 3.84 (d, $J=20,1$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.99 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 2.00 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 1.76 (ddd, $J=36,2, 13,9, 6,7$ Гц, 6H), 0.52-0.43 (m, 1H), 0.33 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), -0.08--0.17 (m, 2H), -0.60 (d, $J=8,9$ Гц, 1H).

Пример 54:

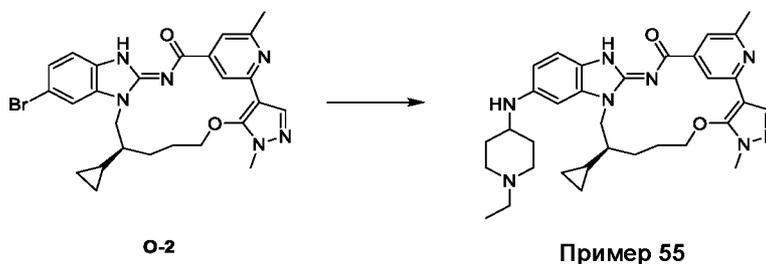


Соединение **О-2** (70 мг), 1-изопропилпиперидин-4-амин (22 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы

объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 54** (43 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 299,39 $[1/2M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.26 (dd, $J=13,8, 3,5$ Гц, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 3.03 (p, $J=8,0, 6,7$ Гц, 2H), 2.62 (d, $J=10,6$ Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (dd, $J=13,0, 6,6$ Гц, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.53 (q, $J=13,9, 13,0$ Гц, 2H), 1.13 (d, $J=6,6$ Гц, 6H), 0.63 (qd, $J=8,5, 5,2, 3,6$ Гц, 1H), 0.36 (tt, $J=9,4, 4,6$ Гц, 1H), 0.03--0.03 (m, 1H), -0.11 (dt, $J=9,3, 4,3$ Гц, 1H), -0.54 (dt, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H).

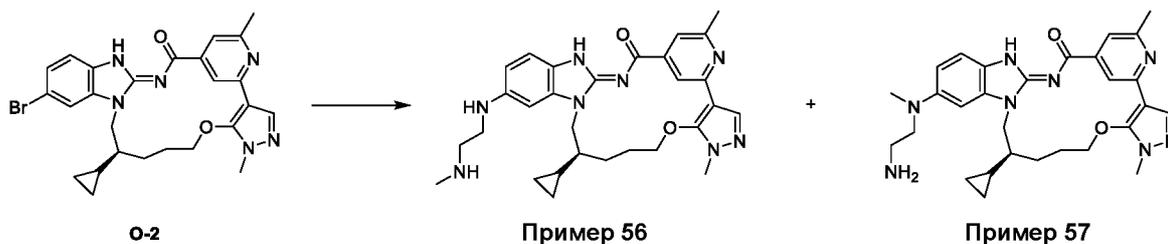
Пример 55:



Соединение **O-2** (70 мг), дигидрохлорид 1-этилпиперидин-4-амина (32 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 55** (35 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 292,40 $[1/2M+H]^+$.

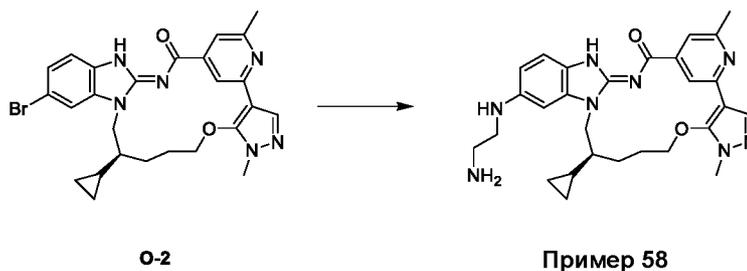
1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.08 (dt, $J=13,2, 6,7$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3.07 (t, $J=10,8$ Гц, 2H), 2.63 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.05 (d, $J=14,8$ Гц, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.76 (dt, $J=13,6, 6,6$ Гц, 1H), 1.51 (t, $J=12,9$ Гц, 2H), 1.12 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 0.64 (q, $J=8,1$ Гц, 1H), 0.37 (td, $J=9,5, 9,0, 4,6$ Гц, 1H), 0.00 (dd, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H), -0.09 (dt, $J=9,6, 4,6$ Гц, 1H), -0.52 (dd, $J=9,1, 4,9$ Гц, 1H).

Пример 56/57:



Соединение **O-2** (70 мг), *N*-метилэтилендиамин (15 мг), Pd₂(dba)₃ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали препаративной хроматографии (условия проведения жидкофазной хроматографии: колонка: УМС AQ C18 250 мм×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота, В: ацетонитрил, градиент: 15% С-25% В (0-90 мин); скорость потока: 25мл/мин; длина волны: 254 нм) с получением соединения по **Примеру 56** (12 мг; время удерживания: 60,4 мин), ИЭР-МС: *m/z* составляет 529,35 [M+H]⁺, и соединения по **Примеру 57** (25 мг; время удерживания: 39,5 мин), ИЭР-МС: *m/z* составляет 529,35 [M+H]⁺. Соединение по **Примеру 56**: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.80 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6.56 (dd, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, *J*=14,0, 3,6 Гц, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (t, *J*=6,3 Гц, 2H), 2.90 (t, *J*=6,3 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (dt, *J*=12,2, 5,9 Гц, 1H), 2.13 (tt, *J*=8,6, 4,6 Гц, 1H), 2.01 (qd, *J*=9,4, 6,1, 5,6 Гц, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 0.62 (tq, *J*=8,2, 4,9, 4,3 Гц, 1H), 0.31 (tt, *J*=9,4, 4,7 Гц, 1H), -0.05 (dq, *J*=9,6, 4,9 Гц, 1H), -0.14 (tt, *J*=9,4, 4,6 Гц, 1H), -0.60 (dq, *J*=9,7, 4,9 Гц, 1H). Соединение по **Примеру 57**: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4.29 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 4.21 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 4.03 (p, *J*=6,2 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (tt, *J*=15,3, 8,1 Гц, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.02 (d, *J*=15,6 Гц, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 0.66 (s, 1H), 0.29 (s, 1H), -0.03--0.13 (m, 1H), -0.21 (s, 1H), -0.65 (s, 1H).

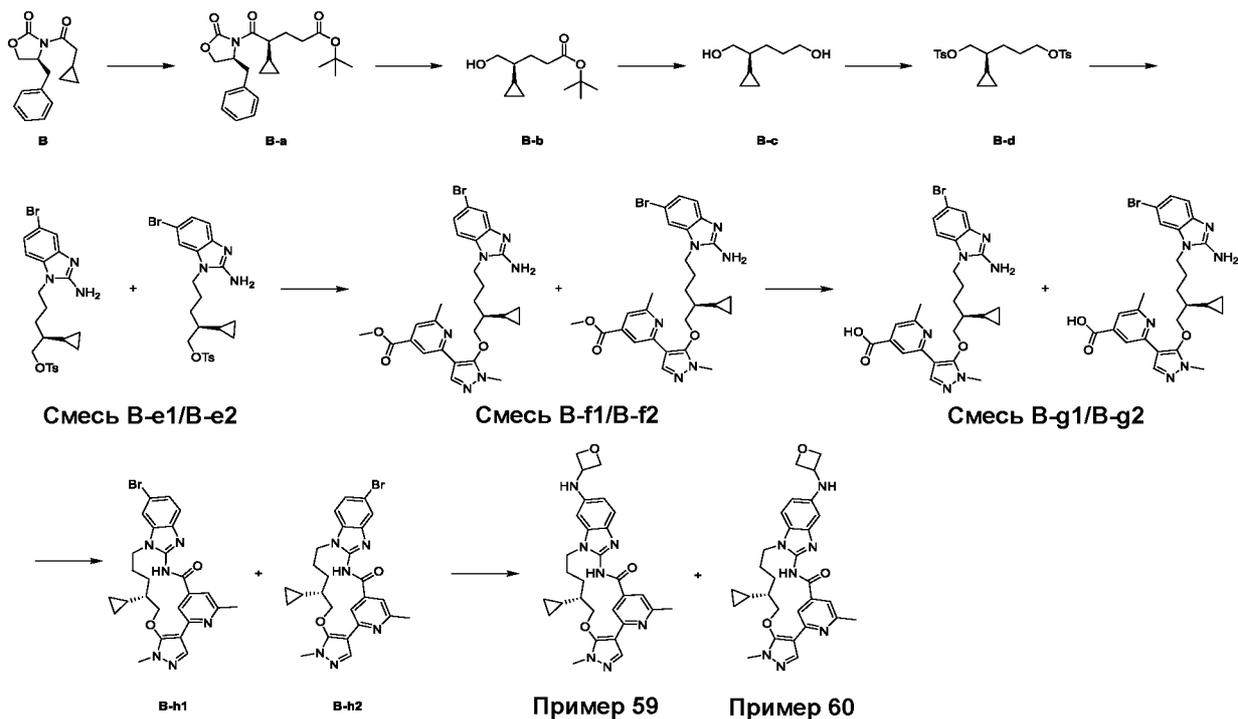
Пример 58:



Соединение **O-2** (70 мг), этилендиамин (20 мг), Pd₂(dba)₃ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 58** (40 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 258,34 [1/2M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.80 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6.56 (dd, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 4.29 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), 4.22 (dd, *J*=14,1, 3,5 Гц, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (t, *J*=6,4 Гц, 2H), 2.93 (t, *J*=6,3 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (dt, *J*=11,9, 5,9 Гц, 1H), 2.14 (dt, *J*=13,4, 6,4 Гц, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.84 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 1.72 (dd, *J*=12,1, 6,7 Гц, 1H), 0.63 (td, *J*=9,5, 8,8, 4,1 Гц, 1H), 0.31 (dp, *J*=9,4, 4,6 Гц, 1H), -0.05 (dq, *J*=9,7, 4,9 Гц, 1H), -0.14 (td, *J*=8,8, 4,5 Гц, 1H), -0.60 (dq, *J*=9,9, 4,9 Гц, 1H).

Пример 59/60:



1) Способ получения соединения **B-a**:

Тетрахлорид титана (43,9 г) добавляли в дихлорметан (300 мл) и смесь охлаждали до 0-2°C. По каплям добавляли тетраизопропилтитанат (19,7 г) при контроле температуры на уровне 0-2°C и смесь перемешивали в течение 10 минут при поддержании температуры на заданном уровне. По каплям добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (32,8 г) при контроле температуры на уровне 0-2°C и смесь перемешивали в течение 10 минут при поддержании температуры на заданном уровне. По каплям добавляли раствор соединения **B** (30,0 г) в дихлорметане (100 мл) при контроле температуры на уровне 0-2°C и смесь перемешивали в течение 2 часов при поддержании температуры на заданном уровне. Затем по каплям добавляли *трет*-бутилакрилат (44,5 г) при контроле температуры на уровне 0-2°C и смесь подвергали взаимодействию в течение 4 часов при контроле температуры на уровне 0-2°C. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор вливали в насыщенный раствор хлорида аммония (600 мл) и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **B-a** (19,0 г).

2) Способ получения соединения **B-b**:

Борогидрид натрия (1,64 г) добавляли в тетрагидрофуран (70 мл) и смесь охлаждали до 0-2°C. По каплям добавляли раствор соединения **B-a** (15,26 г) в тетрагидрофуране (30 мл) при контроле температуры на уровне 0-2°C. После добавления по каплям ледяную баню

удаляли и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор вливали в насыщенный раствор хлорида аммония (200 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **B-b** (1,95 г).

3) Способ получения соединения **B-c**:

Соединение **B-b** (1,95 г) добавляли в тетрагидрофуран (50 мл) и смесь 3 раза продували азотом и охлаждали до 0-2°C. По каплям добавляли раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (1 М; 10,9 мл) при контроле температуры на уровне 0-2°C. После добавления по каплям ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при 20-25°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор последовательно по каплям добавляли воду (0,37 мл), 15% раствор гидроксида натрия (0,37 мл) и воду (1,11 мл) при контроле температуры на уровне 0-5°C. Реакционный раствор фильтровали. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (20 мл) и фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **B-c** (1,44 г).

4) Способ получения соединения **B-d**:

Соединение **B-c** (1,44 г) растворяли в дихлорметане (50 мл) и медленно добавляли триэтиламин (5,06 г) и 4-диметиламинопиридин (10 мг). Смесь охлаждали до 0-5°C и затем по каплям добавляли раствор *para*-толуолсульфонилхлорида (5,72 г) в дихлорметане (10 мл). После завершения добавления смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 20 мл×2) и подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **B-d** (1,89 г).

5) Способ получения соединений **B-e1/B-e2**:

Соединение **B-d** (1,89 г), 5-бром-1*H*-бензимидазол-2-амин (888 мг) и 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (1,8 мл) добавляли в ацетонитрил (50 мл) и смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 15-20°C в течение 24 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, 1 М водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной

хроматографии с получением смеси соединений **B-e1/B-e2** (1,44 г). ИЭР-МС: m/z составляет 492,18 $[M+H]^+$.

6) Способ получения соединений **B-f1/B-f2**:

Соединения **B-e1/B-e2** (1,44 г), соединение **A** (673 мг) и карбонат калия (601 мг) добавляли в ацетонитрил (70 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор вливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (40 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли. Органическую фазу один раз промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением смеси соединений **B-f1/B-f2** (853 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 567,19 $[M+H]^+$.

7) Способ получения соединений **B-g1/B-g2**:

Соединения **B-f1/B-f2** (853 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (183 мг) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 18 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ЖХ-МС, pH смеси доводили до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и смесь концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (456 мг) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением смеси соединений **B-g1/B-g2**, которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 553,16 $[M+H]^+$.

8) Способ получения соединений **B-h1/B-h2**:

Соединения **B-g1/B-g2**, полученные на предыдущей стадии, растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли ТВТУ (593 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, реакционный раствор промывали водой (10 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением смеси соединений **B-h1/B-h2** (817 мг), которую подвергали препаративной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) (условия проведения жидкофазной хроматографии: колонка: YMC SB 30 мм×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: диоксид углерода:метанол, 40:60; скорость потока: 80 мл/мин; длина волны: 254 нм) с получением соединения **B-h1** (253 мг; время удерживания: 11,6 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 535,16 $[M+H]^+$, и соединения **B-h2**

(207 мг; время удерживания: 14,0 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 535,16 $[M+H]^+$. Соединение **B-h1**: 1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=9,1, 4,1$ Гц, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 4.01 (ddd, $J=14,0, 9,5, 4,8$ Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.09 (ddt, $J=12,6, 9,1, 4,5$ Гц, 2H), 1.94 (ddd, $J=12,0, 7,4, 4,3$ Гц, 1H), 1.08 (dq, $J=8,6, 4,4$ Гц, 1H), 0.90 (dtd, $J=9,9, 5,6, 4,7, 2,3$ Гц, 1H), 0.64 (tt, $J=9,0, 4,6$ Гц, 1H), 0.56 (tt, $J=8,9, 4,7$ Гц, 1H), 0.28 (dq, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H), 0.21 (dq, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H). Соединение **B-h2**: 1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.04 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=8,5, 1,2$ Гц, 1H), 7.12 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=9,2, 4,1$ Гц, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 4.00 (ddd, $J=14,1, 9,7, 5,0$ Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.07 (tt, $J=11,3, 8,4, 3,9$ Гц, 2H), 1.92 (ddd, $J=11,7, 7,5, 4,2$ Гц, 1H), 1.07 (qt, $J=8,3, 4,3$ Гц, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 1H), 0.56 (ddt, $J=13,3, 8,9, 4,6$ Гц, 1H), 0.28 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H), 0.20 (dq, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H).

9) Способ получения соединения по Примеру 59:

Соединение **B-h1** (100 мг), 3-оксациклобутамин (16 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 59** (22 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 528,35 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.39 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4.85 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.42 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4.23 (dd, $J=9,3, 4,1$ Гц, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.23 (d, $J=3,8$ Гц, 3H), 1.14 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 0.97 (tt, $J=8,5, 3,5$ Гц, 1H), 0.54 (ddq, $J=17,6, 9,0, 4,5, 3,7$ Гц, 2H), 0.34 (dq, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H), 0.21 (dq, $J=8,9, 4,8$ Гц, 1H).

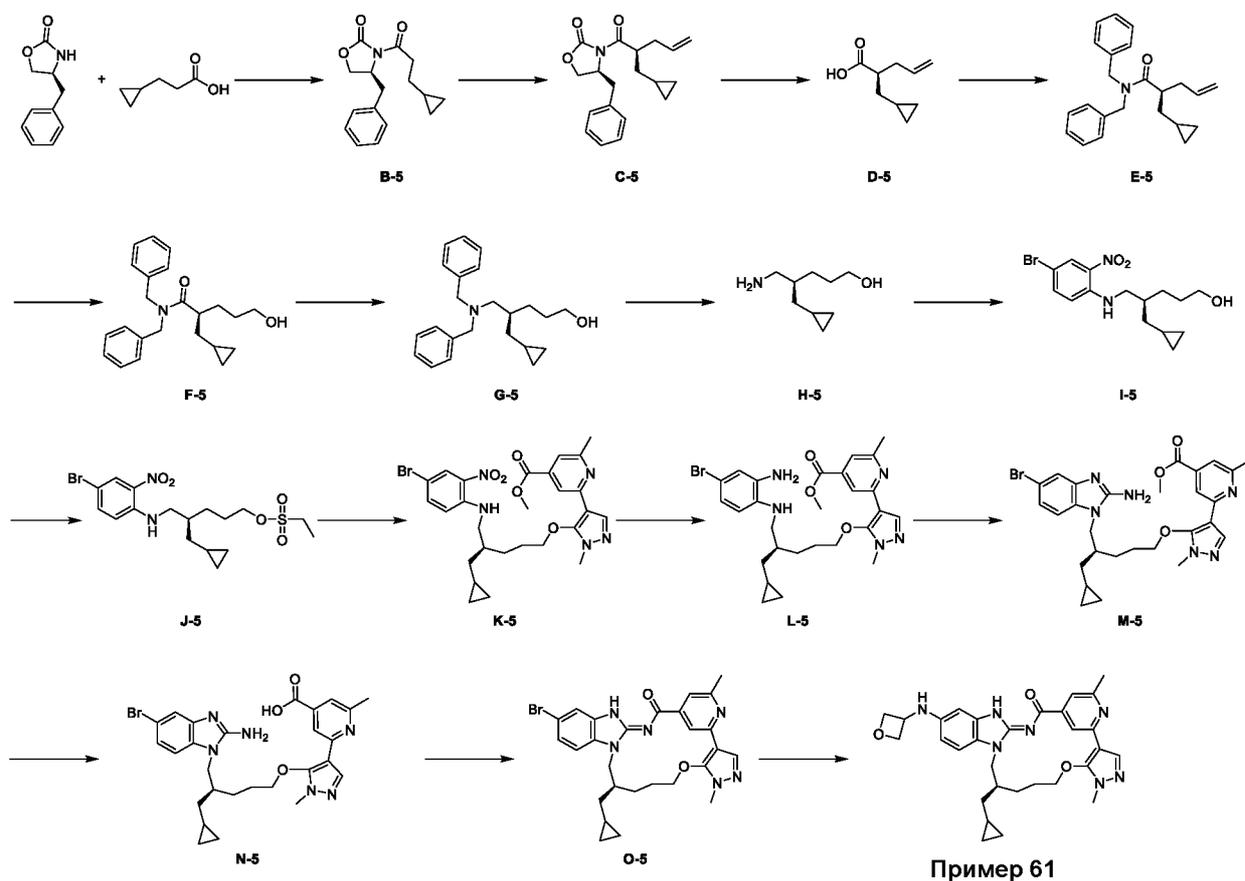
10) Способ получения соединения по Примеру 60:

Соединение **B-h2** (100 мг), 3-оксациклобутамин (16 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор

бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 60** (35 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 528,35 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.60 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6.50 (dd, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 6.40 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4.90 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 4.63 (h, $J=6,7$ Гц, 1H), 4.43 (td, $J=6,1, 1,6$ Гц, 2H), 4.25 (dd, $J=9,2, 4,1$ Гц, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.15 (ddt, $J=15,7, 8,7, 3,0$ Гц, 2H), 1.04-0.97 (m, 1H), 0.56 (dtt, $J=25,5, 8,8, 4,3$ Гц, 2H), 0.36 (dt, $J=9,3, 4,6$ Гц, 1H), 0.27-0.20 (m, 1H).

Пример 61:



1) Способ получения соединения B-5:

(S)-4-Бензил-2-оксазолидинон (14,1 г), 3-циклопропилпропионовую кислоту (10 г) и 4-диметиламинопиридин (10,7 г) добавляли в дихлорметан (200 мл) и добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (30,6 г) при 20-25°C. После добавления смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия 75 мл дихлорметана добавляли в реакционный раствор. Дихлорметановую

фазу последовательно промывали водой (150 мл), 1 М соляной кислотой (150 мл×2) и 1 М раствором бикарбоната натрия (150 мл×2) и дихлорметановые фазы собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **B-5** (19,1 г), ИЭР-МС: m/z составляет 274,14 $[M+H]^+$.

2) Способ получения соединения C-5:

Соединение **B-5** (6,0 г) добавляли в тетрагидрофуран (60 мл) и смесь три раза продували азотом и охлаждали (заданная температура: -78°C). Когда внутренняя температура достигала -70°C , по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М; 16,5 мл) в течение 15 минут и смесь перемешивали в течение 1 часа при поддержании температуры в пределах -70°C . Затем по каплям добавляли 3-бромпропилен (5,3 г) и смесь перемешивали в течение 1 часа при поддержании температуры в пределах -70°C , медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в раствор хлорида аммония (1 М; 400 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **C-5** (3,5 г), ИЭР-МС: m/z составляет 314,19 $[M+H]^+$.

3) Способ получения соединения D-5:

Соединение **C-5** (2,8 г) добавляли в тетрагидрофуран (30 мл) и смесь охлаждали до $0-5^{\circ}\text{C}$ на ледяной бане. Добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (1,1 г) в воде (10 мл) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли пероксид водорода (30 масс.%; 3,65 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа при поддержании температуры на уровне $0-5^{\circ}\text{C}$. После завершения взаимодействия раствор сульфита натрия (1 М; 30 мл) и раствор бикарбоната натрия (1 М; 30 мл) добавляли в реакционный раствор и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2). Водную фазу собирали, доводили рН до значения 1-2 с помощью 4 М соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2). Дихлорметановые фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **D-5**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

4) Способ получения соединения E-5:

Соединение **D-5**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в дихлорметане (30 мл) и последовательно добавляли дибензиламин (1,8 г), *N,N*-диизопропилэтиламин (4,43 мл) и НАТУ (4,1 г). После добавления реакционную смесь перемешивали при

20-25°C в течение 12 часов и завершали взаимодействие. Реакционный раствор промывали водой (30 мл×2). Дихлорметановые фазы собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **E-5** (2,8 г). ИЭР-МС: m/z составляет 334,30 [M+H]⁺.

5) Способ получения соединения F-5:

Соединение **E-5** (2,8 г) добавляли в тетрагидрофуран (30 мл) и добавляли 9-борабицикло[3.3.1]нонан (0,5 М; 42 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа и затем охлаждали до 0-5°C на ледяной бане. Последовательно добавляли раствор гидроксида натрия (672 мг) в воде (5 мл) и пероксид водорода (30 масс.%; 4,29 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **F-5** (2,08 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 352,30 [M+H]⁺.

6) Способ получения соединения G-5:

Соединение **F-5** (2,08 г) добавляли в тетрагидрофуран (30 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли диметилсульфид борана (2 М; 10,22 мл). После добавления смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор охлаждали до 0-5°C на ледяной бане и реакцию останавливали посредством добавления по каплям в реакционный раствор разбавленной соляной кислоты (1 М). Реакционный раствор концентрировали посредством роторного выпаривания досуха. Концентрат растворяли в этилацетате (50 мл). Органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл×1) и насыщенным рассолом (50 мл×1), сушили, концентрировали и затем разделяли посредством колоночной хроматографии с получением соединения **G-5** (1,45 г). ИЭР-МС: m/z составляет 338,40 [M+H]⁺.

7) Способ получения соединения H-5:

Соединение **G-5** (510 мг) добавляли в метанол (10 мл) и добавляли Pd/C (10%; 51 мг). Смесь три раза продували водородом и перемешивали на водяной бане при 40-45°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **H-5**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

8) Способ получения соединения I-5:

Соединение **H-5**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и последовательно добавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (333 мг) и карбонат калия (460 мг). Смесь перемешивали на водяной бане при 40-45°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 50 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **I-5** (387 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 357,14 $[M+H]^+$.

9) Способ получения соединения **J-5**:

Соединение **I-5** (387 мг) растворяли в дихлорметане (8 мл) и добавляли триэтиламин (164 мг). Смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли раствор этилсульфонилхлорида (168 мг) в дихлорметане (5 мл). После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 1 часа. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 30 мл×2). Дихлорметановую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **J-5**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10) Способ получения соединения **K-5**:

Соединение **J-5**, полученное на предыдущей стадии, соединение **A** (306 мг) и карбонат калия (416 мг) добавляли в *N,N*-диметилформамид (20 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 60°C в течение 20 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор вливали в 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Этилацетатные фазы объединяли. Органическую фазу один раз промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **K-5** (450 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 586,22 $[M+H]^+$.

11) Способ получения соединения **L-5**:

Соединение **K-5** (450 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли никель Ренея (20 мг). Смесь три раза продували водородом и подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор фильтровали и фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **L-5**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

12) Способ получения соединения **M-5**:

Соединение **L-5**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в *трет*-бутаноле (10 мл) и дихлорметане (10 мл) и по каплям добавляли раствор бромциана (163 мг) в дихлорметане (5 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия раствор бикарбоната натрия (1 М; 10 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Дихлорметановую фазу собирали. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия (1 М; 10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **M-5**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 581,19 $[M+H]^+$.

13) Способ получения соединения N-5:

Соединение **M-5**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (123 мг) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 45 минут. После завершения взаимодействия рН смеси довели до значения 5-6 с помощью 6 М соляной кислоты и смесь концентрировали посредством роторного выпаривания при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и воды. Добавляли дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (0,43 мл) и смесь перемешивали для полного растворения, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения **N-5**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС: m/z составляет 567,18 $[M+H]^+$.

14) Способ получения соединения O-5:

Соединение **N-5**, полученное на предыдущей стадии, растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ТВТУ (297 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водой (10 мл×3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **O-5** (240 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 549,20 $[M+H]^+$.

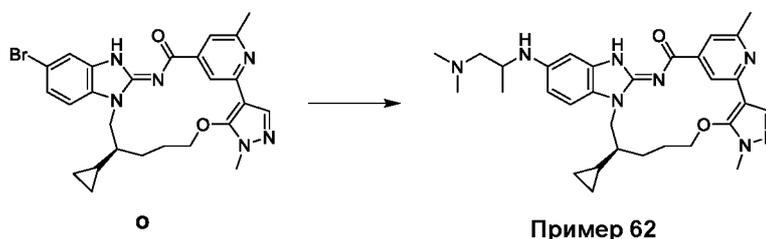
15) Способ получения соединения по Примеру 61:

Соединение **O-5** (60 мг), 3-оксациклобутамин (12 мг), $Pd_2(dba)_3$ (25 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (73 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы

объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 61** (8 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,46 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.50 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 6.43 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 5.04 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 4.63 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.55 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 4.45-4.34 (m, 2H), 4.01 (q, $J=7,6$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (dt, $J=13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.01 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 1.86 (q, $J=7,2, 6,0$ Гц, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.65-0.57 (m, 1H), 0.41 (ddt, $J=13,3, 8,7, 4,6$ Гц, 2H), -0.04 (t, $J=4,1$ Гц, 1H), -0.09 (dq, $J=11,4, 6,6, 5,4$ Гц, 1H).

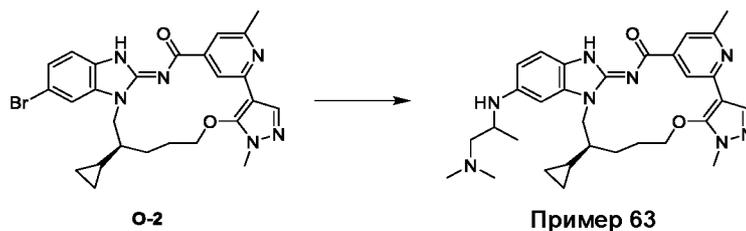
Пример 62:



Соединение **О** (50 мг), 1-(диметиламино-2-пропиламин) (14 мг), $Pd_2(dba)_3$ (21 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (14 мг) и *трет*-бутилат калия (63 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 62** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,45 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4.04 (d, $J=22,0$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.15 (d, $J=10,1$ Гц, 2H), 2.05 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 1.84 (h, $J=7,3, 5,2$ Гц, 1H), 1.75 (tt, $J=12,6, 5,9$ Гц, 1H), 1.21 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0.91 (s, 1H), 0.65 (s dhept, $J=8,5, 5,0$ Гц, 1H), 0.37 (tt, $J=9,1, 4,8$ Гц, 1H), -0.01 (dq, $J=9,5, 5,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.09 (tt, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H), -0.55 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H).

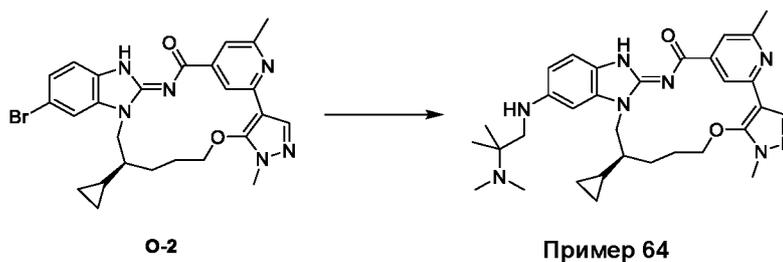
Пример 63:



Соединение **O-2** (50 мг), 1-(диметиламино)-2-пропиламин (14 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (14 мг) и *трет*-бутилат калия (63 мг) добавляли в *трет*-амиловый спирт (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 63** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.91 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 6.63 (t, $J=2,6$ Гц, 1H), 6.59 (dt, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 4.36 (ddt, $J=14,1, 9,6, 4,9$ Гц, 2H), 3.94 (ddt, $J=20,6, 13,4, 4,0$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.64 (s, 4H), 2.33 (d, $J=7,3$ Гц, 6H), 2.17 (qd, $J=7,4, 4,2$ Гц, 2H), 2.01 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0.60-0.51 (m, 1H), 0.45 (tq, $J=9,8, 5,3$ Гц, 1H), 0.14 (tt, $J=9,2, 5,2$ Гц, 1H), -0.02 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), -0.25--0.33 (m, 1H).

Пример 64:

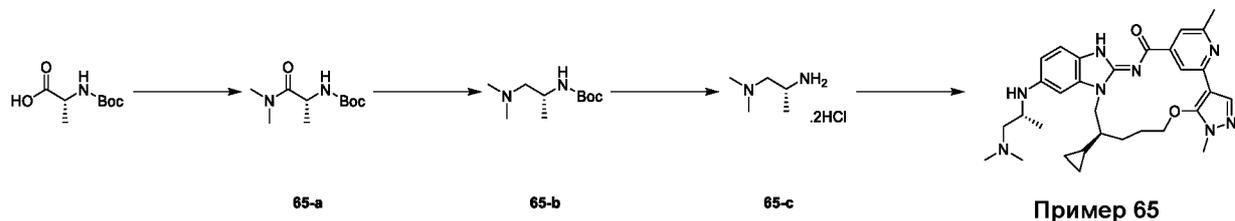


1) Способ получения соединения по Примеру 64:

Соединение **O-2** (100 мг), дигидрохлорид (2-амино-1,1-диметилэтил)-диметиламина (42 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством

препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 64** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 571,42 $[M+H]^+$.

Пример 65:



1) Способ получения соединения 65-а:

Соединение ВОС-D-аланин (10,0 г) диспергировали в дихлорметане (150 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид диметиламина (6,5 г), НАТУ (22,1 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (20,5 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водным раствором NaHCO_3 (1 М; 100 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **65-а** (9,1 г).

2) Способ получения соединения 65-б:

Соединение **65-а** (9,1 г) диспергировали в тетрагидрофуране (100 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли раствор LiAlH_4 в тетрагидрофуране (1 М; 105 мл) при поддержании температуры на заданном уровне. Смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор последовательно по каплям добавляли воду (7 мл), водный раствор NaOH (15%; 7 мл) и воду (21 мл) и полученную смесь фильтровали. Фильтрат сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **65-б** (4,5 г).

3) Способ получения соединения 65-с:

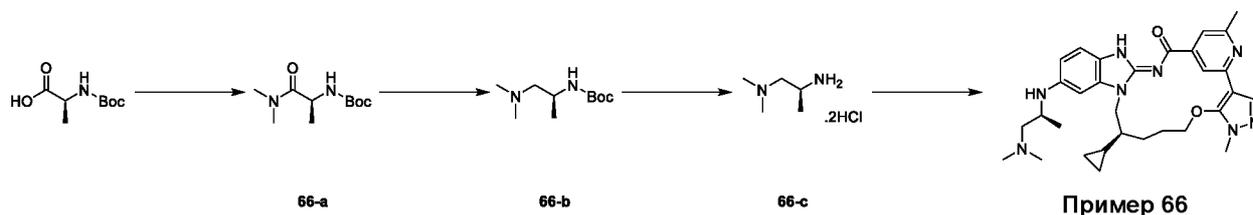
Соединение **65-б** (4,5 г) диспергировали в растворе хлороводород/1,4-диоксан (4 М, 56 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали. Добавляли этилацетат (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **65-с** (2,2 г).

4) Способ получения соединения по Примеру 65:

Соединение **O-2** (100 мг), соединение **65-с** (23 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 65** (8,6 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.03 (qd, $J=11,8, 6,8, 6,1$ Гц, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.14 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0.64 (dhept, $J=8,5, 5,0$ Гц, 1H), 0.37 (tt, $J=9,1, 4,8$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,5, 5,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.07 (tt, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H), -0.52 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H).

Пример 66:



1) Способ получения соединения 66-а:

Соединение *N*-*трет*-бутоксикарбонил-L-аланин (15,0 г) диспергировали в дихлорметане (200 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид диметиламина (9,7 г), НАТУ (33,2 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (30,7 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водным раствором NaHCO_3 (1 М; 100 мл \times 2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **66-а** (13,3 г).

2) Способ получения соединения 66-б:

Соединение **66-а** (13,3 г) диспергировали в тетрагидрофуране (150 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли раствор LiAlH_4 в тетрагидрофуране (1 М; 154 мл) при поддержании температуры на заданном уровне. Смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали

посредством ТСХ, в реакционный раствор последовательно по каплям добавляли воду (11 мл), водный раствор NaOH (15%, 11 мл) и воду (33 мл) и полученную смесь фильтровали. Фильтрат сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **66-b** (5,7 г).

3) Способ получения соединения **66-c**:

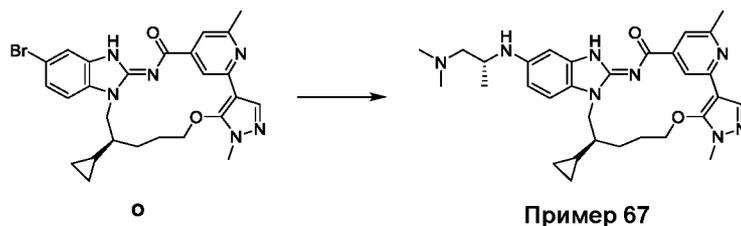
Соединение **66-b** (5,7 г) диспергировали в растворе хлороводород/1,4-диоксан (4 М, 70 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали. Добавляли этилацетат (50 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **66-c** (3,0 г).

4) Способ получения соединения по Примеру **66**:

Соединение **О-2** (100 мг) по Примеру 8, соединение **66-c** (23 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по Примеру **66** (13 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,45 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.80 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6.58 (dd, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 5.30 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 4.33 (td, *J*=8,6, 6,0 Гц, 1H), 4.26 (dd, *J*=14,0, 3,6 Гц, 1H), 4.07 (td, *J*=9,5, 4,1 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (p, *J*=7,0 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*=12,0, 5,5 Гц, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.04 (ddt, *J*=13,1, 8,8, 4,9 Гц, 1H), 1.86 (h, *J*=7.3, 5,2 Гц, 1H), 1.75 (tt, *J*=12,6, 5,9 Гц, 1H), 1.20 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0.64 (dhept, *J*=8,5, 5,0 Гц, 1H), 0.36 (tt, *J*=9,1, 4,8 Гц, 1H), 0.00 (dq, *J*=9,5, 5,3, 4,7 Гц, 1H), -0.07 (tt, *J*=9,7, 4,8 Гц, 1H), -0.53 (dq, *J*=9,7, 4,9 Гц, 1H).

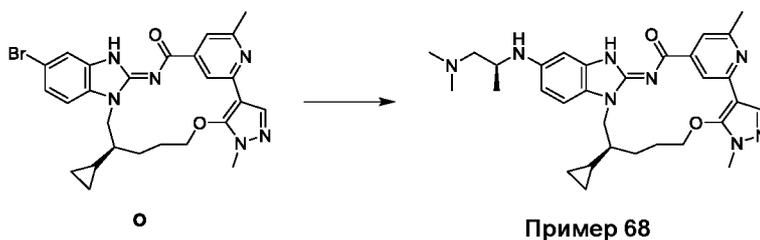
Пример **67**:



Соединение **О** (100 мг), соединение **65-с** (23 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 67** (10,1 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,47 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.32 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6.79 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 6.60 (dd, *J*=8,7, 2,2 Гц, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, *J*=13,9, 3,6 Гц, 1H), 4.03 (ddd, *J*=13,7, 9,7, 5,3 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (dd, *J*=12,1, 6,0 Гц, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.14 (dp, *J*=13,0, 7,4, 6,3 Гц, 1H), 1.98 (dq, *J*=19,2, 7,5, 6,1 Гц, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.25 (dd, *J*=8,6, 5,0 Гц, 1H), 1.15 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0.59 (tt, *J*=8,6, 3,7 Гц, 1H), 0.31 (tt, *J*=9,2, 4,7 Гц, 1H), -0.05 (dq, *J*=9,6, 4,9 Гц, 1H), -0.14 (tt, *J*=9,2, 4,6 Гц, 1H), -0.58 (dq, *J*=9,7, 4,9 Гц, 1H).

Пример 68:

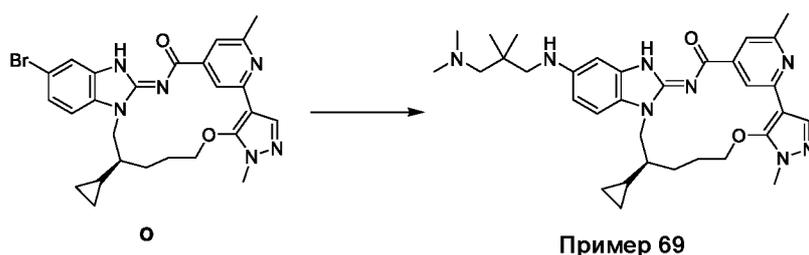


Соединение **О** (100 мг), соединение **66-с** (23 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия,

концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 68** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,47 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 4.06 (d, $J=22,0$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.20 (d, $J=10,1$ Гц, 2H), 2.05 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 1.85 (h, $J=7,3, 5,2$ Гц, 1H), 1.75 (tt, $J=12,6, 5,9$ Гц, 1H), 1.21 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0.91 (s, 1H), 0.64 (s dhept, $J=8,5, 5,0$ Гц, 1H), 0.36 (tt, $J=9,1, 4,8$ Гц, 1H), -0.00 (dq, $J=9,5, 5,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.09 (tt, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H), -0.53 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H).

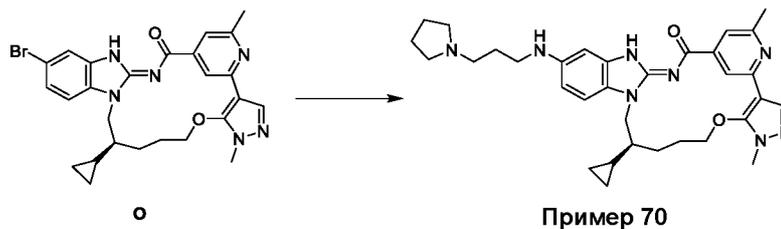
Пример 69:



Соединение **О** (70 мг), *N,N*,2,2-тетраметил-1,3-пропилендиамин (20 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*tert*-бутилфосфин)бифенил (19 мг) и *tert*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *tert*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 69** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 585,41 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 4.29 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0, 3,5$ Гц, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.81 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.96 (s, 6H), 0.61-0.56 (m, 1H), 0.30 (dd, $J=9,5, 5,5$ Гц, 1H), -0.00 (m, 1H), -0.14--0.19 (m, 1H), -0.60 (dd, $J=9,5, 4,9$ Гц, 1H).

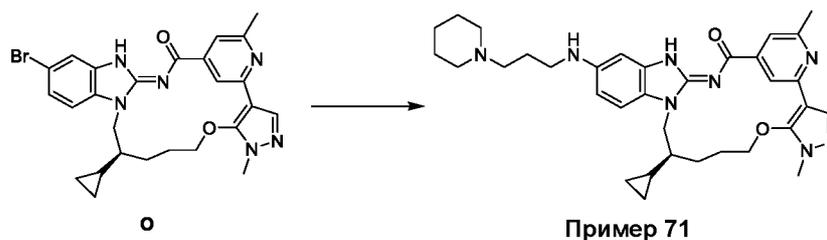
Пример 70:



Соединение **О** (75 мг), 1-(3-аминопропил)пирролидин (36 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 70** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,40 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.62 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 2H), 3.93 (dq, *J*=20,6, 6,0 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (q, *J*=5,8 Гц, 2H), 2.96 (t, *J*=5,9 Гц, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.27 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.00 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 2H), 0.51 (s, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H), 0.09 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), -0.02--0.10 (m, 1H), -0.34 (dd, *J*=9,4, 5,1 Гц, 1H).

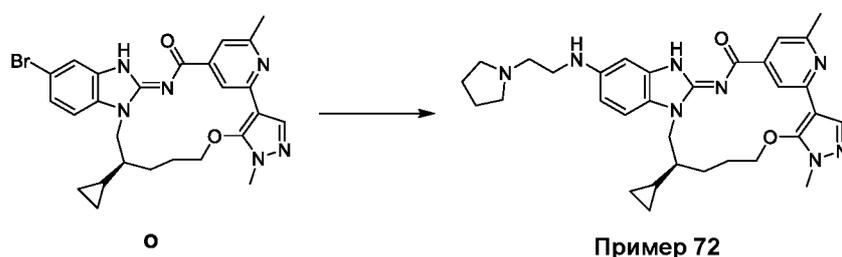
Пример 71:



Соединение **О** (100 мг), 1-(3-аминопропил)пиперидин (54 мг), Pd₂(dba)₃ (35 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (23 мг) и *трет*-бутилат калия (128 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 71** (19 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,42 [M+H]⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=13,9, 3,5$ Гц, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.21 (p, $J=6,6, 6,1$ Гц, 1H), 2.13 (dq, $J=9,5, 4,3$ Гц, 1H), 1.98 (dp, $J=13,2, 4,8, 4,3$ Гц, 1H), 1.81 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 1.71 (h, $J=6,3, 5,7$ Гц, 3H), 1.51 (p, $J=5,6$ Гц, 4H), 1.39 (q, $J=6,0$ Гц, 2H), 1.25 (td, $J=10,8, 9,2, 4,7$ Гц, 1H), 0.57 (tdd, $J=10,1, 6,5, 4,0$ Гц, 1H), 0.30 (dp, $J=9,4, 4,6$ Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), -0.16 (tt, $J=9,5, 4,6$ Гц, 1H), -0.61 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H).

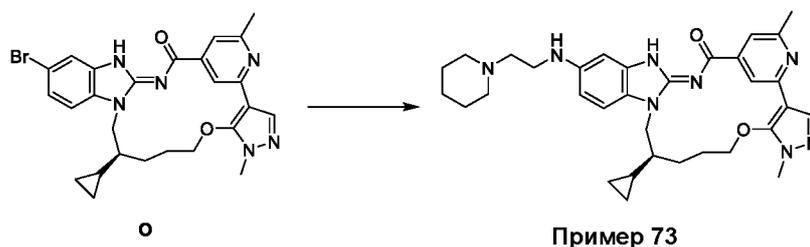
Пример 72:



Соединение **О** (75 мг), 1-(2-аминоэтил)пирролидин (32 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 72** (16 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,46 [M+H]⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.09 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.62 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 2H), 3.93 (dq, $J=20,6, 6,0$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (q, $J=5,8$ Гц, 2H), 2.96 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.27 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 2H), 0.51 (s, 1H), 0.46-0.38 (m, 1H), 0.09 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), -0.02--0.10 (m, 1H), -0.34 (dd, $J=9,4, 5,1$ Гц, 1H).

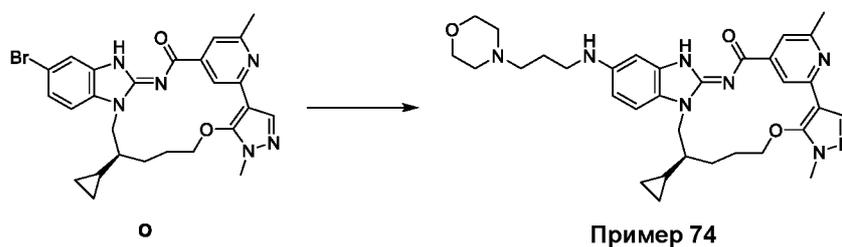
Пример 73:



Соединение **О** (75 мг), 1-(2-аминоэтил)пиперидин (36 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 73** (31 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,40 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7.13 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6.65 (dd, *J*=8,7, 2,1 Гц, 1H), 6.45 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 4.35 (dd, *J*=13,6, 3,9 Гц, 2H), 3.93 (ddt, *J*=21,8, 13,8, 6,5 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.18 (dq, *J*=12,2, 6,7, 6,2 Гц, 2H), 2.95 (q, *J*=6,8 Гц, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.21 (ddt, *J*=30,1, 22,6, 7,5 Гц, 3H), 1.80 (p, *J*=5,9 Гц, 6H), 1.56 (s, 2H), 0.50 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 0.42 (dq, *J*=8,9, 4,7 Гц, 1H), 0.14-0.05 (m, 1H), -0.05 (dq, *J*=10,0, 4,9 Гц, 1H), -0.35 (dq, *J*=9,9, 5,1 Гц, 1H).

Пример 74:

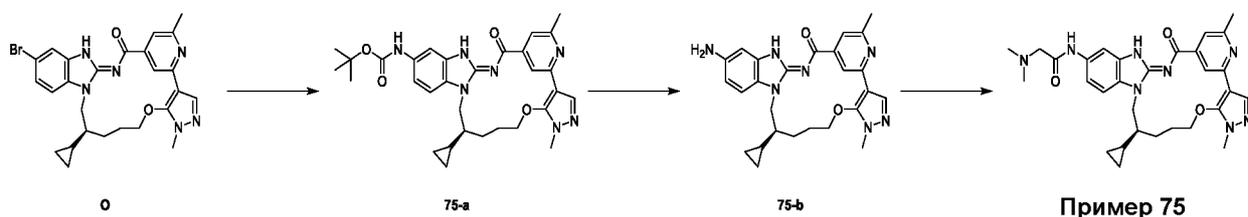


Соединение **О** (75 мг), *N*-(3-аминопропил)морфолин (40 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 74** (31 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 599,45 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.03 (s, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7.15 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.58 (dd, *J*=8,6, 2,1 Гц, 1H), 6.53 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.94 (ddd, *J*=16,7, 12,6, 6,5 Гц, 2H), 3.80 (d, *J*=4,5 Гц, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (td, *J*=6,4, 1,9 Гц, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.60 (d, *J*=7,1 Гц, 4H), 2.27 (q, *J*=6,5 Гц, 1H),

2.20-2.11 (m, 2H), 1.87 (p, $J=6,6$ Гц, 2H), 1.79 (td, $J=13,2, 12,2, 7,8$ Гц, 2H), 0.51 (dq, $J=12,6, 3,6$ Гц, 1H), 0.43 (dq, $J=8,8, 4,6$ Гц, 1H), 0.10 (tt, $J=9,0, 5,2$ Гц, 1H), -0.04 (q, $J=4,9$ Гц, 1H), -0.33 (dq, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H).

Пример 75:



1) Способ получения соединения 75-а:

Соединение **O** (1,0 г), *трет*-бутилкарбамат (437 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (430 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (280 мг) и *трет*-бутилат калия (1,26 г) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (20 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 100 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **75-а** (480 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 572,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2) Способ получения соединения 75-б:

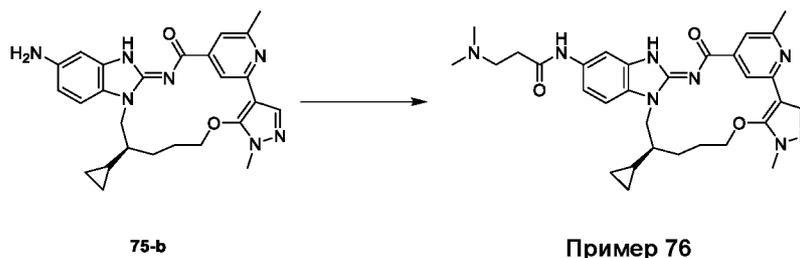
Соединение **75-а** (480 мг) диспергировали в дихлорметане (10 мл) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 25°C . После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали. Водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) и этилацетат (30 мл) добавляли в концентрат и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу собирали и концентрировали досуха с получением соединения **75-б** (350 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 472,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3) Способ получения соединения по Примеру 75:

Соединение **75-б** (30 мг) и *N,N*-диметилглицин (7 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли НАТУ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1 М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 75** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.9-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.13 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.24 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 2.14 (dt, $J=9,3, 4,9$ Гц, 1H), 1.99 (td, $J=11,6, 8,9, 5,3$ Гц, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 0.60 (dq, $J=12,8, 7,9, 5,7$ Гц, 1H), 0.37 (tt, $J=9,4, 4,8$ Гц, 1H), -0.01 (dt, $J=9,8, 5,1$ Гц, 1H), -0.05 (dp, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.51 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

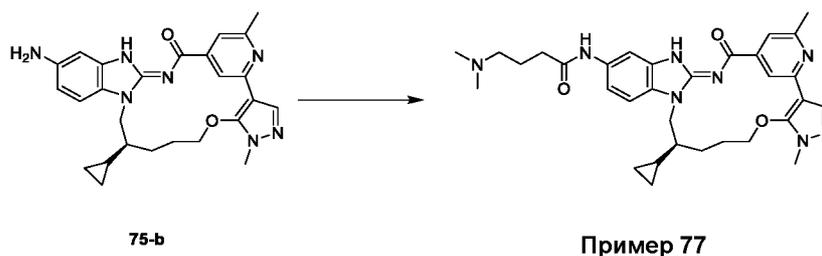
Пример 76:



Соединение **75-b** (30 мг) и гидрохлорид 3-диметиламинопропионовой кислоты (9 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли НАТУ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1 М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 76** (14 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 571,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.68 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7.44 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.70 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.21 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 2.14 (dt, $J=9,3, 4,9$ Гц, 1H), 1.99 (td, $J=11,6, 8,9, 5,3$ Гц, 1H), 1.82 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 0.60 (dq, $J=12,8, 7,9, 5,7$ Гц, 1H), 0.29 (tt, $J=9,4, 4,8$ Гц, 1H), -0.06 (dt, $J=9,8, 5,1$ Гц, 1H), -0.23 (dp, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.68 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

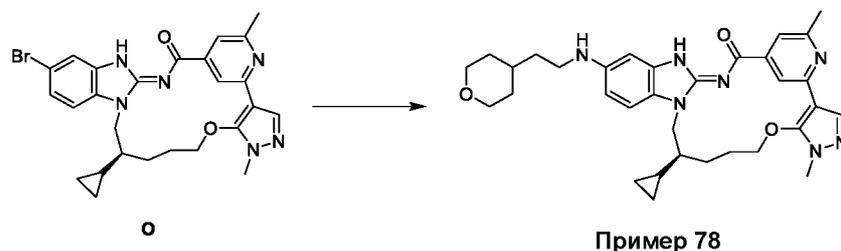
Пример 77:



Соединение **75-b** (30 мг) и гидрохлорид 4-диметиламиномасляной кислоты (10 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли НАТУ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1 М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 77** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 585,35 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.67 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7.45 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 4.04 (dt, $J=8,7, 5,8$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2.36 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.21 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 2.14 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.82 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 1.79 (p, $J=7,4$ Гц, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 0.60 (dt, $J=9,1, 5,0$ Гц, 1H), 0.30 (tt, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H), -0.23 (tt, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), -0.67 (dq, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 78:

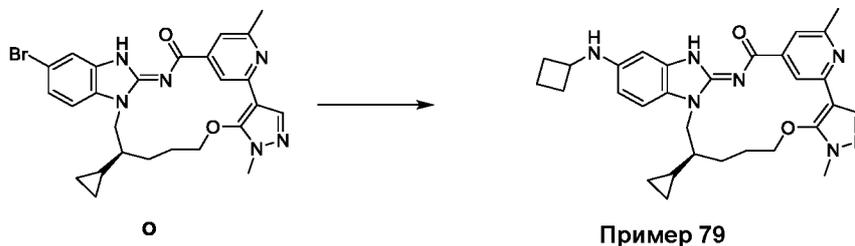


Соединение **О** (75 мг), 4-(2-аминоэтил)тетрагидропиран (36 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 78** (19 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 584,44 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 11.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.58 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4.35 (ddd, $J=11,4, 5,6, 3,0$ Гц, 2H), 4.02-3.91 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (td, $J=11,8, 1,9$ Гц, 2H), 3.16 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.68-

1.61 (m, 8H), 0.56-0.49 (m, 1H), 0.44 (dq, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H), 0.11 (tt, $J=9,1, 5,1$ Гц, 1H), -0.03 (dd, $J=10,1, 5,3$ Гц, 1H), -0.31 (dq, $J=10,0, 5,2$ Гц, 1H).

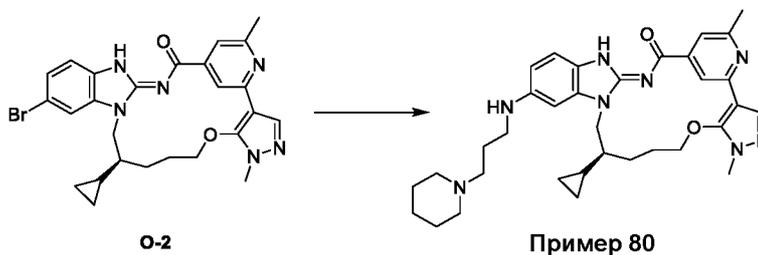
Пример 79:



Соединение **O** (75 мг), циклобутиламин (20 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 79** (30 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 526,39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.41 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 4.23 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4.09 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3.94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (d, $J=25,2$ Гц, 4H), 2.30-2.21 (m, 3H), 1.94 (q, $J=10,2$ Гц, 3H), 1.75 (dt, $J=16,3, 7,9$ Гц, 2H), 0.54-0.46 (m, 1H), 0.35 (dd, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), -0.12 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), -0.20 (dt, $J=9,8, 4,9$ Гц, 1H), -0.65 (s, 1H).

Пример 80:

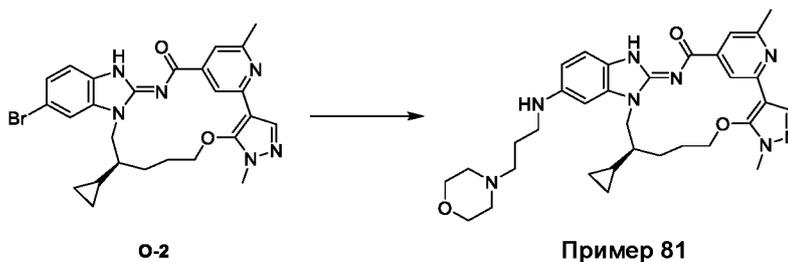


Соединение **O-2** (50 мг), 1-(3-аминопропил)пиперидин (16 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (13 мг) и *трет*-бутилат калия (61 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (12 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную

смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 80** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,45 $[M+H]^+$.

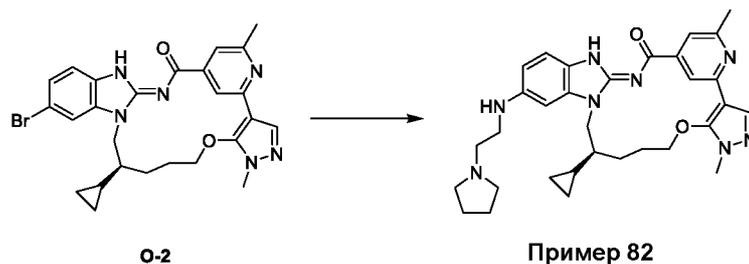
1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.53 (dd, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 4.28 (td, $J=8,6, 6,2$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0, 3,6$ Гц, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.33-2.29 (m, 3H), 2.22 (p, $J=6,7, 6,3$ Гц, 1H), 2.13 (tt, $J=8,6, 4,8$ Гц, 1H), 2.00 (ddt, $J=13,7, 8,9, 3,9$ Гц, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.72 (p, $J=7,1$ Гц, 3H), 1.50 (h, $J=5,1, 4,6$ Гц, 4H), 1.39 (q, $J=5,9$ Гц, 2H), 1.26 (dt, $J=17,5, 4,6$ Гц, 1H), 0.65-0.55 (m, 1H), 0.32 (tt, $J=9,3, 4,6$ Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.11 (dp, $J=9,3, 4,5$ Гц, 1H), -0.55 (dq, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 81:



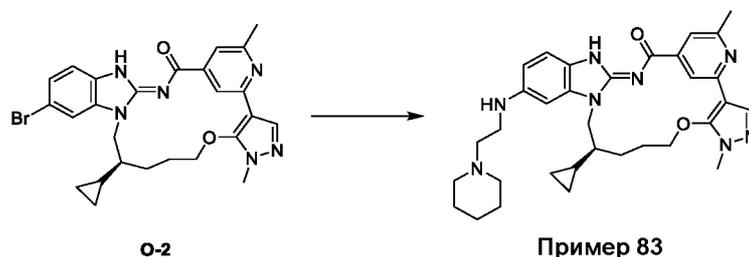
Соединение **O-2** (70 мг), *N*-(3-аминопропил)морфолин (22 мг), Pd₂(dba)₃ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 81** (37 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 599,42 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.69 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.53 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 4.29 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,1, 3,6$ Гц, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (t, $J=4,5$ Гц, 4H), 3.09 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 6H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.13 (dq, $J=14,5, 7,8, 6,2$ Гц, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.83 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 1.73 (p, $J=7,3$ Гц, 3H), 0.60 (tt, $J=8,5, 3,6$ Гц, 1H), 0.32 (dp, $J=9,1, 4,6$ Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=9,8, 4,7$ Гц, 1H), -0.12 (tt, $J=9,3, 4,6$ Гц, 1H), -0.56 (dq, $J=9,7, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 82:

Соединение **O-2** (75 мг), 1-(2-аминоэтил)пирролидин (32 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 82** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,40 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (dd, *J*=8,5, 2,0 Гц, 1H), 4.34 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 4.27 (dd, *J*=13,9, 3,6 Гц, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 2.83 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 2.71 (d, *J*=5,9 Гц, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.26 (q, *J*=6,8 Гц, 1H), 2.18 (tt, *J*=8,9, 4,8 Гц, 1H), 2.05 (ddd, *J*=13,9, 9,2, 5,0 Гц, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.80 (q, *J*=3,4, 3,0 Гц, 4H), 1.75 (d, *J*=14,2 Гц, 1H), 0.67 (tt, *J*=8,5, 3,7 Гц, 1H), 0.37 (tt, *J*=9,4, 4,9 Гц, 1H), 0.00 (dq, *J*=9,7, 5,1 Гц, 1H), -0.08 (dq, *J*=8,9, 4,6 Гц, 1H), -0.53 (dq, *J*=9,8, 4,8 Гц, 1H).

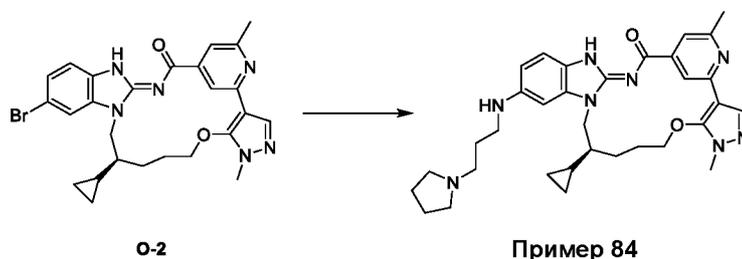
Пример 83:

Соединение **O-2** (60 мг), 1-(2-аминоэтил)пиперидин (18 мг), Pd₂(dba)₃ (25 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (74 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (15 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над

безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 83** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,41 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.05 (dt, $J=9,1, 4,5$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2.58 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 2.21 (q, $J=6,6, 6,1$ Гц, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.84 (q, $J=7,5$ Гц, 1H), 1.72 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1.55 (p, $J=5,6$ Гц, 4H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.24 (dd, $J=6,2, 3,6$ Гц, 2H), 0.61 (qd, $J=10,4, 8,3, 5,1$ Гц, 1H), 0.31 (dp, $J=8,7, 4,6$ Гц, 1H), -0.03--0.07 (m, 1H), -0.13 (tt, $J=9,2, 4,5$ Гц, 1H), -0.58 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

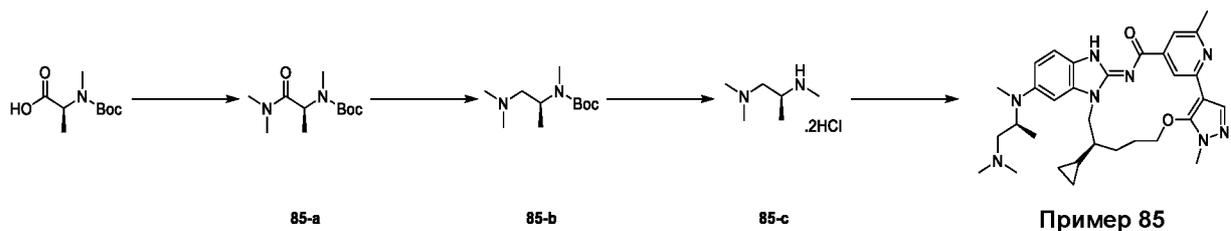
Пример 84:



Соединение **O-2** (50 мг), 1-(3-аминопропил)пирролидин (14 мг), $Pd_2(dba)_3$ (20 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (13 мг) и *трет*-бутилат калия (61 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (12 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при $95^\circ C$ в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 84** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,41 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 4.37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.29 (dd, $J=13,9, 3,6$ Гц, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2.80 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2.71 (d, $J=5,9$ Гц, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 2.20 (tt, $J=8,9, 4,8$ Гц, 1H), 2.15 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2.03 (ddd, $J=13,9, 9,2, 5,0$ Гц, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.80 (q, $J=3,4, 3,0$ Гц, 4H), 1.75 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 0.67 (tt, $J=8,5, 3,7$ Гц, 1H), 0.37 (tt, $J=9,4, 4,9$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,7, 5,1$ Гц, 1H), -0.08 (dq, $J=8,9, 4,6$ Гц, 1H), -0.53 (dq, $J=9,8, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 85:



1) Способ получения соединения **85-a**:

Соединение ВОС-*N*-метил-*L*-аланин (10,0 г) диспергировали в дихлорметане (150 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид диметиламина (6,0 г), НАТУ (20,6 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (19,1 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водным раствором NaHCO₃ (1 М; 100 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **85-a** (9,3 г).

2) Способ получения соединения **85-b**:

Соединение **85-a** (9,3 г) диспергировали в тетрагидрофуране (120 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли раствор LiAlH₄ в тетрагидрофуране (1 М; 101 мл) при поддержании температуры на заданном уровне. Смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор последовательно по каплям добавляли воду (10 мл), водный раствор NaOH (15%; 10 мл) и воду (30 мл) и полученную смесь фильтровали. Фильтрат сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **85-b** (4,6 г).

3) Способ получения соединения **85-c**:

Соединение **85-b** (4,6 г) диспергировали в растворе хлороводород/1,4-диоксан (4 М; 53 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали. Добавляли этилацетат (50 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **85-c** (2,50 г).

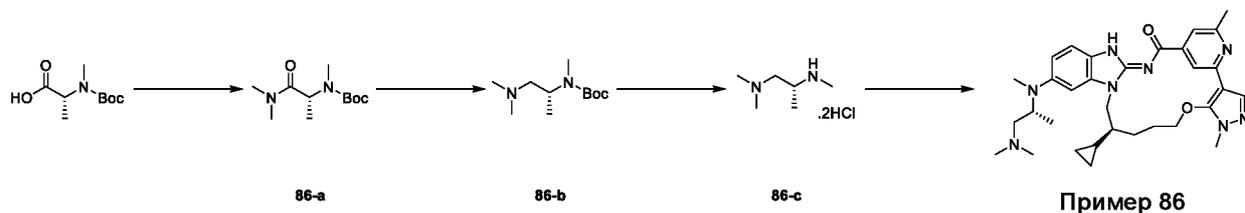
4) Способ получения соединения по Примеру **85**:

Соединение **О-2** по Примеру 8 (100 мг), соединение **85-c** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали

взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 85** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 571,35 $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.96 (dd, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.37 (dt, $J=8,6, 4,4$ Гц, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.08 (dt, $J=8,9, 5,7$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (dd, $J=13,5, 10,7$ Гц, 1H), 3.20 (dd, $J=13,7, 4,3$ Гц, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.20 (tq, $J=8,9, 4,5$ Гц, 1H), 2.08 (ddd, $J=15,5, 10,2, 6,0$ Гц, 1H), 1.90 (td, $J=9,2, 4,8$ Гц, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0.69 (tq, $J=8,4, 4,3, 3,4$ Гц, 1H), 0.35 (tt, $J=9,2, 4,7$ Гц, 1H), -0.00 (dq, $J=9,6, 5,0$ Гц, 1H), -0.19 (tt, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H), -0.61 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

Пример 86:



1) Способ получения соединения 86-а:

Соединение ВОС-*N*-метил-*D*-аланин (10,0 г) диспергировали в дихлорметан (150 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид диметиламина (6,0 г), НАТУ (20,6 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (19,1 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водным раствором NaHCO_3 (1 М; 100 мл \times 2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **86-а** (8,9 г).

2) Способ получения соединения 86-в:

Соединение **86-а** (8,9 г) диспергировали в тетрагидрофуране (100 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли раствор LiAlH_4 в тетрагидрофуране (1 М; 103 мл) при поддержании температуры на заданном уровне. Смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор последовательно по каплям

добавляли воду (7 мл), водный раствор NaOH (15%; 7 мл) и воду (21 мл) и полученную смесь фильтровали. Фильтрат сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **86-b** (4,2 г).

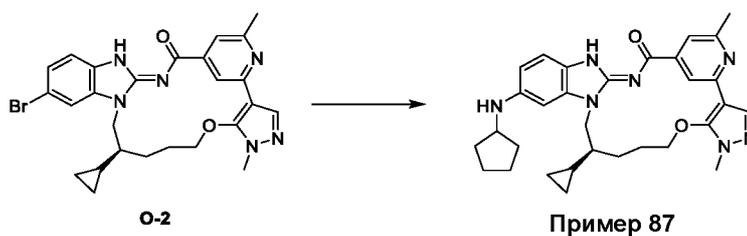
3) Способ получения соединения **86-c**:

Соединение **86-b** (4,2 г) диспергировали в растворе хлороводород/1,4-диоксан (4 М; 52 мл) и смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали. Добавляли этилацетат (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **86-c** (2,0 г).

4) Способ получения соединения по Примеру 86:

Соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, соединение **86-c** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 86** (11 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 571,35 [M+H]⁺.

Пример 87:

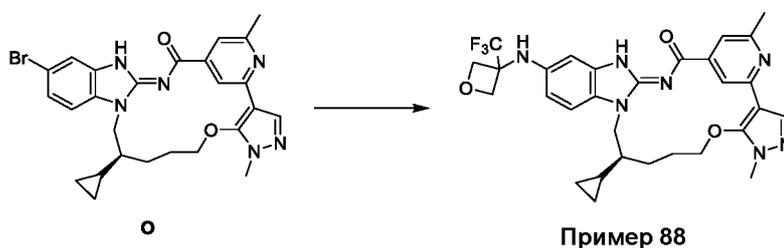


Соединение **O-2** (60 мг), циклопентиламин (12 мг), Pd₂(dba)₃ (25mg), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (74 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (17 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной

хроматографии с получением соединения по **Примеру 87** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 540,45 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.34 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.53 (dd, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.28 (td, $J=8,5, 6,1$ Гц, 1H), 4.23 (dd, $J=13,9, 3,6$ Гц, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.76 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.13 (tt, $J=8,7, 4,9$ Гц, 1H), 1.98 (dddd, $J=23,9, 12,4, 6,1, 1,9$ Гц, 3H), 1.80 (dq, $J=9,1, 4,5$ Гц, 1H), 1.70 (dp, $J=21,0, 7,3, 6,3$ Гц, 3H), 1.57 (qd, $J=7,7, 3,5$ Гц, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 1H), 0.33 (tt, $J=9,1, 4,6$ Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H), -0.10 (td, $J=8,6, 4,3$ Гц, 1H), -0.55 (dq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H).

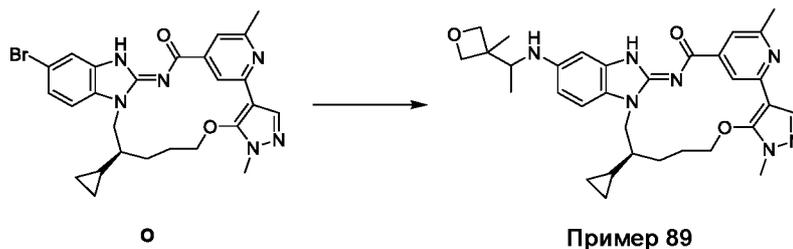
Пример 88:



Соединение **О** (75 мг), 3-(трифторметил)оксетан-3-амин (50 мг), $Pd_2(dba)_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 88** (6 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 596,20 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.01 (s, 1H), 8.39 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.54-6.47 (m, 2H), 4.95 (dd, $J=7,1, 1,2$ Гц, 2H), 4.83 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 4.35 (tt, $J=13,5, 4,8$ Гц, 2H), 3.96 (dt, $J=8,4, 5,8$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (dt, $J=14,0, 6,1$ Гц, 1H), 2.18 (td, $J=11,9, 11,0, 4,7$ Гц, 2H), 0.52 (dt, $J=12,7, 5,6$ Гц, 1H), 0.46 (dq, $J=8,2, 4,4, 3,5$ Гц, 1H), 0.15-0.09 (m, 1H), -0.01 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), -0.31 (dq, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H).

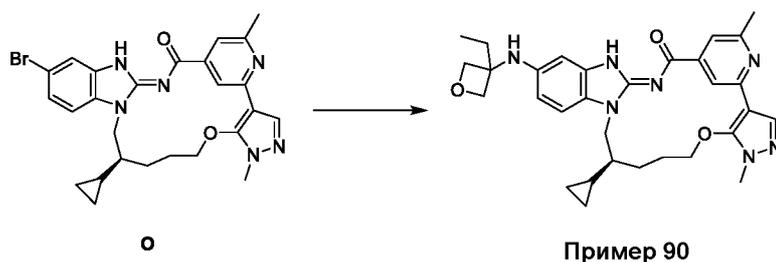
Пример 89:



Соединение **О** (75 мг), гемиоксалат 1-(3-метилоксабутан-3-ил)этан-1-амина (32 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 89** (16 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 570,44 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.67-6.59 (m, 2H), 4.60 (dd, *J*=6,2, 1,7 Гц, 1H), 4.55 (dd, *J*=6,0, 2,6 Гц, 1H), 4.38 (dd, *J*=6,2, 1,7 Гц, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.95 (dt, *J*=14,2, 7,5 Гц, 2H), 3.84 (q, *J*=6,5 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (q, *J*=7,6 Гц, 1H), 2.19 (ddd, *J*=12,3, 8,6, 5,3 Гц, 2H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (dd, *J*=6,4, 2,7 Гц, 3H), 0.58-0.49 (m, 1H), 0.45 (tt, *J*=8,8, 4,2 Гц, 1H), 0.13 (tt, *J*=8,9, 4,8 Гц, 1H), -0.00--0.04 (m, 1H), -0.29 (dt, *J*=9,5, 4,9 Гц, 1H).

Пример 90:

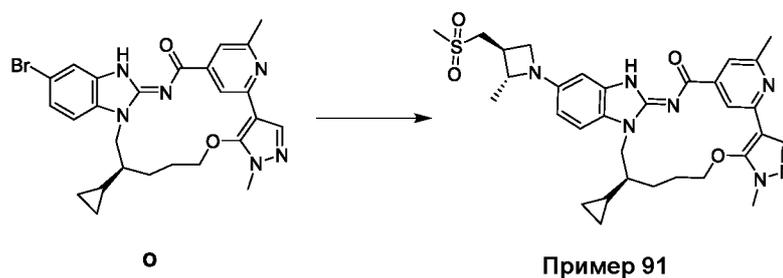


Соединение **О** (75 мг), гидрохлорид 3-этилоксетан-3-амина (39 мг), Pd₂(dba)₃ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством

препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 90** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 556,42 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.45 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6.39 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 4.77 (dd, $J=6,1, 2,7$ Гц, 2H), 4.62 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4.34 (td, $J=13,0, 12,1, 5,3$ Гц, 2H), 3.95 (dt, $J=18,1, 6,5$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.28 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 2.15 (dd, $J=13,9, 6,7$ Гц, 3H), 1.82 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 1.74 (s, 2H), 0.91 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 0.52 (dq, $J=8,4, 4,2, 3,3$ Гц, 1H), 0.46 (dq, $J=8,7, 4,4$ Гц, 1H), 0.15 (tt, $J=9,4, 5,2$ Гц, 1H), -0.02 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), -0.27 (dt, $J=9,6, 5,1$ Гц, 1H).

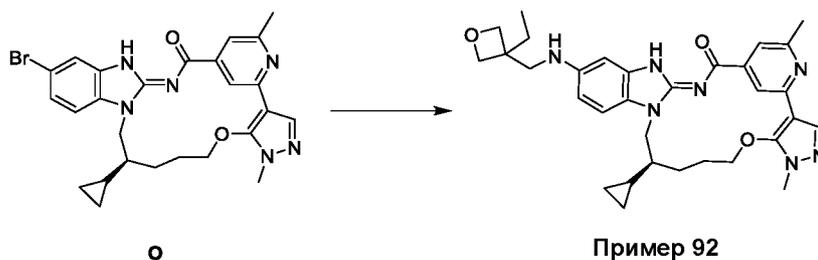
Пример 91:



Соединение **О** (75 мг), гидрохлорид (2*R*,3*S*)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)-азетидина (56 мг), $Pd_2(dba)_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 91** (31 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 618,39 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.01 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.47 (dt, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6.44 (q, $J=2,8$ Гц, 1H), 4.35 (td, $J=11,9, 9,8, 5,1$ Гц, 2H), 4.25 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 3.93 (dq, $J=14,0, 5,3, 4,5$ Гц, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (dt, $J=14,0, 7,2$ Гц, 1H), 3.28 (dq, $J=13,7, 5,7, 4,5$ Гц, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 2.17 (dd, $J=16,8, 11,7$ Гц, 2H), 1.79 (d, $J=15,3$ Гц, 2H), 1.59 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0.56-0.48 (m, 1H), 0.43 (tt, $J=9,0, 5,0$ Гц, 1H), 0.09 (tt, $J=9,1, 5,1$ Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=9,9, 4,8$ Гц, 1H), -0.34 (dq, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H).

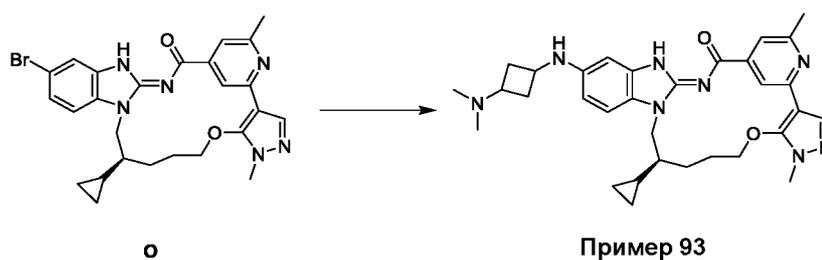
Пример 92:



Соединение **О** (75 мг), (3-этилоксетан-3-ил)метиламин (32 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 92** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 570,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.65 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6.61 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.35 (td, $J=12,0, 10,3, 5,2$ Гц, 2H), 3.95 (dq, $J=9,3, 5,5$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.21 (dt, $J=30,7, 11,8, 5,6$ Гц, 4H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.32 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 0.95 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 0.88 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 0.52 (tt, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1H), 0.44 (tt, $J=9,2, 5,0$ Гц, 1H), 0.11 (tt, $J=9,2, 5,1$ Гц, 1H), -0.00--0.08 (m, 1H), -0.32 (dq, $J=10,1, 5,2$ Гц, 1H).

Пример 93:

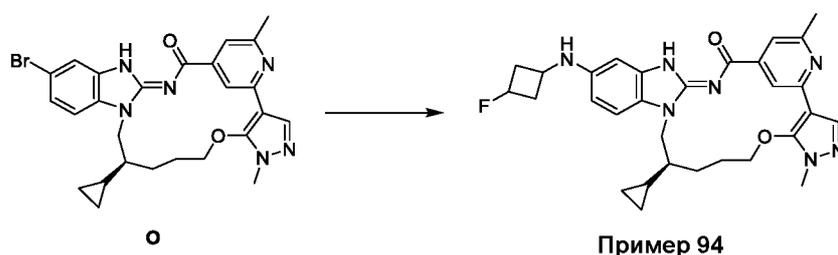


Соединение **О** (75 мг), N^1, N^1 -диметилциклобутан-1,3-диамин (32 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством

препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 93** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,43 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.26 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 4.31 (td, $J=18,0, 16,6, 11,1$ Гц, 2H), 4.10-3.86 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.76 (d, $J=10,0$ Гц, 6H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (dt, $J=14,3, 5,2$ Гц, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.05 (dt, $J=19,5, 10,0$ Гц, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 0.51 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 0.34 (dq, $J=8,8, 4,7$ Гц, 1H), -0.11 (dt, $J=18,2, 7,7$ Гц, 2H), -0.58 (dt, $J=10,0, 5,3$ Гц, 1H).

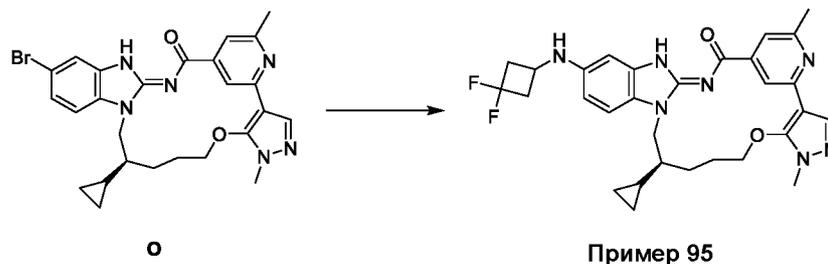
Пример 94:



Соединение **О** (75 мг), 3-фторциклобутиламин (25 мг), $Pd_2(dba)_3$ (32 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (21 мг) и *трет*-бутилат калия (94 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 94** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 544,36 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.35 (ddt, $J=56,3, 6,6, 2,5$ Гц, 1H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.95 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.73 (ddd, $J=19,7, 10,0, 6,0$ Гц, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 0.67-0.53 (m, 1H), 0.44 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 0.01 (q, $J=6,7, 6,1$ Гц, 2H), -0.46 (q, $J=6,2, 5,6$ Гц, 1H).

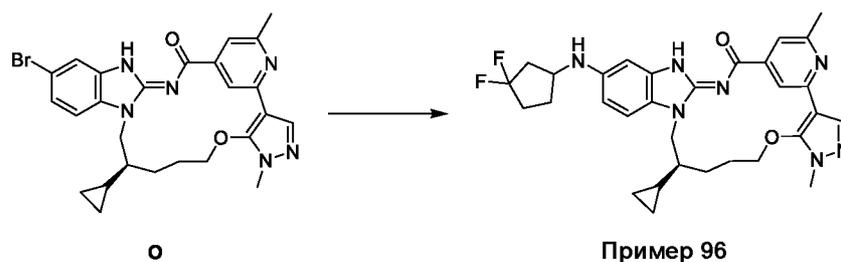
Пример 95:



Соединение **О** (100 мг), 3,3-дифторциклобутиламин (55 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 95** (18 мг). ИЭР-МС: $m/z = 562,36$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.60 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.01 (dt, $J=13,7, 7,1$ Гц, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (d, $J=14,7$ Гц, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.72 (s, 2H), 0.46 (s, 1H), 0.31 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), -0.08--0.19 (m, 2H), -0.54--0.64 (m, 1H).

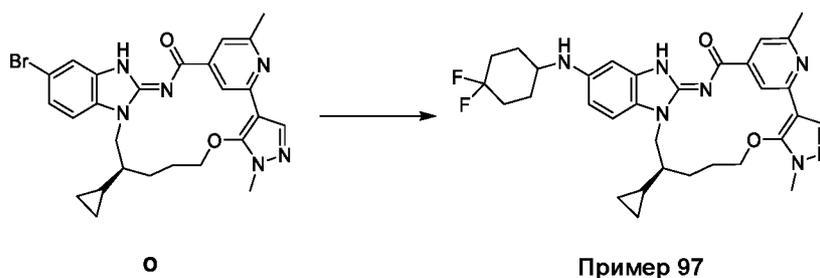
Пример 96:



Соединение **О** (100 мг), 3,3-дифторциклопентиламин (46 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 96** (30 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 576,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.72-6.59 (m, 2H), 4.30 (q, $J=7,5, 6,9$ Гц, 1H), 4.23 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.98 (dt, $J=15,1, 7,3$ Гц, 2H), 1.74 (dt, $J=24,0, 10,6$ Гц, 3H), 0.47 (s, 1H), 0.32 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), -0.12 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), -0.58 (s, 1H).

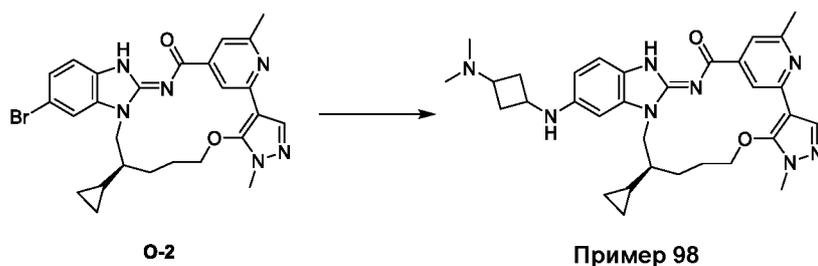
Пример 97:



Соединение **О** (100 мг), 4,4-дифторциклогексиламин (51 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (23 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 97** (38 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 590,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 4.42 (q, $J=8,4, 7,4$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 4.09 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3.96 (t, $J=12,0$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 4H), 2.02 (dt, $J=42,9, 13,2$ Гц, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.69 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 0.58 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 0.44 (q, $J=7,3, 6,1$ Гц, 1H), 0.04--0.05 (m, 2H), -0.45 (q, $J=6,6$ Гц, 1H).

Пример 98:

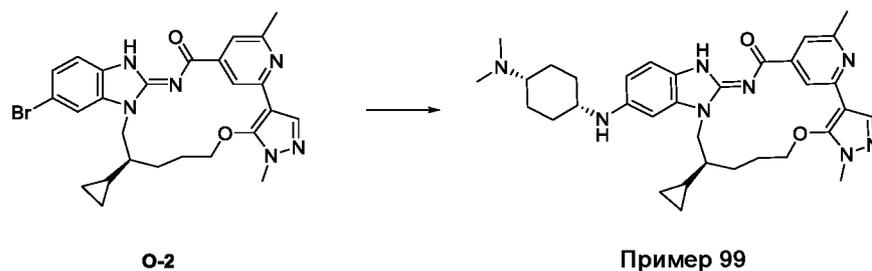


Соединение **О-2** (100 мг), N^1, N^1 -диметилциклобутан-1,3-диамин (25 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (16 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг)

диспергировали в *трет*-амиловом спирте (4 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 98** (13 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,43 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.64 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.50 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 4.29 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,0, 3,7$ Гц, 1H), 4.04 (td, $J=9,1, 4,0$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.22 (dd, $J=12,8, 6,6$ Гц, 1H), 2.14 (q, $J=5,4, 4,8$ Гц, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.81 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.46 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 0.61 (tt, $J=8,4, 3,5$ Гц, 1H), 0.33 (dq, $J=9,0, 4,8$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,4, 4,8$ Гц, 1H), -0.14 (tt, $J=9,4, 4,6$ Гц, 1H), -0.58 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H).

Пример 99:

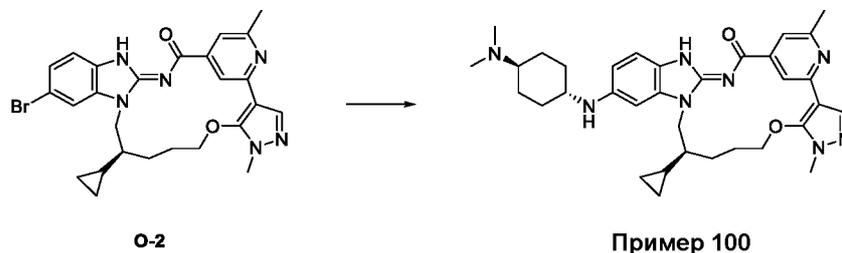


Соединение **O-2** (100 мг), дигидрохлорид *цис*- N^1, N^1 -диметилциклогексан-1,4-диамина (48 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (4 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 99** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,49 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.66 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 4.32 (dd, $J=8,9, 2,8$ Гц, 1H), 4.26 (dd, $J=14,0, 3,7$ Гц, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.26 (q, $J=6,7, 6,2$ Гц, 1H), 2.17 (dq, $J=9,1, 4,7, 3,9$ Гц, 1H), 2.04 (dq, $J=14,9, 5,0, 4,3$ Гц, 2H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 4H), 0.68-0.61 (m,

1H), 0.37 (tt, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,5, 4,9$ Гц, 1H), -0.08 (tt, $J=9,4, 4,6$ Гц, 1H), -0.50 (dq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H).

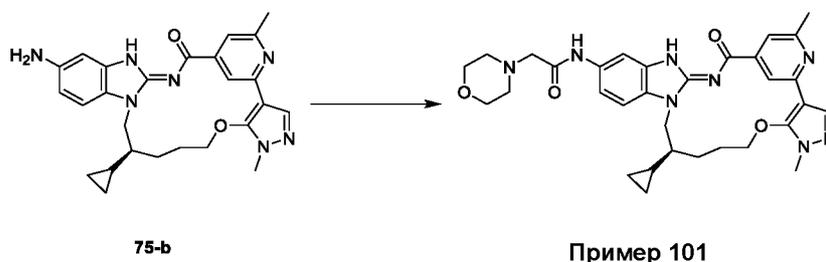
Пример 100:



Соединение **O-2** (100 мг), гидрохлорид *транс*- N^1, N^1 -диметилциклогексан-1,4-диамина (40 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (4 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 95°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 100** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,49 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 4.32 (td, $J=8,4, 5,8$ Гц, 1H), 4.26 (dd, $J=14,0, 3,7$ Гц, 1H), 4.08 (td, $J=9,0, 3,8$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (dt, $J=12,1, 5,9$ Гц, 1H), 2.17 (dq, $J=8,8, 4,2, 3,5$ Гц, 1H), 2.14-1.99 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.18 (ddt, $J=23,8, 13,0, 6,5$ Гц, 2H), 0.68-0.58 (m, 1H), 0.37 (tt, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), -0.00 (dt, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H), -0.08 (dp, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.48--0.54 (m, 1H).

Пример 101:

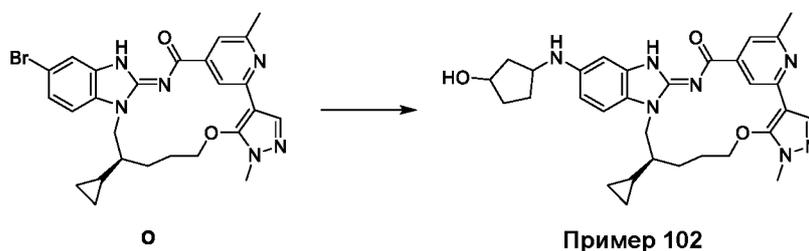


Соединение **75-b** (30 мг) и морфолин-4-илуксусную кислоту (8 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли $NATU$ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1

М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 101** (12 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 599,35 $[M+H]^+$.

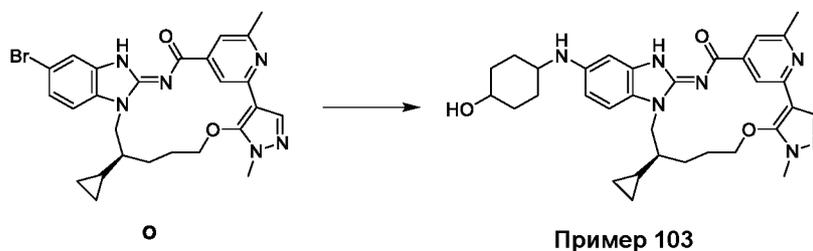
1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 7.45 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.04 (dt, $J=8,9, 5,8$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (t, $J=4,5$ Гц, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (t, $J=4,3$ Гц, 4H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.84 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 1.70 (q, $J=5,9$ Гц, 1H), 0.60 (dq, $J=8,5, 5,0, 3,4$ Гц, 1H), 0.30 (tt, $J=9,2, 4,9$ Гц, 1H), -0.06 (dq, $J=9,8, 5,0$ Гц, 1H), -0.23 (tt, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H), -0.68 (dq, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 102:



Соединение **О** (70 мг), гидрохлорид 3-аминоциклопентанола (22 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 102** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 556,36 $[M+H]^+$.

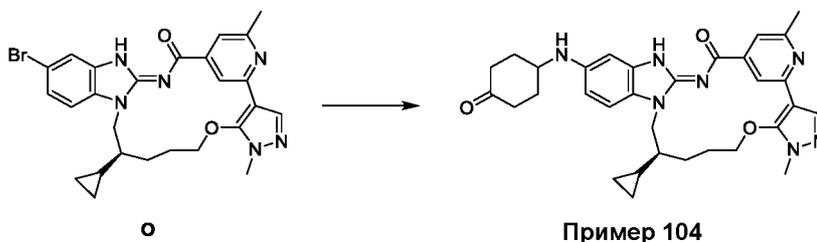
Пример 103:



Соединение **О** (70 мг), 4-аминоциклогексанол (18 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор

добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 103** (12 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 570,35 $[M+H]^+$.

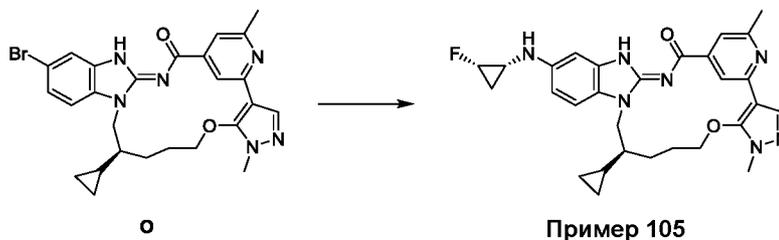
Пример 104:



Соединение **O** (70 мг), гидрохлорид 4-аминоциклогексанона (23 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 104** (8 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 568,35 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 12.11 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.52 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.98 (p, $J=5,9$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.16 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 2.92 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (ddd, $J=24,9, 15,6, 6,9$ Гц, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.48 (t, $J=10,5$ Гц, 2H), 1.26 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 0.47-0.39 (m, 1H), 0.28 (dq, $J=10,0, 5,1$ Гц, 1H), 0.10 (dd, $J=10,2, 5,3$ Гц, 1H), -0.07 (s, 1H), -0.51 (dq, $J=10,2, 5,0$ Гц, 1H).

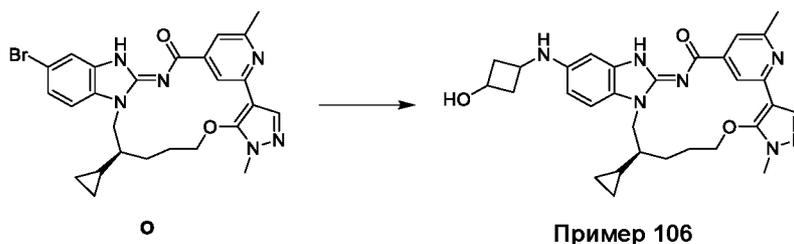
Пример 105:



Соединение **O** (70 мг), *пара*-толуолсульфонат (1*R*,2*S*)-2-фторциклопропиламина (39 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и

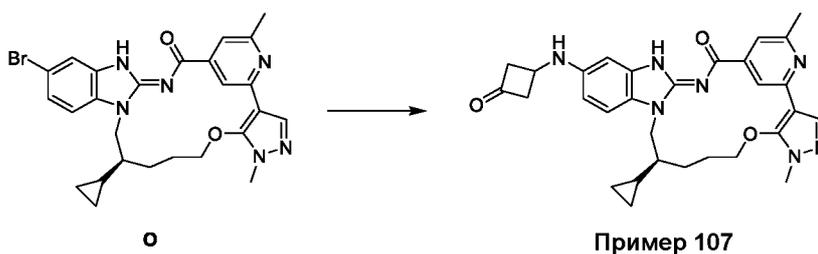
подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 105** (8 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 530,31 $[M+H]^+$.

Пример 106:



Соединение **О** (100 мг), 3-аминоциклобутанол (20 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 106** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,30 $[M+H]^+$.

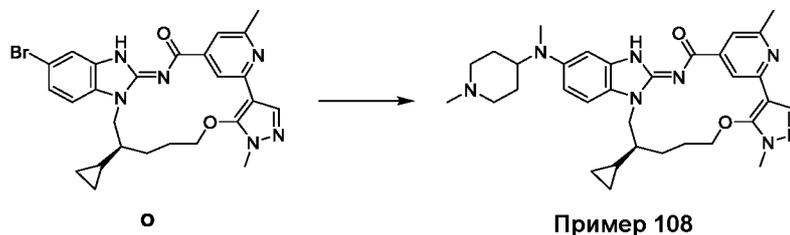
Пример 107:



Соединение **О** (100 мг), 3-аминоциклобутанон (20 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной

хроматографии с получением соединения по **Примеру 107** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 540,31 $[M+H]^+$.

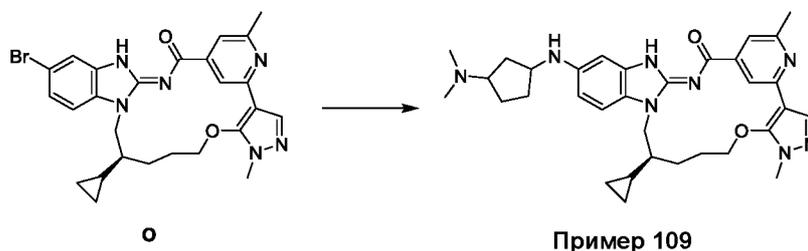
Пример 108:



Соединение **O** (100 мг), 1-метил-4-(метиламино)пиперидин (29 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 108** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,40 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6.82 (dd, $J=6,5, 2,6$ Гц, 2H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.95 (tt, $J=14,1, 6,4$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (td, $J=10,9, 4,7$ Гц, 1H), 3.30 (d, $J=11,8$ Гц, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2.27 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 2.22-2.08 (m, 4H), 1.82 (dd, $J=30,8, 9,5$ Гц, 4H), 0.52 (dt, $J=12,6, 6,6$ Гц, 1H), 0.44 (dq, $J=8,6, 4,7, 4,1$ Гц, 1H), 0.10 (tt, $J=9,3, 5,2$ Гц, 1H), -0.01--0.07 (m, 1H), -0.33 (dq, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H).

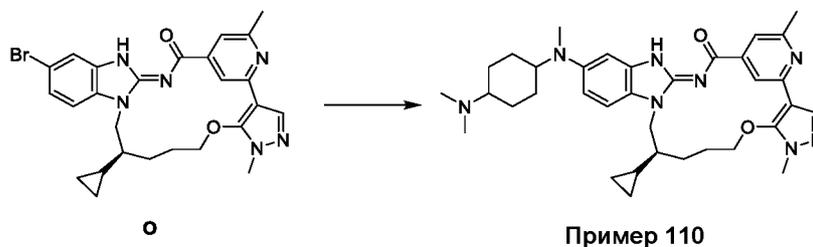
Пример 109:



Соединение **O** (100 мг), N^1,N^1 -диметилциклопентан-1,3-диамин (29 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный

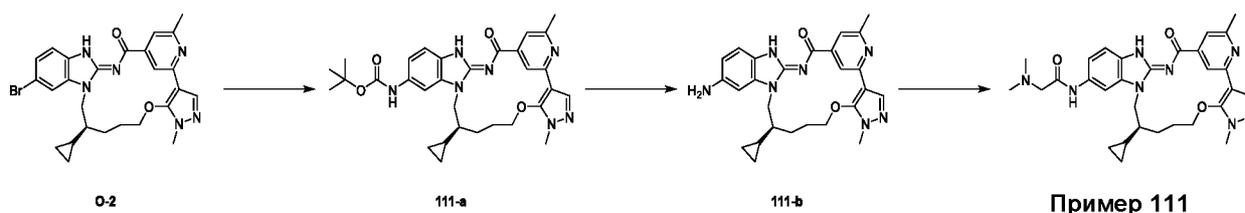
раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 109** (23 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,41 $[M+H]^+$.

Пример 110:



Соединение **О** (100 мг), N^1,N^1,N^4 -триметилциклогексан-1,4-диамин (35 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 110** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 611,43 $[M+H]^+$.

Пример 111:



1) Способ получения соединения 111-а:

Соединение **О-2** (1,0 г), *трет*-бутилкарбамат (437 мг), $Pd_2(dba)_3$ (430 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (280 мг) и *трет*-бутилат калия (1,26 г) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (20 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 100 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **111-а** (420 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 572,31 $[M+H]^+$.

2) Способ получения соединения 111-b:

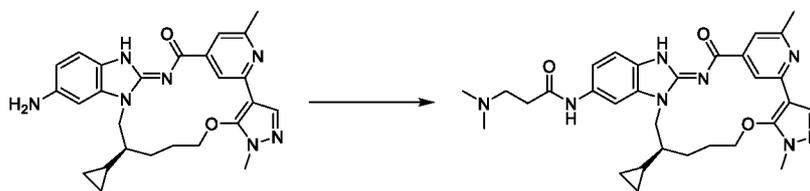
Соединение **111-a** (420 мг) диспергировали в дихлорметане (10 мл) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 25°C. После добавления по каплям смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор концентрировали. Водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) и этилацетат (30 мл) добавляли в концентрат и полученную смесь подвергали жидкостному разделению. Органическую фазу собирали и концентрировали досуха с получением соединения **111-b** (300 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 472,32 $[M+H]^+$.

3) Способ получения соединения по Примеру 111:

Соединение **111-b** (30 мг) и *N,N*-диметилглицин (7 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли НАТУ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1 М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 111** (13 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 557,34 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.66 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.40 (dd, $J=8,6, 1,8$ Гц, 1H), 4.32-4.26 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=13,9, 8,6$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.23 (dt, $J=13,2, 6,8$ Гц, 1H), 2.13 (q, $J=6,7, 5,4$ Гц, 1H), 2.02 (dq, $J=13,9, 7,6, 6,3$ Гц, 1H), 1.76 (ddt, $J=20,9, 13,0, 4,8$ Гц, 2H), 0.58 (q, $J=8,1, 7,2$ Гц, 1H), 0.35 (tt, $J=8,7, 4,5$ Гц, 1H), 0.01--0.04 (m, 1H), -0.07 (dt, $J=8,8, 4,4$ Гц, 1H), -0.52 (dq, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H).

Пример 112:



111-b

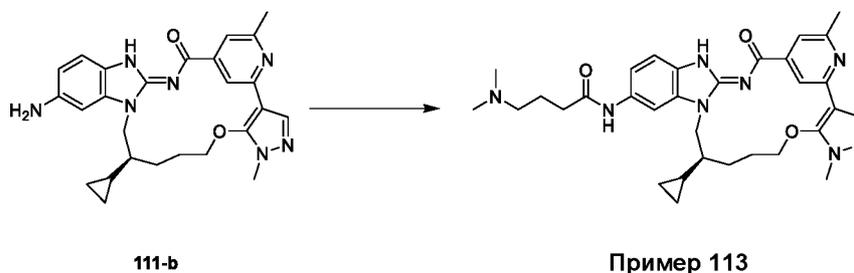
Пример 112

Соединение **111-b** (30 мг) и гидрохлорид 3-диметиламинопропионовой кислоты (9 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли НАТУ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1 М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 112** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 571,36 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.67 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7.23 (dd, $J=8,6, 1,8$ Гц, 1H), 4.28 (dt, $J=14,7, 5,4$ Гц, 2H), 4.06 (dt, $J=7,3, 5,0$ Гц, 1H), 3.98 (dd, $J=14,0, 8,4$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.70 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (h, $J=6,1, 5,3$ Гц, 1H), 2.12 (td, $J=8,8, 4,3$ Гц, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.76 (qd, $J=14,0, 13,1, 8,5$ Гц, 2H), 0.55 (qd, $J=8,0, 4,0$ Гц, 1H), 0.36 (dp, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), -0.00 (q, $J=5,1, 4,5$ Гц, 1H), -0.06 (tt, $J=9,8, 5,1$ Гц, 1H), -0.51 (dq, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H).

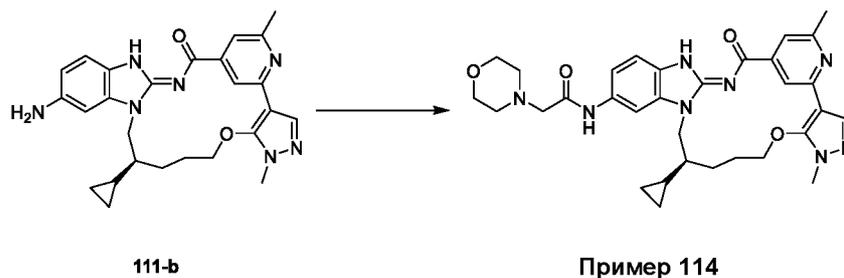
Пример 113:



Соединение **111-b** (30 мг) и гидрохлорид 4-диметиламиноасляной кислоты (10 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл), и последовательно добавляли НАТУ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1 М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 113** (13 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 585,39 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.82-12.47 (m, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.28 (q, $J=8,7$ Гц, 2H), 4.04 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3.98 (dd, $J=13,9, 8,3$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (dd, $J=16,8, 8,8$ Гц, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.13 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.75 (d, $J=11,7$ Гц, 5H), 0.56 (s, 1H), 0.39-0.33 (m, 1H), -0.01 (q, $J=4,9$ Гц, 1H), -0.06 (s, 1H), -0.47--0.55 (m, 1H).

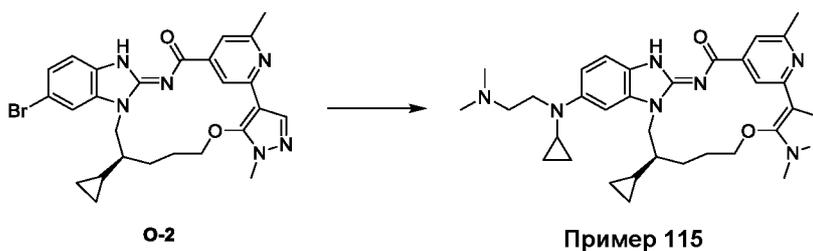
Пример 114:



Соединение **111-b** (30 мг) и морфолин-4-илуксусную кислоту (8 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли НАТУ (29 мг) и триэтиламин (19 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия реакционный раствор промывали водным раствором бикарбоната натрия (1 М; 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 114** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 599,36 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.24 (s, 1H), 8.40 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8.30 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.96 (dd, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 4.41 (dd, $J=13,8, 3,2$ Гц, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=13,9, 7,5$ Гц, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.81 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.20 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 2.67 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (dt, $J=13,3, 6,6$ Гц, 1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 0.58 (dq, $J=13,1, 7,3, 5,4$ Гц, 1H), 0.44 (tt, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), 0.13 (tt, $J=9,0, 5,1$ Гц, 1H), -0.04 (dt, $J=10,0, 4,9$ Гц, 1H), -0.33 (dq, $J=9,9, 5,0$ Гц, 1H).

Пример 115:

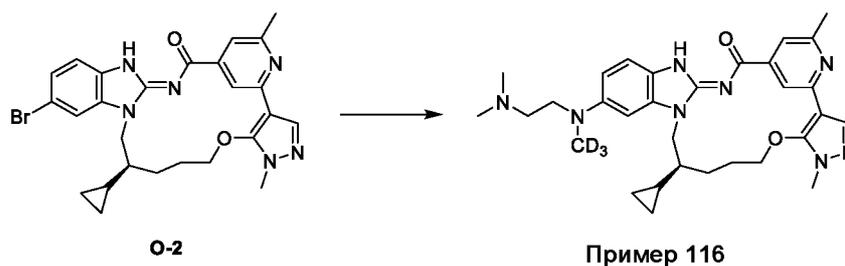


Соединение **O-2** (100 мг), дигидрохлорид N^1 -циклопропил- N^2, N^2 -диметилэтан-1,2-диамина (45 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и

очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 115** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,40 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4.30 (d, $J=23,1$ Гц, 2H), 4.11 (d, $J=27,2$ Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.05 (s, 2H), 1.88-1.73 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.66 (s, 1H), 0.63-0.57 (m, 1H), 0.49 (s, 1H), 0.35 (s, 1H), 0.00 (s, 1H), -0.06--0.14 (m, 1H), -0.56 (s, 1H).

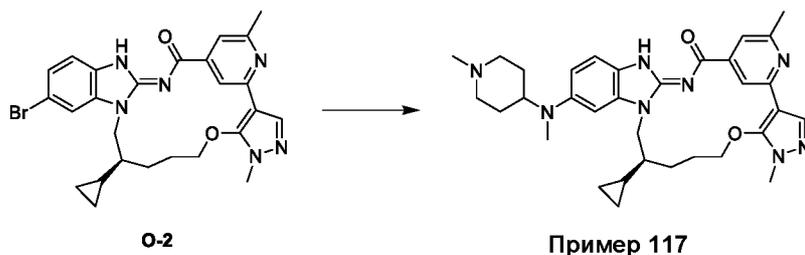
Пример 116:



Соединение **O-2** (100 мг), дигидрохлорид N^1, N^1 -диметил- N^2 -(метил- d_3)этан-1,2-этилендиамина (34 мг), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 116** (22 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 560,42 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.70 (dd, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 4.34 (q, $J=7,9$ Гц, 1H), 4.28 (dd, $J=14,0, 3,6$ Гц, 1H), 4.18 (dd, $J=13,9, 9,2$ Гц, 1H), 4.08 (dt, $J=8,7, 5,7$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.47 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (ddd, $J=15,3, 10,5, 6,1$ Гц, 2H), 2.26 (dd, $J=9,5, 4,6$ Гц, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.19 (td, $J=9,2, 8,3, 3,7$ Гц, 1H), 2.06 (td, $J=12,6, 9,3, 5,4$ Гц, 1H), 1.87 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 0.68 (tt, $J=8,3, 3,3$ Гц, 1H), 0.36 (tt, $J=9,2, 4,7$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H), -0.11 (dp, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), -0.55 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

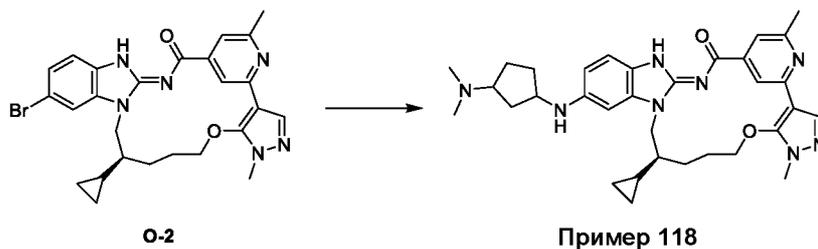
Пример 117:



Соединение **O-2** (100 мг), 1-метил-4-(метиламино)пиперидин (29 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 117** (12 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,40 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 4.33 (q, *J*=7,8 Гц, 1H), 4.28 (dd, *J*=14,0, 3,4 Гц, 1H), 4.20 (dd, *J*=13,9, 8,9 Гц, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.14 (m, 4H), 2.06 (dq, *J*=13,0, 4,7, 3,9 Гц, 1H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.27 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 0.67 (dq, *J*=9,4, 5,2, 4,4 Гц, 1H), 0.35 (tt, *J*=9,4, 4,8 Гц, 1H), 0.03--0.04 (m, 1H), -0.14 (tt, *J*=9,2, 4,7 Гц, 1H), -0.54 (dq, *J*=9,7, 4,8 Гц, 1H).

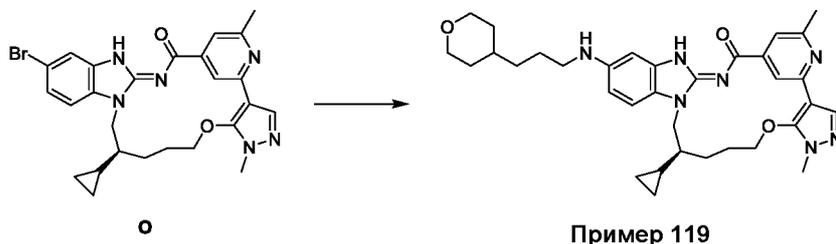
Пример 118:



Соединение **O-2** (100 мг), *N*¹,*N*¹-диметилциклопентан-1,3-диамин (29 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали

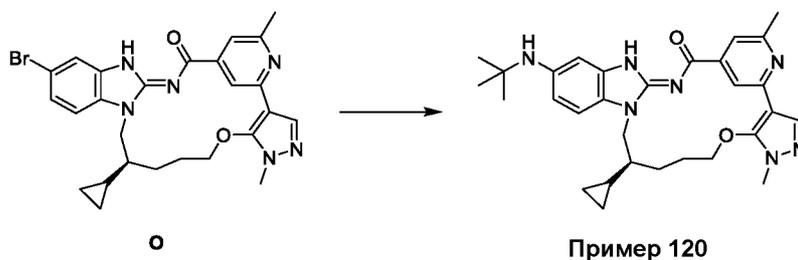
посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 118** (30 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,41 $[M+H]^+$.

Пример 119:



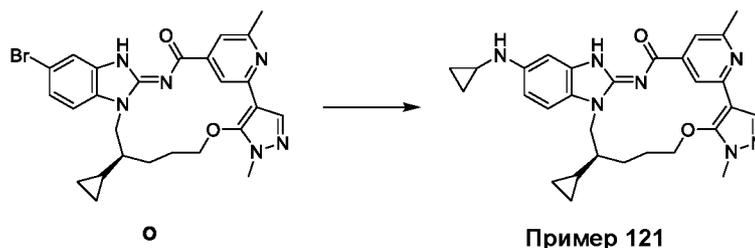
Соединение **O** (70 мг), 3-(оксациклогексен-4-ил)пропан-1-амин (22 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 119** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 598,39 $[M+H]^+$.

Пример 120:



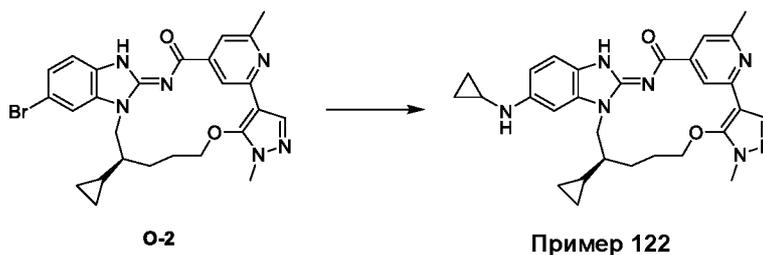
Соединение **O** (70 мг), *трет*-бутиламин (30 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 60°C в течение 5 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 120** (8 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 528,36 $[M+H]^+$.

Пример 121:



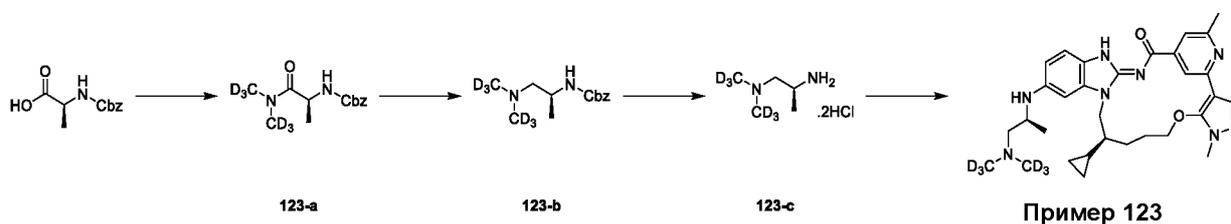
Соединение **О** (70 мг), циклопропиламин (25 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 60°C в течение 5 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 121** (6 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 512,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 122:



Соединение **О-2** (70 мг), циклопропиламин (25 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(ди-*трет*-бутилфосфин)бифенил (20 мг) и *трет*-бутилат калия (88 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 60°C в течение 5 часов. После завершения взаимодействия водный раствор бикарбоната натрия (1 М; 20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 122** (8 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 512,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 123:



1) Способ получения соединения 123-а:

Соединение *N*-бензилоксикарбонил-*L*-аланин (3,82 г) диспергировали в дихлорметане (50 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид диметил-*дб*-амин (1,65 г), ТВТУ (6,05 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,5 мл) при 0-5°C. После добавления смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали раствором гидроксида натрия (1 М; 100 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **123-а** (3,93 г).

2) Способ получения соединения 123-в:

Соединение **123-а** (3,93 г) диспергировали в тетрагидрофуране (20 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли боран (1 М в THF (тетрагидрофуран); 46 мл) при поддержании температуры на заданном уровне и смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После того как исходное вещество было полностью израсходовано, что было определено посредством ТСХ, в реакционный раствор медленно по каплям добавляли соляную кислоту (12 М; 3,0 мл) при 0-5°C. После добавления по каплям смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После исчерпания промежуточного соединения, которое определяли посредством ТСХ, реакционный раствор охлаждали до 20-25°C и вливали в воду (50 мл) и рН полученной смеси доводили до значения 9-10 насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь подвергали жидкостному разделению. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **123-в** (1,52 г).

3) Способ получения соединения 123-с:

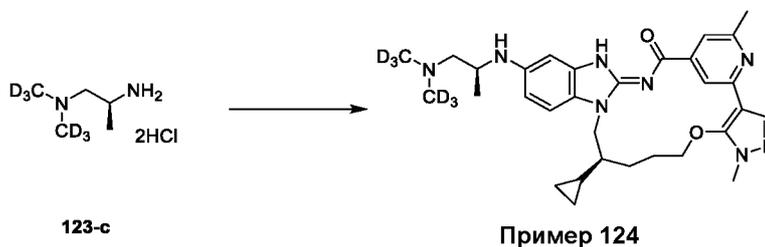
Соединение **123-в** (1,52 г) диспергировали в метаноле (40 мл) и добавляли соляную кислоту (12 М; 3,8 мл) и Pd/C (10%; 0,15 г). Смесь три раза продували водородом, нагревали до 50°C и подвергали взаимодействию в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор фильтровали через целит на фильтровальной бумаге. Фильтрат концентрировали посредством роторного выпаривания досуха с получением соединения **123-с** (0,83 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

4) Способ получения соединения по Примеру 123:

Соединение **123-с** (68 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 5 минут. Затем добавляли соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, Pd₂(dba)₃ (26 мг) и 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (30 мг) и смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 123** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 563,55 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.09 (dd, *J*=13,7, 8,8 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.04 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.75 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 1.20 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0.64 (s, 1H), 0.35 (d, *J*=10,2 Гц, 1H), 0.00 (q, *J*=4,9 Гц, 1H), -0.09 (s, 1H), -0.51--0.58 (m, 1H).

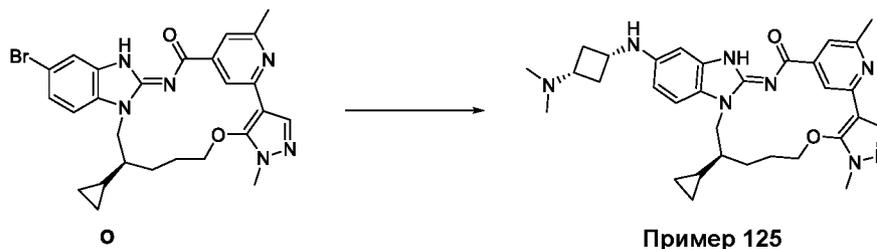
Пример 124:



Соединение **123-с** (102 мг) и *трет*-бутилат калия (189 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 5 минут. Затем добавляли соединение **O** (100 мг), Pd₂(dba)₃ (26 мг) и 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (30 мг) и смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После того как смесь была израсходована, что было определено посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 124** (22 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 563,48 [M+H]⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4.29 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.22 (dd, $J=14,2$, 3,6 Гц, 1H), 4.04 (q, $J=6,2$, 5,3 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.00 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0.59 (s, 1H), 0.30 (dq, $J=9,2$, 4,6 Гц, 1H), -0.06 (dd, $J=9,5$, 5,0 Гц, 1H), -0.16 (s, 1H), -0.59 (q, $J=5,1$ Гц, 1H).

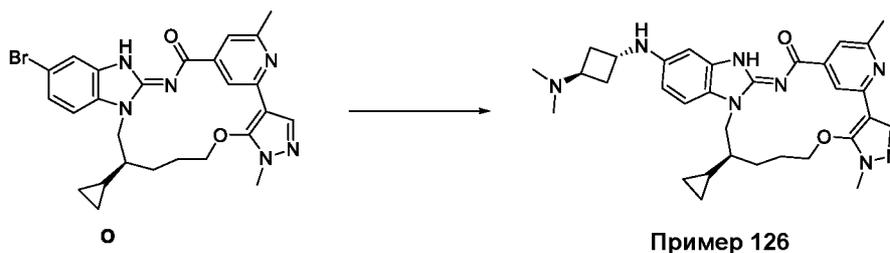
Пример 125:



Соединение **О** (120 мг), *цис*- N^1, N^1 -диметилциклобутан-1,3-диамин (31 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (35 мг) и *трет*-бутилат калия (148 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 3,0 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 125** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.35 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.28 (dd, $J=14,0$, 3,5 Гц, 1H), 4.09 (dq, $J=14,0$, 4,6 Гц, 2H), 3.81 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.20 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.05 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 1.87 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.69 (q, $J=9,9$, 9,1 Гц, 2H), 0.64 (h, $J=8,5$, 7,3 Гц, 1H), 0.37 (tt, $J=9,1$, 4,8 Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,8$, 5,0 Гц, 1H), -0.09 (dq, $J=8,8$, 4,5 Гц, 1H), -0.53 (dt, $J=9,9$, 5,1 Гц, 1H).

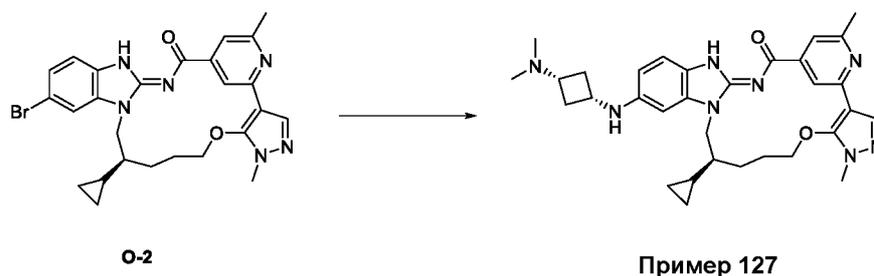
Пример 126:



Соединение **О** (120 мг), *транс*- N^1,N^1 -диметилциклобутан-1,3-диамин (31 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (35 мг) и *трет*-бутилат калия (148 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 3,0 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 126** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,46 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6.01 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4.35 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.28 (dd, $J=14,0, 3,5$ Гц, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.81 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (ddd, $J=13,0, 7,5, 5,7$ Гц, 3H), 2.20 (dq, $J=8,8, 4,3, 3,4$ Гц, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.88 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 1.77 (dd, $J=11,3, 6,0$ Гц, 1H), 0.65 (ddt, $J=13,0, 8,6, 4,6$ Гц, 1H), 0.37 (tt, $J=9,3, 4,8$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,6, 5,0$ Гц, 1H), -0.09 (dq, $J=9,4, 4,9$ Гц, 1H), -0.53 (dq, $J=9,8, 5,0$ Гц, 1H).

Пример 127:

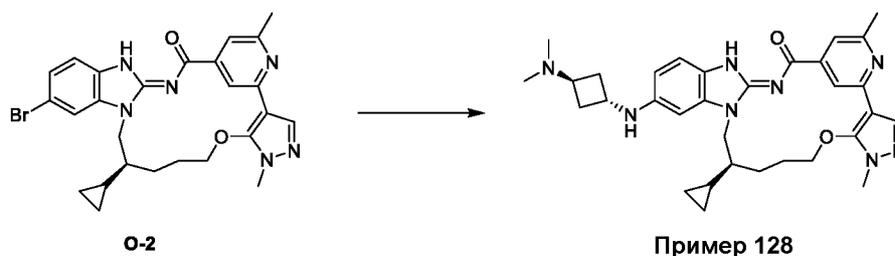


Соединение **О-2** (60 мг), *цис*- N^1,N^1 -диметилциклобутан-1,3-диамин (31 мг), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (35 мг) и *трет*-бутилат калия (148 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 3,0 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в

реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 127** (50 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,46 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.58 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7.32 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.60-6.49 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.06 (d, *J*=5,7 Гц, 2H), 3.81 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (p, *J*=6,6 Гц, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (ddd, *J*=13,0, 7,5, 5,7 Гц, 3H), 2.20 (dq, *J*=8,8, 4,3, 3,4 Гц, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.84 (q, *J*=8,0, 7,6 Гц, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.65 (dq, *J*=17,8, 8,2, 6,6 Гц, 1H), 0.36 (tt, *J*=9,3, 4,5 Гц, 1H), -0.01 (dq, *J*=9,8, 5,0 Гц, 1H), -0.09 (dq, *J*=9,1, 4,4 Гц, 1H), -0.55 (dt, *J*=9,8, 4,8 Гц, 1H).

Пример 128:

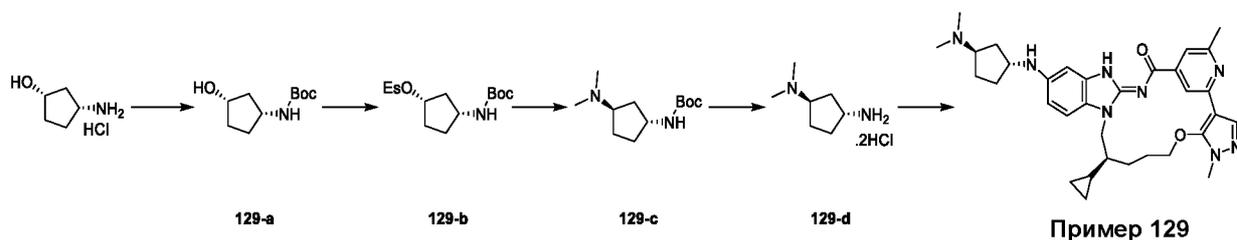


Соединение **O-2** (120 мг), *транс*-*N*¹,*N*¹-диметилциклобутан-1,3-диамин (31 мг), Pd₂(dba)₃ (30 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (35 мг) и *трет*-бутилат калия (148 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 128** (35 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 569,49 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.58 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7.32 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.60-6.49 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.06 (d, *J*=5,7 Гц, 2H), 3.81 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.08 (p, *J*=6,6 Гц, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (ddd, *J*=13,0, 7,5, 5,7 Гц, 3H), 2.20 (dq, *J*=8,8, 4,3, 3,4 Гц, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.84 (q, *J*=8,0, 7,6 Гц, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.64 (dq, *J*=17,8, 8,2, 6,6 Гц, 1H), 0.37 (tt,

$J=9,3, 4,5$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,8, 5,0$ Гц, 1H), -0.07 (dq, $J=9,1, 4,4$ Гц, 1H), -0.50 (dt, $J=9,8, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 129:



1) Способ получения соединения 129-а:

Гидрохлорид (1*S*,3*R*)-3-аминоциклопентанола (500 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл) и последовательно добавляли раствор гидроксида натрия (363 мг) в воде (3 мл) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (833 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, 20 мл воды добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **129-а** (731 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Способ получения соединения 129-б:

Соединение **129-а** (731 мг) диспергировали в этилацетате (20 мл) и в реакционный раствор последовательно добавляли триэтиламин (735 мг) и этилсульфонилхлорид (513 мг) при контроле температуры на уровне 5-15°C. Смесь подвергали взаимодействию в течение 0,5 часа при поддержании температуры на уровне 5-15°C. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водой (20 мл×2). Этилацетатную фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **129-б** (1,06 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

3) Способ получения соединения 129-с:

Соединение **129-б** (1,06 г) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и последовательно добавляли карбонат калия (1,51 г), 4-диметиламинопиридин (44 мг) и гидрохлорид диметиламина (5,92 г). Смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор добавляли 100 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали

водой (50 мл) и насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **129-с** (238 мг) в виде жидкости.

4) Способ получения соединения **129-d**:

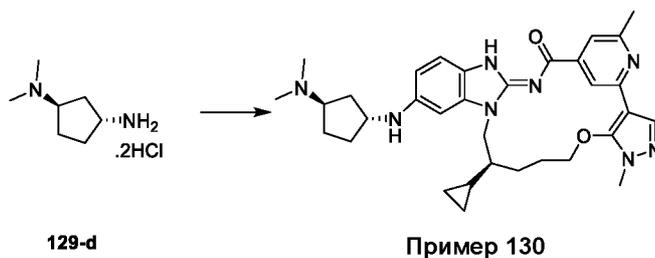
Соединение **129-с** (238 мг) диспергировали в метанольном растворе соляной кислоты (4 М; 15 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха и остаток повторно растворяли в метаноле (15 мл) и концентрировали досуха с получением соединения **129-d** (150 мг).

5) Способ получения соединения по Примеру 129:

Соединение **O** (50 мг), соединение **129-d** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 129** (22 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,51 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.05 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.55 (d, *J*=9,4 Гц, 2H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.71-2.66 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (dt, *J*=15,9, 7,9 Гц, 2H), 2.28 (dd, *J*=13,9, 6,9 Гц, 1H), 2.21-2.12 (m, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.59 (p, *J*=6,8 Гц, 1H), 0.51 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 0.43 (tt, *J*=8,8, 4,7 Гц, 1H), 0.11 (d, *J*=10,1 Гц, 1H), -0.01-0.07 (m, 1H), -0.32 (dt, *J*=10,2, 5,2 Гц, 1H).

Пример 130:

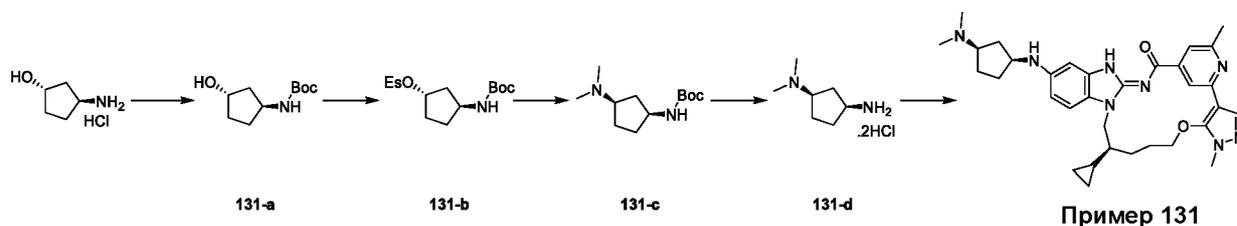


Соединение **O-2** (50 мг) по Примеру 8, соединение **129-d** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141

мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 130** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,53 $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.39 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.51 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4.35 (tt, $J=8,7, 4,4$ Гц, 2H), 4.05 (h, $J=6,1, 5,4$ Гц, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 2.74 (d, $J=13,9$ Гц, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (q, $J=9,2, 8,2$ Гц, 2H), 2.30-2.11 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.55 (dq, $J=12,8, 6,6$ Гц, 1H), 0.42 (tq, $J=9,0, 4,5$ Гц, 1H), 0.06 (td, $J=8,6, 4,6$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,1, 4,7$ Гц, 1H), -0.37 (ddt, $J=32,8, 9,7, 5,0$ Гц, 1H).

Пример 131:



1) Способ получения соединения 131-а:

Гидрохлорид (1*S*,3*S*)-3-аминоциклопентанол (500 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл) и последовательно добавляли раствор гидроксида натрия (363 мг) в воде (3 мл) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (833 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор добавляли 20 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **131-а** (720 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Способ получения соединения 131-б:

Соединение **131-а** (720 мг) диспергировали в этилацетате (20 мл) и в реакционный раствор последовательно добавляли триэтиламин (721 мг) и этилсульфонилхлорид (505 мг) при контроле температуры на уровне 5-15°C. Смесь подвергали взаимодействию в течение

0,5 часа при поддержании температуры на уровне 5-15°C. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водой (20 мл×2). Этилацетатную фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **131-b** (1,01 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

3) Способ получения соединения **131-c**:

Соединение **131-b** (1,01 г) диспергировали в *N,N*-диметилформаиде (20 мл) и последовательно добавляли карбонат калия (1,44 г), 4-диметиламинопиридин (42 мг) и гидрохлорид диметиламина (5,64 г). Смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор добавляли 100 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **131-c** (215 мг) в виде жидкости.

4) Способ получения соединения **131-d**:

Соединение **131-c** (215 мг) диспергировали в метанольном растворе соляной кислоты (4 М; 15 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха и остаток повторно растворяли в метаноле (15 мл) и концентрировали досуха с получением соединения **131-d** (140 мг).

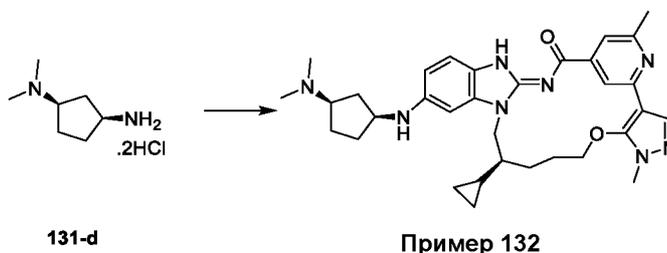
5) Способ получения соединения по Примеру 131:

Соединение **О** (50 мг), соединение **131-d** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 131** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,53 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=24,2 Гц, 1H), 7.14 (dd, *J*=18,5, 8,5 Гц, 1H), 6.65-6.44 (m, 2H), 4.35 (dt, *J*=13,9, 4,1

Гц, 2H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.68 (d, $J=15,3$ Гц, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.27 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 2.22-2.11 (m, 3H), 1.96 (dtd, $J=26,5, 18,1, 16,5, 10,2$ Гц, 3H), 1.78 (q, $J=10,6, 9,1$ Гц, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 0.55-0.47 (m, 1H), 0.43 (dp, $J=9,1, 4,7$ Гц, 1H), 0.10 (tt, $J=9,4, 4,9$ Гц, 1H), -0.01--0.08 (m, 1H), -0.33 (dt, $J=8,8, 4,5$ Гц, 1H).

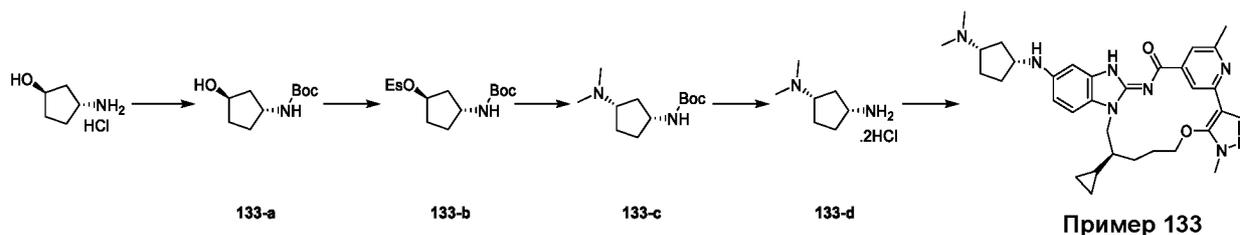
Пример 132:



Соединение **O-2** (50 мг) по Примеру 8, соединение **131-d** (25 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 132** (23 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.93 (s, 1H), 8.39 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=8,5, 6,1$ Гц, 1H), 6.63-6.47 (m, 2H), 4.35 (dd, $J=10,6, 4,2$ Гц, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (q, $J=8,3$ Гц, 1H), 2.71 (d, $J=34,9$ Гц, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.60 (dq, $J=13,7, 7,1$ Гц, 1H), 0.55 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 0.44 (tt, $J=9,0, 4,4$ Гц, 1H), 0.12 (ddt, $J=39,2, 8,8, 4,2$ Гц, 1H), -0.04 (q, $J=5,3, 4,6$ Гц, 1H), -0.30 (ddq, $J=28,3, 9,8, 5,1$ Гц, 1H).

Пример 133:



(1) Способ получения соединения 133-а:

Гидрохлорид (1*R*,3*R*)-3-аминоциклопентанола (500 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл) и последовательно добавляли раствор гидроксида натрия (363 мг) в воде (3 мл) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (833 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, 20 мл воды добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **133-а** (730 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Способ получения соединения 133-б:

Соединение **133-а** (730 мг) диспергировали в этилацетате (20 мл) и в реакционный раствор последовательно добавляли триэтиламин (731 мг) и этилсульфонилхлорид (512 мг) при контроле температуры на уровне 5-15°C. Смесь подвергали взаимодействию в течение 0,5 часа при поддержании температуры на уровне 5-15°C. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водой (20 мл×2). Этилацетатную фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **133-б** (1,05 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

3) Способ получения соединения 133-с:

Соединение **133-б** (1,05 г) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и последовательно добавляли карбонат калия (1,50 г), 4-диметиламинопиридин (44 мг) и гидрохлорид диметиламина (5,86 г). Смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор добавляли 100 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **133-с** (230 мг) в виде жидкости.

4) Способ получения соединения 133-д:

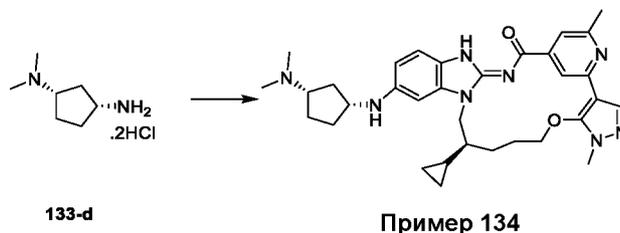
Соединение **133-с** (230 мг) диспергировали в метанольном растворе соляной кислоты (4 М; 15 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха и остаток повторно растворяли в метаноле (15 мл) и концентрировали досуха с получением соединения **133-д** (155 мг).

5) Способ получения соединения по Примеру 133:

Соединение **O** (50 мг), соединение **133-d** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 133** (18 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,53 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=24,2 Гц, 1H), 7.14 (dd, *J*=18,5, 8,5 Гц, 1H), 6.62-6.49 (m, 2H), 4.35 (dt, *J*=13,9, 4,1 Гц, 2H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.68 (d, *J*=15,3 Гц, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.28 (q, *J*=6,6 Гц, 1H), 2.20-2.11 (m, 3H), 1.96 (dtd, *J*=26,5, 18,1, 16,5, 10,2 Гц, 3H), 1.78 (q, *J*=10,6, 9,1 Гц, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 0.55-0.47 (m, 1H), 0.43 (dp, *J*=9,1, 4,7 Гц, 1H), 0.10 (tt, *J*=9,4, 4,9 Гц, 1H), -0.01--0.08 (m, 1H), -0.33 (dt, *J*=8,8, 4,5 Гц, 1H).

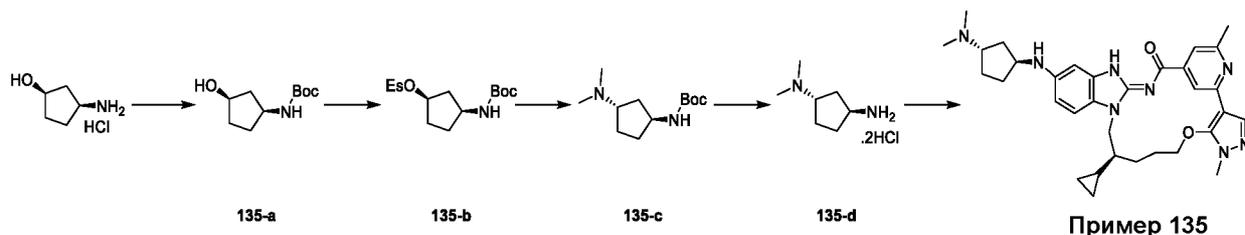
Пример 134:



Соединение **O-2** (50 мг) по Примеру 8, соединение **133-d** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 134** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,51 [M+H]⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.42 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4.33 (tt, $J=8,7, 4,4$ Гц, 2H), 4.09 (h, $J=6,1, 5,4$ Гц, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 2.70 (d, $J=13,9$ Гц, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (q, $J=9,2, 8,2$ Гц, 2H), 2.30-2.13 (m, 4H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.56 (dq, $J=12,8, 6,6$ Гц, 1H), 0.40 (tq, $J=9,0, 4,5$ Гц, 1H), 0.04 (td, $J=8,6, 4,6$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,1, 4,7$ Гц, 1H), -0.37 (ddt, $J=32,8, 9,7, 5,0$ Гц, 1H).

Пример 135:



1) Способ получения соединения 135-а:

Гидрохлорид (1*R*,3*S*)-3-аминоциклопентанола (500 мг) диспергировали в тетрагидрофуране (10 мл) и последовательно добавляли раствор гидроксида натрия (363 мг) в воде (3 мл) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (833 мг). Смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 3 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор добавляли 20 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **135-а** (700 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Способ получения соединения 135-б:

Соединение **135-а** (700 мг) диспергировали в этилацетате (20 мл) и в реакционный раствор последовательно добавляли триэтиламин (701 мг) и этилсульфонилхлорид (491 мг) при контроле температуры на уровне 5-15°C. Смесь подвергали взаимодействию в течение 0,5 часа при поддержании температуры на уровне 5-15°C. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали водой (20 мл×2). Этилацетатную фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **135-б** (1,00 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

3) Способ получения соединения 135-с:

Соединение **135-б** (1,00 г) диспергировали в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и последовательно добавляли карбонат калия (1,43 г), 4-диметиламинопиридин (42 мг) и

гидрохлорид диметиламина (5,58 г). Смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 6 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор добавляли 100 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **135-с** (210 мг) в виде жидкости.

4) Способ получения соединения **135-d**:

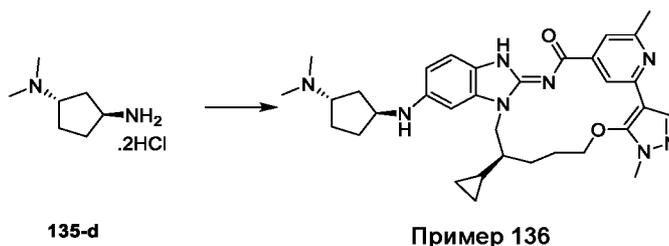
Соединение **135-с** (210 мг) диспергировали в метанольном растворе соляной кислоты (4 М; 15 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха и остаток повторно растворяли в метаноле (15 мл) и концентрировали досуха с получением соединения **135-d** (140 мг).

5) Способ получения соединения по Примеру 135:

Соединение **О** (50 мг), соединение **135-d** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 135** (18 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,53 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.56 (d, *J*=12,0 Гц, 2H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (p, *J*=8,4 Гц, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (dt, *J*=14,0, 8,0 Гц, 2H), 2.26 (q, *J*=6,6 Гц, 1H), 2.16 (ddd, *J*=24,0, 16,9, 7,0 Гц, 3H), 1.97 (td, *J*=14,1, 7,9 Гц, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 1H), 0.50 (dd, *J*=11,1, 6,2 Гц, 1H), 0.43 (tt, *J*=9,1, 4,9 Гц, 1H), 0.10 (tt, *J*=9,0, 5,1 Гц, 1H), -0.04 (q, *J*=4,8 Гц, 1H), -0.33 (dq, *J*=10,1, 5,0 Гц, 1H).

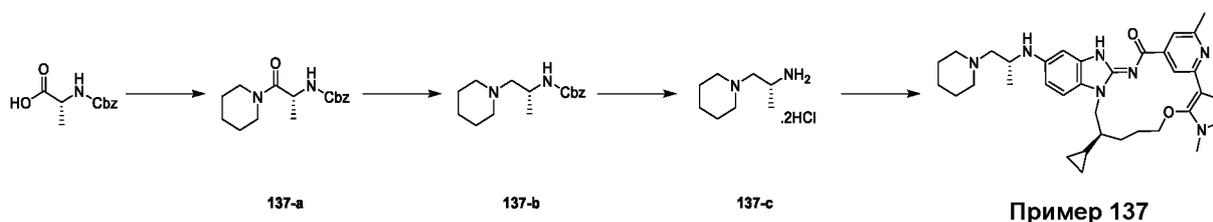
Пример 136:



Соединение **O-2** (50 мг) по Примеру 8, соединение **135-d** (25 мг), Pd₂(dba)₃ (29 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (27 мг) и *трет*-бутилат калия (141 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 136** (20 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 583,51 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.59 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 4.35 (td, *J*=8,4, 4,3 Гц, 2H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.95 (td, *J*=8,4, 3,9 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (p, *J*=8,2 Гц, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 1H), 0.55 (tt, *J*=9,0, 5,2 Гц, 1H), 0.42 (tt, *J*=9,3, 5,1 Гц, 1H), 0.07 (tt, *J*=9,0, 5,0 Гц, 1H), -0.03 (p, *J*=5,0 Гц, 1H), -0.34 (dq, *J*=10,2, 5,1 Гц, 1H).

Пример 137:



1) Способ получения соединения 137-а:

N-бензилоксикарбонил-D-аланин (5,0 г) диспергировали в дихлорметане (75 мл), и последовательно добавляли гидрохлорид пиперидина (3,3 г), НАТУ (12,8 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,7 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали 1 М NaHCO₃ (50 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **137-а** (5,5 г).

2) Способ получения соединения 137-b:

Соединение **137-a** (5,5 г) диспергировали в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли боран (1 М в THF; 38 мл) при поддержании температуры на заданном уровне и смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После того как исходное вещество было полностью израсходовано, что было определено посредством ТСХ, в реакционный раствор медленно по каплям добавляли соляную кислоту (12 М; 5 мл) при 0-5°C. После добавления по каплям смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После исчерпания промежуточного соединения, которое определяли посредством ТСХ, реакционный раствор охлаждали до 20-25°C и вливали в воду (200 мл) и рН полученной смеси доводили до значения 9-10 насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь подвергали жидкостному разделению. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **137-b** (2,9 г).

3) Способ получения соединения 137-c:

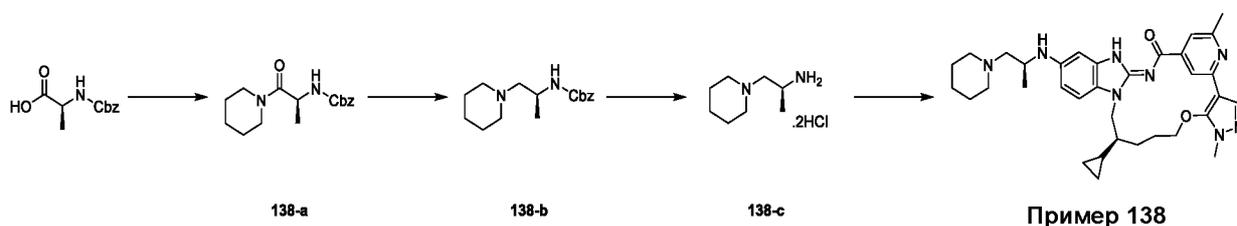
Соединение **137-b** (2,9 г) диспергировали в метаноле (30 мл) и добавляли соляную кислоту (12 М; 3,0 мл) и Pd/C (10%; 0,3 г). Смесь три раза продували водородом, нагревали до 50°C и подвергали взаимодействию в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор фильтровали через целит на фильтровальной бумаге и концентрировали. Добавляли этилацетат (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **137-c** (1,8 г).

4) Способ получения соединения по Примеру 137:

Соединение **O** (100 мг), соединение **137-c** (48 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 137** (32 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,48 [M+H]⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.38 (s, 1H), 8.34 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7.32 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.60 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=13,9, 3,5$ Гц, 1H), 4.02 (ddd, $J=17,0, 12,9, 7,6$ Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (dt, $J=12,4, 6,7$ Гц, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.22 (dt, $J=14,5, 7,3$ Гц, 2H), 2.14 (dt, $J=10,9, 5,5$ Гц, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 4H), 1.39 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 1.25 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 1.15 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 0.63-0.55 (m, 1H), 0.31 (tt, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), -0.05 (dq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), -0.14 (tt, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.57 (dq, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 138:



1) Способ получения соединения 138-a:

N-бензилоксикарбонил-L-аланин (5,0 г) диспергировали в дихлорметане (75 мл), и последовательно добавляли гидрохлорид пиперидина (3,3 г), НАТУ (12,8 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,7 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали 1 М NaHCO_3 (50 мл \times 2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **138-a** (5,4 г).

2) Способ получения соединения 138-b:

Соединение **138-a** (5,4 г) диспергировали в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли боран (1 М в THF; 37 мл) при поддержании температуры на заданном уровне и смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После того как исходное вещество было полностью израсходовано, что было определено посредством ТСХ, в реакционный раствор медленно по каплям добавляли соляную кислоту (12 М; 5 мл) при 0-5°C. После добавления по каплям смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После исчерпания промежуточного соединения, которое определяли посредством ТСХ, реакционный раствор охлаждали до 20-25°C и вливали в воду (200 мл) и pH полученной смеси доводили до значения 9-10 насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь подвергали жидкостному разделению. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали

посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **138-b** (2,9 г).

3) Способ получения соединения **138-c**:

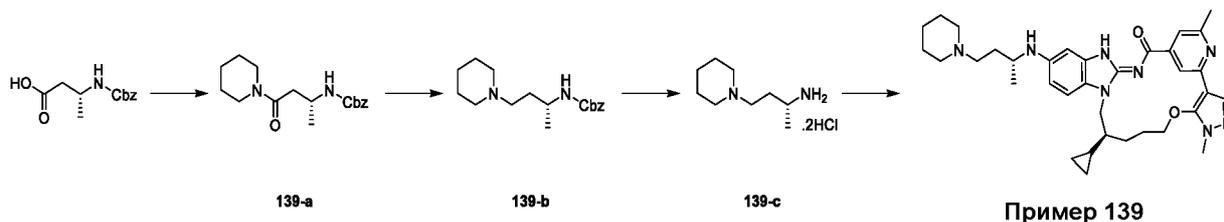
Соединение **138-b** (2,9 г) диспергировали в метаноле (30 мл) и добавляли соляную кислоту (12 М; 3,0 мл) и Pd/C (10%; 0,3 г). Смесь три раза продували водородом, нагревали до 50°C и подвергали взаимодействию в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор фильтровали через целит на фильтровальной бумаге и концентрировали. Добавляли этилацетат (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **137-c** (1,7 г).

4) Способ получения соединения по Примеру 138:

Соединение **O** (100 мг), соединение **138-c** (48 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 138** (28 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,50 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6.82 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 6.64 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.22 (dd, *J*=13,9, 3,5 Гц, 1H), 4.02 (dd, *J*=14,9, 8,8 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.99 (dq, *J*=15,2, 6,3, 5,1 Гц, 1H), 1.81 (t, *J*=8,2 Гц, 1H), 1.69 (q, *J*=6,6, 5,7 Гц, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.44 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 1.24 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 1.16 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0.58 (tq, *J*=8,9, 5,1, 4,5 Гц, 1H), 0.30 (tt, *J*=9,4, 4,8 Гц, 1H), -0.06 (dq, *J*=9,6, 4,8 Гц, 1H), -0.15 (dq, *J*=9,0, 4,7 Гц, 1H), -0.59 (dq, *J*=9,6, 4,9 Гц, 1H).

Пример 139:



1) Способ получения соединения 139-а:

СВZ-R-3-аминомасляную кислоту (5,0 г) диспергировали в дихлорметане (75 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид пиперидина (3,1 г), НАТУ (12,0 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,2 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали 1 М NaHCO₃ (50 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **139-а** (5,1 г).

2) Способ получения соединения 139-б:

Соединение **139-а** (5,1 г) диспергировали в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли боран (1 М в THF; 34 мл) при поддержании температуры на заданном уровне и смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После того как исходное вещество было полностью израсходовано, что было определено посредством ТСХ, в реакционный раствор медленно по каплям добавляли соляную кислоту (12 М; 5 мл) при 0-5°C. После добавления по каплям смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После исчерпания промежуточного соединения, которое определяли посредством ТСХ, реакционный раствор охлаждали до 20-25°C и вливали в воду (200 мл) и рН полученной смеси доводили до значения 9-10 насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь подвергали жидкостному разделению. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **139-б** (2,5 г).

3) Способ получения соединения 139-с:

Соединение **139-б** (2,5 г) диспергировали в метаноле (30 мл) и добавляли соляную кислоту (12 М; 2,5 мл) и Pd/C (10%; 0,3 г). Смесь три раза продували водородом, нагревали до 50°C и подвергали взаимодействию в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор фильтровали через целит на фильтровальной бумаге и концентрировали. Добавляли этилацетат (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **139-с** (1,5 г).

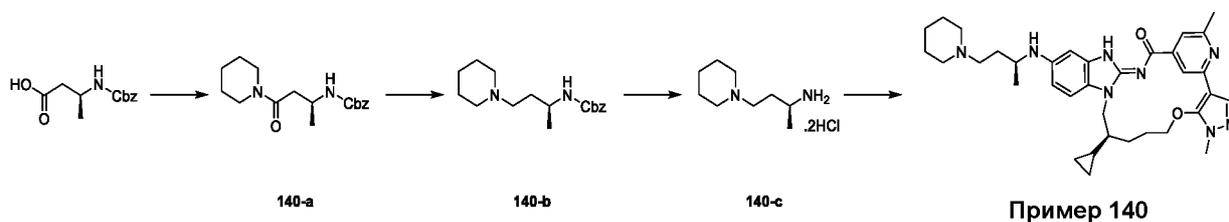
4) Способ получения соединения по Примеру 139:

Соединение **О** (100 мг), соединение **139-с** (51 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь

3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 139** (22 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 611,55 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.60-6.51 (m, 2H), 4.34 (dt, *J*=14,0, 4,6 Гц, 2H), 3.94 (tt, *J*=14,3, 6,4 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (p, *J*=6,1 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (ddd, *J*=32,5, 16,3, 9,9 Гц, 6H), 2.27 (q, *J*=7,1 Гц, 1H), 2.17 (ddd, *J*=15,7, 11,2, 6,7 Гц, 2H), 1.73 (tq, *J*=19,8, 6,9, 5,7 Гц, 4H), 1.62 (p, *J*=5,6 Гц, 4H), 1.48 (s, 2H), 1.21 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0.53 (dp, *J*=12,7, 4,5, 3,8 Гц, 1H), 0.44 (tt, *J*=9,1, 4,9 Гц, 1H), 0.14 (tt, *J*=9,3, 5,2 Гц, 1H), -0.03 (t, *J*=4,7 Гц, 1H), -0.28 (dq, *J*=10,0, 5,1 Гц, 1H).

Пример 140:



1) Способ получения соединения 140-а:

CBZ-S-3-аминомасляную кислоту (5,0 г) диспергировали в дихлорметане (75 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид пиперидина (3,1 г), HATU (12,0 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,2 г). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали 1 М NaHCO₃ (50 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **140-а** (5,3 г).

2) Способ получения соединения 140-б:

Соединение **140-а** (5,3 г) диспергировали в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли боран (1 М в THF; 35 мл) при поддержании температуры на заданном уровне и смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После того как исходное вещество было полностью израсходовано, что было определено посредством ТСХ, в реакционный раствор медленно по каплям добавляли

соляную кислоту (12 М; 5 мл) при 0-5°C. После добавления по каплям смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После исчерпания промежуточного соединения, которое определяли посредством ТСХ, реакционный раствор охлаждали до 20-25°C и вливали в воду (200 мл), рН полученной смеси доводили до значения 9-10 насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь подвергали жидкостному разделению. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **140-b** (2,8 г).

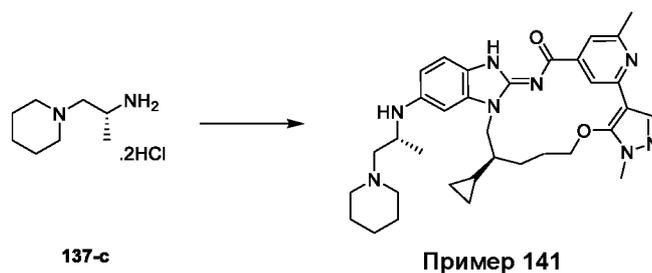
3) Способ получения соединения **140-c**:

Соединение **140-b** (2,8 г) диспергировали в метаноле (30 мл) и добавляли соляную кислоту (12 М; 2,8 мл) и Pd/C (10%; 0,3 г). Смесь три раза продували водородом, нагревали до 50°C и подвергали взаимодействию в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор фильтровали через целит на фильтровальной бумаге и концентрировали. Добавляли этилацетат (40 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **140-c** (1,7 г).

4) Способ получения соединения по Примеру 140:

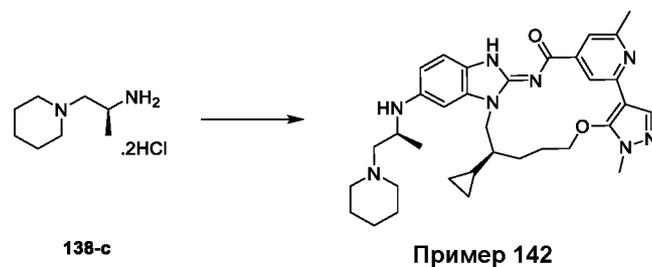
Соединение **O** (100 мг), соединение **140-c** (51 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 140** (35 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 611,53 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 12.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7.11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6.61 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 6.47 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.95 (dt, J=8,9, 5,9 Гц, 1H), 3.90 (dd, J=13,9, 7,5 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3.00 (d, J=9,0 Гц, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.27 (dt, J=13,4, 6,8 Гц, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.13 (dd, J=12,7, 5,5 Гц, 1H), 1.89 (ddd, J=13,8, 9,1, 4,1 Гц, 2H), 1.84-1.75 (m, 6H), 1.57 (s, 2H), 1.18 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0.55-0.47 (m, 1H), 0.42 (tt, J=8,9, 4,8 Гц, 1H), 0.11 (tt, J=9,1, 5,1 Гц, 1H), -0.04 (h, J=4,9 Гц, 1H), -0.32 (dq, J=9,9, 5,1 Гц, 1H).

Пример 141:

Соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, соединение **137-c** (48 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 141** (25 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,50 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.25 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (dd, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 4.29 (td, *J*=8,6, 6,2 Гц, 1H), 4.23 (dd, *J*=13,9, 3,6 Гц, 1H), 4.04 (dq, *J*=8,9, 6,7, 5,9 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.31 (m, 3H), 2.23 (p, *J*=6,6 Гц, 1H), 2.13 (tt, *J*=8,7, 4,7 Гц, 1H), 1.99 (dq, *J*=8,6, 5,5, 4,2 Гц, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.41 (s, 2H), 1.24 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 1.11 (d, *J*=6,1 Гц, 3H), 0.62 (qd, *J*=8,1, 6,4, 3,0 Гц, 1H), 0.33 (tt, *J*=9,3, 4,6 Гц, 1H), -0.04 (dt, *J*=9,4, 4,7 Гц, 1H), -0.13 (tt, *J*=9,1, 4,7 Гц, 1H), -0.57 (dq, *J*=9,8, 4,9 Гц, 1H).

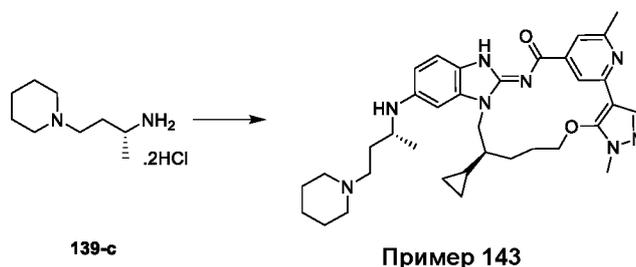
Пример 142:

Соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, соединение **138-c** (48 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь

3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 142** (18 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 597,51 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.25 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 4.29 (td, *J*=8,6, 6,1 Гц, 1H), 4.22 (dd, *J*=14,1, 3,6 Гц, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (q, *J*=1,9 Гц, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.29 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.13 (dq, *J*=9,4, 4,5 Гц, 1H), 2.00 (td, *J*=14,5, 13,7, 5,0 Гц, 1H), 1.82 (d, *J*=10,2 Гц, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.53 (s, 4H), 1.38 (dd, *J*=14,2, 7,2 Гц, 2H), 1.24 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 1.16 (d, *J*=6,3 Гц, 3H), 0.61 (dp, *J*=8,5, 4,5, 3,6 Гц, 1H), 0.31 (tt, *J*=9,4, 4,7 Гц, 1H), -0.04 (dt, *J*=9,5, 4,7 Гц, 1H), -0.12 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), -0.57 (dq, *J*=9,6, 4,9 Гц, 1H).

Пример 143:

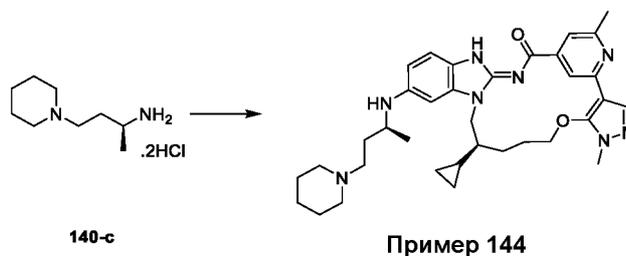


Соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, соединение **139-c** (51 мг), Pd₂(dba)₃ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 143** (27 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 611,52 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.90 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7.11 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.53 (d, *J*=9,9 Гц, 2H), 4.37 (d, *J*=14,7 Гц, 2H), 3.94 (tt, *J*=14,3, 6,4 Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (h, *J*=6,3 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (d, *J*=32,2

Гц, 4H), 2.29 (q, $J=10,4, 8,7$ Гц, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.78 (d, $J=19,1$ Гц, 4H), 1.63 (p, $J=5,7$ Гц, 4H), 1.52-1.45 (m, 3H), 1.21 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0.56-0.49 (m, 1H), 0.45 (tt, $J=9,1, 4,9$ Гц, 1H), 0.16 (tt, $J=9,1, 4,9$ Гц, 1H), 0.07-0.01 (m, 1H), -0.28 (dq, $J=10,0, 5,1$ Гц, 1H).

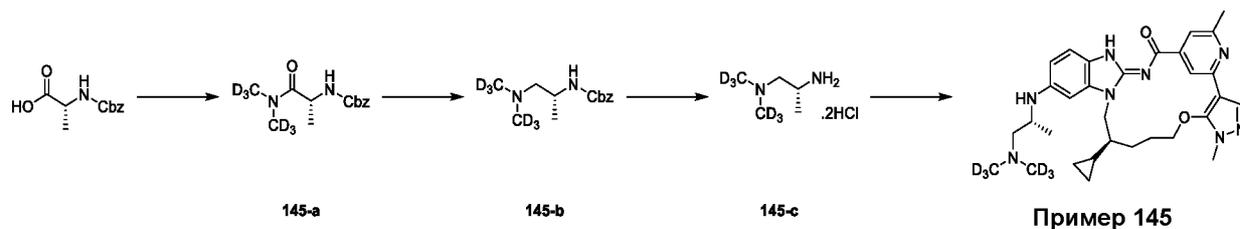
Пример 144:



Соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, соединение **140-c** (51 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (28 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (3 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 144** (23 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 611,52 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.92 (s, 1H), 8.39 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.53 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 4.35 (tt, $J=13,2, 4,6$ Гц, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.92 (dd, $J=13,9, 7,4$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (h, $J=6,3$ Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.50 (s, 2H), 2.29 (q, $J=10,4, 8,7$ Гц, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.66 (p, $J=5,7$ Гц, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.25 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0.59-0.52 (m, 1H), 0.45 (tt, $J=9,4, 4,8$ Гц, 1H), 0.17 (tt, $J=9,1, 4,9$ Гц, 1H), 0.04-0.00 (m, 1H), -0.26 (dq, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H).

Пример 145:



(1) Способ получения соединения 145-а:

Соединение *N*-бензилоксикарбонил-*D*-аланин (3,82 г) диспергировали в дихлорметане (50 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид диметил-*db*-амина (1,65 г), TBTU (6,05 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,5 мл) при 0-5°C. После добавления смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали раствором гидроксида натрия (1 М; 100 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **145-a** (3,95 г).

2) Способ получения соединения **145-b**:

Соединение **145-a** (3,95 г) диспергировали в тетрагидрофуране (20 мл) и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли боран (1 М в THF; 46 мл) при поддержании температуры на заданном уровне и смесь подвергали взаимодействию при 0-5°C в течение 2 часов. После того как исходное вещество было полностью израсходовано, что было определено посредством ТСХ, в реакционный раствор медленно по каплям добавляли соляную кислоту (12 М; 3,0 мл) при 0-5°C. После добавления по каплям смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. После исчерпания промежуточного соединения, которое определяли посредством ТСХ, реакционный раствор охлаждали до 20-25°C и вливали в воду (50 мл), pH полученной смеси доводили до значения 9-10 насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь подвергали жидкостному разделению. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали посредством роторного выпаривания досуха и подвергали колоночной хроматографии с получением соединения **145-b** (1,65 г).

3) Способ получения соединения **145-c**:

Соединение **145-b** (1,65 г) диспергировали в метаноле (40 мл) и добавляли соляную кислоту (12 М; 4,2 мл) и Pd/C (10%; 0,15 г). Смесь три раза продували водородом, нагревали до 50°C и подвергали взаимодействию в течение 5 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор фильтровали через целит на фильтровальной бумаге. Фильтрат концентрировали посредством роторного выпаривания досуха с получением соединения **145-c** (0,86 г) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

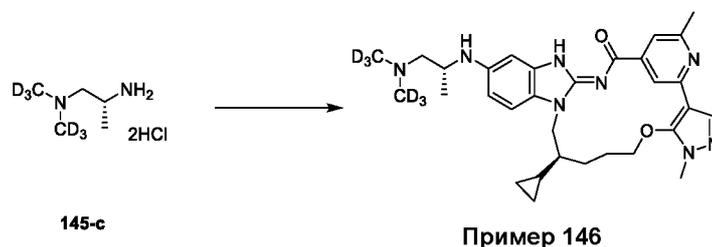
4) Способ получения соединения по Примеру 145:

Соединение **145-c** (68 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 5 минут. Затем добавляли соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, Pd₂(dba)₃ (26 мг) и

2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (30 мг) и смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 145** (22 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 563,55 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.29 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (dd, *J*=8,6, 2,0 Гц, 1H), 4.30 (td, *J*=8,6, 6,1 Гц, 1H), 4.24 (dd, *J*=14,0, 3,5 Гц, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.22 (dt, *J*=13,0, 7,1 Гц, 1H), 2.14 (ddd, *J*=14,2, 8,7, 4,4 Гц, 1H), 2.00 (ddd, *J*=14,4, 8,2, 4,1 Гц, 2H), 1.84 (q, *J*=11,9, 7,7 Гц, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 1.10 (d, *J*=6,2 Гц, 3H), 0.63 (qd, *J*=8,8, 4,0 Гц, 1H), 0.33 (dp, *J*=9,7, 4,6 Гц, 1H), -0.04 (dt, *J*=9,7, 4,7 Гц, 1H), -0.16 (tt, *J*=9,4, 4,7 Гц, 1H), -0.60 (dq, *J*=9,5, 4,9 Гц, 1H).

Пример 146:

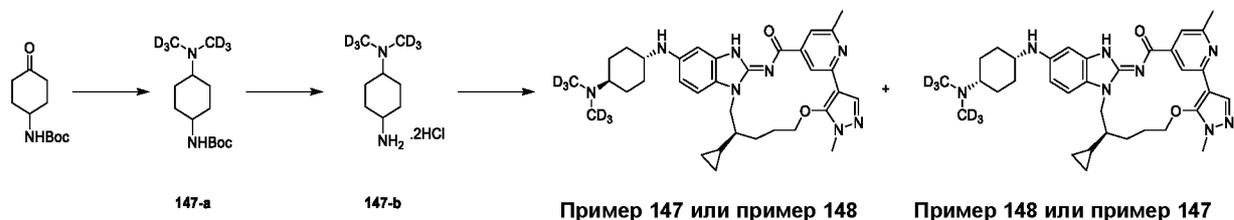


Соединение **145-c** (102 мг) и *трет*-бутилат калия (189 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 5 минут. Затем добавляли соединение **О** (100 мг), Pd₂(dba)₃ (26 мг) и 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (30 мг) и смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию на масляной бане при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 146** (28 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 563,48 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=22,0 Гц, 1H), 7.39 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 4.40-4.31 (m,

1H), 4.28 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 4.08 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.22 (d, $J=35,8$ Гц, 2H), 2.05 (d, $J=16,1$ Гц, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.40 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 1.20 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 0.64 (qd, $J=8,8, 4,0$ Гц, 1H), 0.36 (dp, $J=9,7, 4,6$ Гц, 1H), -0.01 (dt, $J=9,7, 4,7$ Гц, 1H), -0.09 (tt, $J=9,4, 4,7$ Гц, 1H), -0.52 (dq, $J=9,5, 4,9$ Гц, 1H).

Пример 147/148:



1) Способ получения соединения 147-а:

4-*N*-Boc-Аминоциклогексанон (1,0 г) диспергировали в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) и последовательно добавляли гидрохлорид диметил- d_6 -амина (1,02 г) и триэтиламин (1,12 г) при 20-25°C с последующим добавлением цианоборогидрида натрия (750 мг) через 30 минут. После добавления смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, в реакционный раствор добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **147-а** (1,2 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Получение соединения 147-б:

Соединение **147-а** (1,2 г) диспергировали в этилацетате (10 мл) и медленно по каплям добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (2 М; 25 мл) при 20-25°C. После добавления смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали. Добавляли этилацетат (20 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением соединения **147-б** (0,9 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

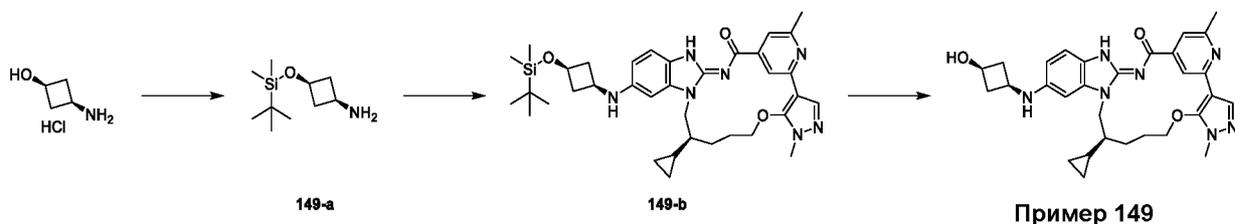
3) Способ получения соединений по Примерам 147 и 148:

Соединение **О** (200 мг), соединение **147-б** (100 мг), $Pd_2(dba)_3$ (53 мг), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (48 мг) и *трет*-бутилат калия (250 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения

взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха и подвергали препаративной хроматографии (условия проведения жидкофазной хроматографии: колонка: Novasep C18 250 ×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: 0,05% муравьиная кислота-вода, С: ацетонитрил, градиент: 10% С-30% С (0-60 мин); скорость потока: 50 мл/мин; длина волны: 254 нм) с получением соединения по **Примеру 147** (22 мг; время удерживания: 38,5 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 602,62 $[M+H]^+$, и соединения по **Примеру 148** (25 мг; время удерживания: 47,5 мин), ИЭР-МС: m/z составляет 602,63 $[M+H]^+$.

Соединение по **Примеру 147**: 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.64 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4.35 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.08 (d, $J=9,7$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.15 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 2.06 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 2.01 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.75 (h, $J=6,8$ Гц, 1H), 1.48 (q, $J=12,4$ Гц, 2H), 1.26 (dd, $J=22,7, 11,6$ Гц, 2H), 0.69-0.60 (m, 1H), 0.37 (tt, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), 0.00 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H), -0.09 (dp, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H), -0.52 (dq, $J=9,8, 4,8$ Гц, 1H). Соединение по **Примеру 148**: 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6.71 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 4.35 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.08 (td, $J=8,8, 8,3, 4,5$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 2.27 (dt, $J=12,8, 6,5$ Гц, 1H), 2.19 (dq, $J=13,3, 6,6, 5,7$ Гц, 1H), 2.05 (dd, $J=11,5, 6,6$ Гц, 1H), 1.90-1.83 (m, 3H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.65 (tt, $J=12,2, 5,3$ Гц, 4H), 0.64 (qt, $J=8,8, 5,0$ Гц, 1H), 0.37 (dp, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), 0.01 (dt, $J=9,6, 5,0$ Гц, 1H), -0.08 (dp, $J=9,5, 4,7$ Гц, 1H), -0.51 (dt, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

Пример 149:



1) Способ получения соединения 149-а:

Гидрохлорид *цис*-3-аминоциклобутанола (200 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли имидазол (320 мг) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (320 мг) при 20-25°C. После добавления реакцию смесь подвергали взаимодействию

при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали 1 М водным раствором бикарбоната натрия (5 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **149-a** (220 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Способ получения соединения **149-b**:

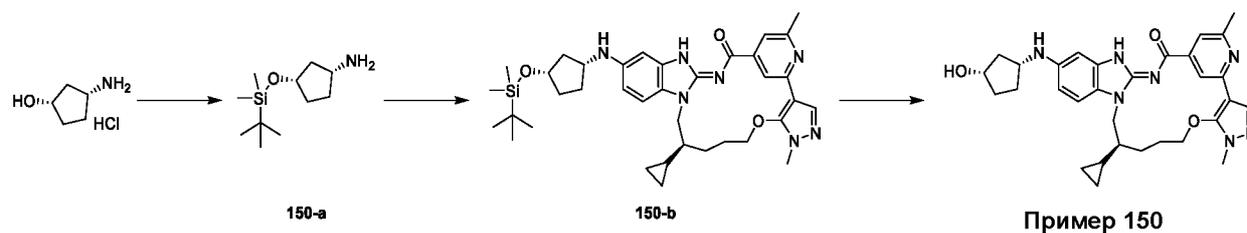
Соединение **O-2** (100 мг) по Примеру 8, соединение **149-a** (53 мг), Pd₂(dba)₃ (26 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (26 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **149-b** (80 мг).

3) Способ получения соединения по Примеру 149:

Соединение **149-b** (80 мг) диспергировали в растворе фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1 М; 5 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 149** (10 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 542,43 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7.58 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7.32 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.61 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.08 (d, *J*=5,7 Гц, 2H), 3.81 (d, *J*=9,8 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.01 (p, *J*=6,6 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (ddd, *J*=13,0, 7,5, 5,7 Гц, 3H), 2.20 (dq, *J*=8,8, 4,3, 3,4 Гц, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.84 (q, *J*=8,0, 7,6 Гц, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.64 (dq, *J*=17,8, 8,2, 6,6 Гц, 1H), 0.37 (tt, *J*=9,3, 4,5 Гц, 1H), 0.00 (dq, *J*=9,8, 5,0 Гц, 1H), -0.07 (dq, *J*=9,1, 4,4 Гц, 1H), -0.50 (dt, *J*=9,8, 4,8 Гц, 1H).

Пример 150:



1) Способ получения соединения 150-а:

Гидрохлорид (1*S*,3*R*)-3-аминоциклопентанола (180 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли имидазол (300 мг) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (300 мг) при 20-25°C. После добавления реакционную смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали 1 М водным раствором бикарбоната натрия (5 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **150-а** (200 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Способ получения соединения 150-б:

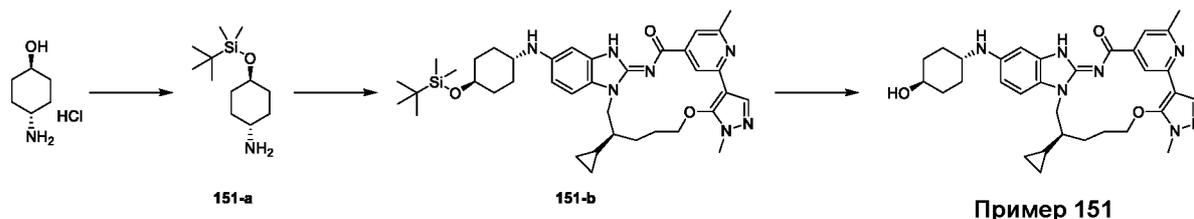
Соединение **О** (100 мг), соединение **150-а** (53 мг), Pd₂(dba)₃ (26 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (26 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **150-б** (90 мг).

3) Способ получения соединения по Примеру 150:

Соединение **150-б** (90 мг) диспергировали в растворе фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1 М; 5 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 150** (10 мг). ИЭР-МС: *m/z* составляет 556,41 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.34 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4.27 (d, *J*=13,6 Гц, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.29 (ddd, *J*=24,9, 15,6, 6,9 Гц, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 1.45 (dd, *J*=12,5, 6,0 Гц, 1H), 0.64 (s, 1H), 0.36 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 0.03--0.03 (m, 1H), -0.09 (s, 1H), -0.49--0.57 (m, 1H).

Пример 151:



1) Способ получения соединения **151-a**:

Гидрохлорид *транс*-4-аминоциклогексанола (180 мг) диспергировали в дихлорметане (5 мл) и последовательно добавляли имидазол (260 мг) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (260 мг) при 20-25°C. После добавления реакционную смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 16 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор промывали 1 М водным раствором бикарбоната натрия (5 мл×2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **151-a** (208 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

2) Способ получения соединения **151-b**:

Соединение **O** (100 мг), соединение **151-a** (53 мг), Pd₂(dba)₃ (26 мг), 2-(дициклогексилфосфин)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-11'-бифенил (26 мг) и *трет*-бутилат калия (126 мг) диспергировали в *трет*-амиловом спирте (5 мл). Смесь 3 раза продували азотом и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия 1 М водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли в реакционный раствор и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха с получением соединения **151-b** (80 мг).

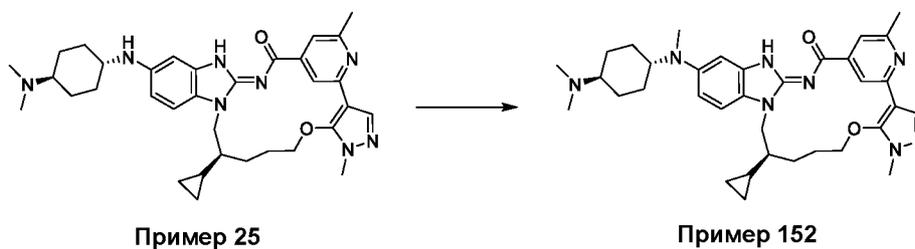
3) Способ получения соединения по Примеру 151:

Соединение **151-b** (80 мг) диспергировали в растворе фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1 М; 5 мл). Смесь подвергали взаимодействию при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия, которое контролировали посредством ТСХ, реакционный раствор концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 151** (15 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 570,45 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 11.98 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6.78 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 6.60 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.94 (dq, J=13,9, 7,4, 6,2 Гц, 2H), 3.77

(s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.83 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 0.51 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 0.44 (dq, $J=8,9, 4,5, 4,1$ Гц, 1H), 0.17-0.09 (m, 1H), -0.01 (q, $J=4,8$ Гц, 1H), -0.41 (dd, $J=9,8, 5,3$ Гц, 1H).

Пример 152:



Соединение по **Примеру 25** (100 мг) диспергировали в метаноле (3 мл) и уксусной кислоте (0,3 мл) и добавляли полиоксиметилен (20 мг) при 20-25°C. Через 1 час добавляли цианоборогидрид натрия (32 мг) и после добавления смесь подвергали взаимодействию при 20-25°C в течение 12 часов. После завершения взаимодействия, которое определяли посредством ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали досуха и очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения по **Примеру 152** (50 мг). ИЭР-МС: m/z составляет 611,53 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6.89 (dd, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.29 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (ddt, $J=11,5, 8,0, 3,6$ Гц, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (q, $J=2,0$ Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.19 (td, $J=9,7, 4,7$ Гц, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.63 (q, $J=12,3$ Гц, 2H), 1.52 (qd, $J=11,9, 3,1$ Гц, 2H), 0.64 (tt, $J=8,5, 3,5$ Гц, 1H), 0.35 (tt, $J=9,2, 4,7$ Гц, 1H), -0.00 (dq, $J=9,7, 4,9$ Гц, 1H), -0.12 (dq, $J=8,9, 4,6$ Гц, 1H), -0.55 (dq, $J=9,6, 4,9$ Гц, 1H).

Экспериментальный пример 1: *in vitro* активность в отношении киназы

1.1. Скрининг на ингибирующую активность в отношении киназы EGFR (дикий тип)

Исходный раствор EGFR (дикий тип, Carma) с концентрацией 50 нг/мкл разбавляли киназным буфером (50 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), 10 мМ MgCl_2 , 2 мМ DTT (дителиотреитол), 1 мМ EGTA (этиленгликольтетрауксусная кислота), 0,01% Tween 20 (полисорбат-20)) и в каждую лунку добавляли 6 мкл $1,67\times$ рабочего раствора с концентрацией 0,005 нг/мкл (конечная концентрация: 0,003 нг/мкл). Различные соединения, растворенные в DMSO, добавляли в лунки с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, получая конечные концентрации соединений от 100 нМ до 0,0244 нМ (4-кратный градиент для 7 концентраций суммарно), и

были предусмотрены лунки с пустой контрольной пробой (без фермента) и лунки с отрицательным контролем (с ферментом плюс носитель DMSO), лунки в двух повторностях для каждой концентрации. После взаимодействия фермента с соединением или носителем в течение 30 минут $5\times$ АТФ (аденозинтрифосфорная кислота) с концентрацией 25 мкМ (конечная концентрация: 5 мкМ, Sigma), приготовленную с помощью киназного буфера, смешивали с $5\times$ субстратом с концентрацией 0,5 мкМ (конечная концентрация: 0,1 мкМ, ULight-poly GT, PerkinElmer) в соотношении 1:1 (об.:об.), и смесь добавляли в каждую лунку по 4 мкл/лунка. После герметизации с помощью пленки планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем в каждую лунку добавляли 5 мкл $4\times$ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) в концентрации 40 мМ (конечная концентрация: 10 мМ). После инкубирования планшета в течение 5 минут при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 5 мкл $4\times$ реагента для детекции с концентрацией 8 нМ (конечная концентрация: 2 нМ, Eu-антифосфотирозинное антитело (меченое европием), PerkinElmer). После инкубирования при комнатной температуре в течение 1 часа планшет считывали с помощью многорежимного микропланшетного ридера Envision, PerkinElmer (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания: 665 нм), и IC_{50} рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

1.2. Скрининг на ингибирующую активность в отношении киназы EGFR (L858R/T790M)

Исходный раствор EGFR (L858R/T790M, Carna) с концентрацией 50 нг/мкл разбавляли киназным буфером (50 мМ HEPES, 10 мМ $MgCl_2$, 2 мМ DTT, 1 мМ EGTA, 0,01% Tween 20) и в каждую лунку добавляли 6 мкл $1,67\times$ рабочего раствора с концентрацией 0,004175 нг/мкл (конечная концентрация: 0,0025 нг/мкл). Различные соединения, растворенные в DMSO, добавляли в лунки с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, получая конечные концентрации соединений от 10 нМ до 0,0024 нМ (4-кратный градиент, 7 концентраций суммарно), и были предусмотрены лунки с пустой контрольной пробой (без фермента) и лунки с отрицательным контролем (с ферментом плюс носитель DMSO), лунки в двух повторностях для каждой концентрации. После взаимодействия фермента с соединением или носителем в течение 30 минут $5\times$ АТФ с концентрацией 25 мкМ (конечная концентрация: 5 мкМ, Sigma), приготовленную с помощью киназного буфера, смешивали с $5\times$ субстратом с концентрацией 0,5 мкМ (конечная концентрация: 0,1 мкМ, ULight-poly GT, PerkinElmer) в соотношении 1:1 (об.:об.), и смесь добавляли в каждую лунку по 4 мкл/лунка. После герметизации с помощью пленки планшет инкубировали при комнатной температуре

в течение 2 часов, а затем в каждую лунку добавляли 5 мкл 4× EDTA в концентрации 40 мМ (конечная концентрация: 10 мМ). После инкубирования планшета в течение 5 минут при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 5 мкл 4× реагента для детекции с концентрацией 8 нМ (конечная концентрация: 2 нМ, Eu-антифосфотириозинное антитело, PerkinElmer). После инкубирования при комнатной температуре в течение 1 часа планшет считывали с помощью многорежимного микропланшетного ридера Envision, PerkinElmer (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания: 665 нм), и IC₅₀ рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

1.3. Скрининг на ингибирующую активность в отношении киназы EGFR (d746-750 (d19)/T790M)

Исходный раствор EGFR (d746-750/T790M, Carma) с концентрацией 50 нг/мкл разбавляли киназным буфером (50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 1 мМ EGTA, 0,01% Tween 20) и в каждую лунку добавляли 6 мкл 1,67× рабочего раствора с концентрацией 0,005 нг/мкл (конечная концентрация: 0,003 нг/мкл). Различные соединения, растворенные в DMSO, добавляли в лунки с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, получая конечные концентрации соединений от 10 нМ до 0,0024 нМ (4-кратный градиент для 7 концентраций суммарно), и были предусмотрены лунки с пустой контрольной пробой (без фермента) и лунки с отрицательным контролем (с ферментом плюс носитель DMSO), лунки в двух повторностях для каждой концентрации. После взаимодействия фермента с соединением или носителем в течение 30 минут 5× АТФ с концентрацией 25 мкМ (конечная концентрация: 5 мкМ, Sigma), приготовленную с помощью киназного буфера, смешивали с 5× субстратом с концентрацией 0,5 мкМ (конечная концентрация: 0,1 мкМ, ULight-poly GT, PerkinElmer) в соотношении 1:1 (об.:об.), и смесь добавляли в каждую лунку по 4 мкл/лунка. После герметизации с помощью пленки планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем в каждую лунку добавляли 5 мкл 4× EDTA в концентрации 40 мМ (конечная концентрация: 10 мМ). После инкубирования планшета в течение 5 минут при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 5 мкл 4× реагента для детекции с концентрацией 8 нМ (конечная концентрация: 2 нМ, Eu-антифосфотириозинное антитело, PerkinElmer). После инкубирования при комнатной температуре в течение 1 часа планшет считывали с помощью многорежимного микропланшетного ридера Envision, PerkinElmer (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания: 665 нм), и IC₅₀ рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

1.4. Скрининг на ингибирующую активность в отношении киназы EGFR (L858R/T790M/C797S)

Исходный раствор EGFR (L858R/T790M/C797S, BPS) с концентрацией 50 нг/мкл разбавляли киназным буфером (50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 1 мМ EGTA, 0,01% Tween 20) и в каждую лунку добавляли 6 мкл 1,67× рабочего раствора с концентрацией 0,00167 нг/мкл (конечная концентрация: 0,001 нг/мкл). Различные соединения, растворенные в DMSO, добавляли в лунки с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, получая конечные концентрации соединений от 10 нМ до 0,0024 нМ (4-кратный градиент, 7 концентраций суммарно), и были предусмотрены лунки с пустой контрольной пробой (без фермента) и лунки с отрицательным контролем (с ферментом плюс носитель DMSO), лунки в двух повторностях для каждой концентрации. После взаимодействия фермента с соединением или носителем в течение 30 минут 5× АТФ с концентрацией 25 мкМ (конечная концентрация: 5 мкМ, Sigma), приготовленную с помощью киназного буфера, смешивали с 5× субстратом с концентрацией 0,5 мкМ (конечная концентрация: 0,1 мкМ, ULight-poly GT, PerkinElmer) в соотношении 1:1 (об.:об.), и смесь добавляли в каждую лунку по 4 мкл/лунка. После герметизации с помощью пленки планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем в каждую лунку добавляли 5 мкл 4× EDTA в концентрации 40 мМ (конечная концентрация: 10 мМ). После инкубирования планшета в течение 5 минут при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 5 мкл 4× реагента для детекции с концентрацией 8 нМ (конечная концентрация: 2 нМ, Eu-антифосфотирозинное антитело, PerkinElmer). После инкубирования при комнатной температуре в течение 1 часа планшет считывали с помощью многорежимного микропланшетного ридера Envision, PerkinElmer (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания: 665 нм), и IC₅₀ рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

1.5. Скрининг на ингибирующую активность в отношении киназы EGFR (d746-750/T790M/C797S)

Исходный раствор EGFR (d746-750/T790M/C797S, BPS) с концентрацией 50 нг/мкл разбавляли киназным буфером (50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 1 мМ EGTA, 0,01% Tween 20) и в каждую лунку добавляли 6 мкл 1,67× рабочего раствора с концентрацией 0,05 нг/мкл (конечная концентрация: 0,03 нг/мкл). Различные соединения, растворенные в DMSO, добавляли в лунки с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, получая конечные концентрации соединений от 10 нМ до 0,0024 нМ (4-кратный градиент для 7 концентраций суммарно), и были предусмотрены лунки с пустой контрольной пробой (без фермента) и лунки с отрицательным контролем (с ферментом плюс носитель DMSO), лунки

в двух повторностях для каждой концентрации. После взаимодействия фермента с соединением или носителем в течение 30 минут $5\times$ АТФ с концентрацией 25 мкМ (конечная концентрация: 5 мкМ, Sigma), приготовленную с помощью киназного буфера, смешивали с $5\times$ субстратом с концентрацией 0,5 мкМ (конечная концентрация: 0,1 мкМ, ULight-poly GT, PerkinElmer) в соотношении 1:1 (об.:об.), и смесь добавляли в каждую лунку по 4 мкл/лунка. После герметизации с помощью пленки планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем в каждую лунку добавляли 5 мкл $4\times$ EDTA в концентрации 40 мМ (конечная концентрация: 10 мМ). После инкубирования планшета в течение 5 минут при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 5 мкл $4\times$ реагента для детекции с концентрацией 8 нМ (конечная концентрация: 2 нМ, Eu-антифосфотириозинное антитело, PerkinElmer). После инкубирования при комнатной температуре в течение 1 часа планшет считывали с помощью многорежимного микропланшетного ридера Envision, PerkinElmer (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания: 665 нм), и IC_{50} рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации. Результаты показаны в Таблице 1.

1.6. Скрининг на ингибирующую активность в отношении киназ EGFR (L858R) и EGFR (d19)

Исходный раствор EGFR (L858R, BPS) или EGFR (d19, BPS) с концентрацией 50 нг/мкл разбавляли киназным буфером (50 мМ HEPES, 10 мМ $MgCl_2$, 2 мМ DTT, 1 мМ EGTA, 0,01% Tween 20) и в каждую лунку добавляли 6 мкл $1,67\times$ рабочего раствора с концентрацией 0,05 нг/мкл (конечная концентрация: 0,03 нг/мкл). Различные соединения, растворенные в DMSO, добавляли в лунки с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, получая конечные концентрации соединений от 10 нМ до 0,0024 нМ (4-кратный градиент для 7 концентраций суммарно), и были предусмотрены лунки с пустой контрольной пробой (без фермента) и лунки с отрицательным контролем (с ферментом плюс носитель DMSO), лунки в двух повторностях для каждой концентрации. После взаимодействия фермента с соединением или носителем в течение 30 минут $5\times$ АТФ с концентрацией 25 мкМ (конечная концентрация: 5 мкМ, Sigma), приготовленную с помощью киназного буфера, смешивали с $5\times$ субстратом с концентрацией 0,5 мкМ (конечная концентрация: 0,1 мкМ, ULight-poly GT, PerkinElmer) в соотношении 1:1 (об.:об.), и смесь добавляли в каждую лунку по 4 мкл/лунка. После герметизации с помощью пленки планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем в каждую лунку добавляли 5 мкл $4\times$ EDTA в концентрации 40 мМ (конечная концентрация: 10 мМ). После инкубирования планшета в течение 5 минут при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 5 мкл $4\times$ реагента для

детекции с концентрацией 8 нМ (конечная концентрация: 2 нМ, Eu-антифосфотириозинное антитело, PerkinElmer). После инкубирования при комнатной температуре в течение 1 часа планшет считывали с помощью многорежимного микропланшетного ридера Envision, PerkinElmer (длина волны возбуждения: 320 нм, длина волны испускания: 665 нм), и IC_{50} рассчитывали с помощью четырехпараметрической аппроксимации.

Таблица 1. Результаты активности в отношении киназы *in vitro*

№ соединения	EGFR(дикий тип) (IC_{50} , нМ)	EGFR(L858R/T790M) (IC_{50} , нМ)	EGFR(d19/T790M) (IC_{50} , нМ)	EGFR(L858R/T790M/C797S) (IC_{50} , нМ)	EGFR(d19/T790M/C797S) (IC_{50} , нМ)
Пример 1	0,933	0,022	0,011	0,018	0,022
Пример 3	0,864	0,027	0,014	0,022	0,028
Пример 4	2,8	0,068	0,037	0,081	0,062
Пример 5	3,1	0,091	0,05	0,076	0,074
Пример 8	2,5	0,029	0,016	0,031	0,020
Пример 9	0,56	0,45	0,28	0,50	0,45
Пример 10	0,12	0,020	0,014	0,019	0,023
Пример 11	1,9	0,044	0,025	0,055	0,024
Пример 12	2,6	0,19	0,15	0,20	0,17
Пример 13	2,0	0,088	0,058	0,095	0,11
Пример 14	4,0	0,11	0,068	0,10	0,10
Пример 15	0,59	0,027	0,019	0,026	0,019
Пример 16	3,4	0,12	0,060	0,12	0,063
Пример 17	0,7	0,011	0,012	0,0079	0,014
Пример 18	1,7	0,040	0,020	0,051	0,042
Пример 19	1,8	0,028	0,015	0,035	0,028
Пример 20	0,20	0,016	0,012	0,020	0,020
Пример 21	2,4	0,060	0,032	0,075	0,059
Пример 22	2,0	0,040	0,018	0,052	0,030
Пример 23	2,2	0,029	0,014	0,020	0,019
Пример 24	1,1	0,031	0,016	0,020	0,021
Пример 25	0,049	0,021	0,011	0,014	0,014
Пример 26	0,24	0,025	0,011	0,017	0,017
Пример 27	0,78	0,030	0,019	0,033	0,027
Пример 28	0,45	0,011	0,0072	0,011	0,011
Пример 29	1,4	0,019	0,0089	0,021	0,015
Пример 30	2,8	0,13	0,030	0,12	0,046
Пример 31	2,2	0,038	0,018	0,042	0,031
Пример 32	0,34	0,018	0,010	0,029	0,013
Пример 33	0,47	0,015	0,0098	0,012	0,015

Пример 34	0,40	0,028	0,014	0,028	0,016
Пример 35	0,55	0,030	0,020	0,035	0,023
Пример 36	1,5	0,033	0,015	0,035	0,022
Пример 37	1,4	0,027	0,013	0,037	0,022
Пример 38	2,1	0,066	0,014	0,062	0,026
Пример 39	0,61	0,040	0,012	0,027	0,024
Пример 40	1,6	0,027	0,014	0,030	0,021
Пример 41	1,1	0,018	0,0089	0,021	0,016
Пример 42	0,68	0,013	0,0076	0,011	0,012
Пример 43	1,2	0,026	0,015	0,039	0,026
Пример 44	0,36	0,010	0,0081	0,0073	0,012
Пример 45	0,95	0,020	0,013	0,024	0,018
Пример 46	1,6	0,017	0,013	0,021	0,020
Пример 47	0,55	0,023	0,017	0,028	0,027
Пример 48	0,51	0,023	0,017	0,028	0,027
Пример 49	2,2	0,048	0,030	0,051	0,039
Пример 50	1,3	0,054	0,038	0,066	0,053
Пример 51	1,8	0,017	0,013	0,021	0,020
Пример 52	0,57	0,026	0,021	0,035	0,028
Пример 53	0,72	0,011	0,0098	0,014	0,013
Пример 54	0,39	0,017	0,013	0,025	0,021
Пример 55	0,50	0,017	0,014	0,022	0,020
Пример 56	0,64	0,016	0,014	0,022	0,021
Пример 57	0,64	0,011	0,0092	0,015	0,016
Пример 58	0,51	0,012	0,0094	0,015	0,015
Пример 59	5,9	0,081	0,040	0,085	0,074
Пример 60	8,0	0,090	0,039	0,081	0,070
Пример 61	>10	0,51	0,047	0,28	0,056
Пример 62	0,77	0,031	0,013	0,016	0,022
Пример 63	0,33	0,009	0,008	0,0082	0,013
Пример 67		0,14		0,49	0,083
Пример 70	0,99	0,015	0,013	0,029	0,040
Пример 72	0,93	0,038	0,011	0,021	0,013
Пример 79	6,2	0,0070	0,028	0,123	0,153
Пример 80	0,56	0,031	0,010	0,019	0,035
Пример 81	0,68	0,044	0,011	0,027	0,037
Пример 82	0,58	0,020	0,0085	0,014	0,020
Пример 83	0,79	0,040	0,013	0,023	0,017
Пример 84	1,2	0,10	0,018	0,043	0,042
Пример 87	13	0,042	0,058	0,226	0,318
Пример 88	6,0	0,010	0,044	0,177	0,181

Пример 89		0,80	0,51	0,60	0,36
Пример 93		0,61	0,11	0,5	
Пример 94			0,75		
Пример 98		0,26	0,087	0,28	
Пример 99		0,21	0,091	0,21	
Пример 100		0,23	0,092	0,24	
Пример 111		0,26			0,073
Пример 112		0,14		0,12	0,063
Пример 113		0,15		0,12	0,066
Пример 117		0,77	0,12	0,45	
Пример 123		0,16		0,10	0,10
Пример 124		0,22		0,16	0,12
Пример 125		0,17		0,094	0,080
Пример 126		0,12		0,076	0,073
Пример 127		0,41	0,12	0,35	
Пример 128		0,63	0,13	0,46	
Пример 129		0,30		0,39	0,065
Пример 130		0,30		0,36	0,056
Пример 131		0,094		0,078	0,080
Пример 132		0,082		0,063	0,066
Пример 133		0,49		0,66	0,097
Пример 134		0,55		0,48	0,069
Пример 135		0,32		0,43	0,062
Пример 136		0,71	0,15	0,34	
Пример 137		0,13		0,52	0,085
Пример 138		0,13		0,35	0,087
Пример 139		0,087		0,21	0,076
Пример 140		0,11		0,30	0,077
Пример 141		0,084		0,24	0,072
Пример 142		0,14		0,35	0,079
Пример 143		0,11		0,40	0,079
Пример 144		0,080		0,17	0,068
Пример 146		0,52		0,75	0,074
Пример 147		0,081		0,12	0,076
Пример 148		0,090		0,22	0,079
Пример 151		0,23		0,25	0,12

Экспериментальный пример 2: активность ингибирования пролиферации клеток

2.1. Ингибирующее действие соединений на пролиферацию клеток BAF3-EGFR (del19/T790M)

Брали колбу с клетками BAF3-EGFR (del19/T790M), находящимися в фазе логарифмической роста и хороших условиях, клетки собирали и добавляли в пробирку для центрифугирования. Отбирали 20 мкл клеток, подсчитывали, отмеряли пипеткой необходимое количество клеток (мл) и центрифугировали при 1200 об/мин в течение 3 мин. Надосадочную жидкость удаляли, а соответствующее количество среды для культивирования в чашках Петри (среда RPMI плюс 10% FBS (фетальная бычья сыворотка)) добавляли для доведения плотности клеток до $1,0 \times 10^5$ клеток/мл. Клетки высевали в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл/лунка с помощью многоканальной пипетки и культивировали в инкубаторе для клеточных культур при 37°C, 5% CO₂ и насыщенной влажности. После инкубирования в течение ночи вносили соединения с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, для каждой концентрации были предусмотрены лунки в двух повторностях, и клетки без добавления соединений использовали в качестве отрицательного контроля. Через 72 часа добавляли ССК-8 (набор для подсчета клеток) в количестве 10 мкл/лунка для инкубирования в течение 2 часов, затем измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью планшетного ридера Envision и рассчитывали степень ингибирования.

2.2. Ингибирующее действие соединений на пролиферацию клеток BAF3-EGFR (L858R/T790M/C797S)

Брали колбу с клетками EGFR (L858R/T790M/C797S), находящимися в фазе логарифмической роста и хороших условиях, клетки собирали и добавляли в пробирку для центрифугирования. Отбирали 20 мкл клеток, подсчитывали, отмеряли пипеткой необходимое количество клеток (мл) и центрифугировали при 1200 об/мин в течение 3 мин. Надосадочную жидкость удаляли, а соответствующее количество среды для культивирования в чашках Петри (среда RPMI плюс 10% FBS) добавляли для доведения плотности клеток до $1,5 \times 10^5$ клеток/мл. Клетки высевали в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл/лунка с помощью многоканальной пипетки и культивировали в инкубаторе для клеточных культур при 37°C, 5% CO₂ и насыщенной влажности. После инкубирования в течение ночи вносили соединения с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, для каждой концентрации были предусмотрены лунки в двух повторностях, и клетки без добавления соединений использовали в качестве отрицательного контроля. Через 72 часа добавляли ССК-8 в количестве 10 мкл/лунка для инкубирования в течение 2 часов,

затем измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью планшетного ридера Envision и рассчитывали степень ингибирования.

2.3. Ингибирующее действие соединений на пролиферацию клеток BAF3-EGFR (del19/T790M/C797S)

Брали колбу с клетками BAF3-EGFR (del19/T790M/C797S), находящимися в фазе логарифмической роста и хороших условиях, клетки собирали и добавляли в пробирку для центрифугирования. Отбирали 20 мкл клеток, подсчитывали, отмеряли пипеткой необходимое количество клеток (мл) и центрифугировали при 1200 об/мин в течение 3 мин. Надосадочную жидкость удаляли, а соответствующее количество среды для культивирования в чашках Петри (среда RPMI плюс 10% FBS) добавляли для доведения плотности клеток до $1,0 \times 10^5$ клеток/мл. Клетки высевали в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл/лунка с помощью многоканальной пипетки и культивировали в инкубаторе для клеточных культур при 37°C, 5% CO₂ и насыщенной влажности. После инкубирования в течение ночи вносили соединения с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, для каждой концентрации были предусмотрены лунки в двух повторностях, и клетки без добавления соединений использовали в качестве отрицательного контроля. Через 72 часа добавляли ССК-8 в количестве 10 мкл/лунка для инкубирования в течение 2 часов, затем измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью планшетного ридера Envision и рассчитывали степень ингибирования.

2.4. Ингибирующее действие соединений на пролиферацию клеток PC-9-EGFR (Del19 T790M C797S)

Брали клетки PC-9 EGFR-Del19-T790M-C797S, находящиеся в фазе логарифмической роста и хороших условиях, промывали PBS (фосфатно-солевой буферный раствор), гидролизовали панкреатином, останавливали гидролиз с помощью полной культуральной среды, клетки собирали и добавляли в пробирку для центрифугирования, доводили до плотности клеток 2×10^4 клеток/мл и высевали в 96-луночный планшет (100 мкл/лунка). В то же время вносили соединения с помощью нанолитрового пипеточного дозатора, получая конечные концентрации соединений 1000 нМ-0,06 нМ, также был предусмотрен контроль, лунки дублировали для каждой концентрации. Через 72 часа инкубирования в инкубаторе для клеточных культур добавляли ССК-8 реагент для анализа (производитель: Dojindo Laboratories, Пекин; 10 мкл/лунка). После инкубирования в течение 2 часов в инкубаторе для клеточных культур измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью микропланшетного ридера Envision, PerkinElmer и рассчитывали степень ингибирования.

Степень ингибирования (%) = (среднее значение в группе отрицательного контроля - среднее значение в экспериментальной группе)/(среднее значение в группе отрицательного контроля - среднее значение в группе с пустой контрольной пробой)×100%. С помощью четырехпараметрического анализа строили кривую зависимости доза-эффект, при этом логарифм концентрации соединения служил абсциссой, а степень ингибирования служила ординатой, в результате чего была рассчитана IC₅₀. Результаты ингибирующей активности соответствующих соединений в отношении клеток показаны в Таблице 2.

Таблица 2. Результаты ингибирующей активности в отношении клеток (IC₅₀, нМ)

№ соединения	BAF3(EGFR T790M L858R C797S)	BAF3(EGFR T790M Del19 C797S)	PC-9-EGFR (Del19 T790M C797S)
Пример 8	<5	<1	
Пример 10	<5		<50
Пример 11	<5	<1	
Пример 15	<5	<1	
Пример 17	<5	<1	
Пример 22	<5	<1	
Пример 24	<5		
Пример 25	<5	<1	<50
Пример 26	<5	<1	<50
Пример 27	<5	<1	
Пример 28	<5	<1	<50
Пример 29	<5	<1	<50
Пример 35	<5	<1	
Пример 36	<5	<1	
Пример 37	<5	<1	<50
Пример 38	<5	<1	<50
Пример 39	<5	<1	<50
Пример 40	<5	<1	<50
Пример 41	<5	<1	<50
Пример 42	<5	<1	
Пример 44	<5	<1	<50
Пример 45	<5	<1	<50
Пример 46	<5	<1	
Пример 47	<5	<1	<50
Пример 48	<5	<1	<50
Пример 51	<5		
Пример 52	<5		
Пример 53	<5		
Пример 54	<5	<1	<50

Пример 55	<5	<1	<50
Пример 57	<5	<1	
Пример 58	<5	<1	
Пример 62	<5	<1	
Пример 63	<5	<1	<50
Пример 65	<5	<1	
Пример 66	<5	<1	<50
Пример 67	<5		
Пример 70	<5		
Пример 72	<5	<1	
Пример 73	<5		
Пример 74	<5	<1	<50
Пример 78	<5		
Пример 80	<5	<1	<50
Пример 81	<5	<1	<50
Пример 82	<5	<1	<50
Пример 83	<5	<1	
Пример 85			<50
Пример 88	<5		
Пример 89	<5	<1	<50
Пример 90	<5	<1	
Пример 92	<5	<1	
Пример 98	<5		<50
Пример 99	<5		<50
Пример 100	<5		<50
Пример 111	<5		
Пример 112	<5		<50
Пример 116			<50
Пример 117			<50
Пример 123	<5		<50
Пример 126	<5		<50
Пример 127			<50
Пример 128			<50
Пример 130	<5		
Пример 131	<5		<50
Пример 132	<5		<50
Пример 133	<5		
Пример 134	<5		
Пример 135	<5		<50
Пример 136			<50
Пример 137	<5		

Пример 138	<5		
Пример 139	<5		<50
Пример 140	<5		
Пример 141	<5		<50
Пример 142	<5		
Пример 143	<5		<50
Пример 144	<5		<50
Пример 145	<5		
Пример 146	<5		<50
Пример 147	<5		<50
Пример 148	<5		<50
Пример 150	<5		
Пример 151	<5		<50

Экспериментальный пример 3: оценка стабильности в микросомах печени *in vitro*

300 мкл конечной инкубационной системы содержат 30 мкл микросом печени (концентрация белка: 0,15 мг/мл), 30 мкл NADPH (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат) плюс MgCl₂, 3 мкл исследуемого соединения (в ацетонитриле) и 237 мкл буфера PBS (pH 7,4). Доля органического растворителя (ацетонитрил) составляла 1%. Образцы готовили в двух повторностях по 0,3 мл для каждого вида (например микросомы печени человека или мыши). Пробирки, содержащие по 270 мкл смешанного раствора субстрата, фермента и NADPH, предварительно инкубировали при 37°C в течение 5 минут. Добавляли 30 мкл NADPH плюс MgCl₂, и смесь перемешивали. Через 0 мин, 15 мин, 30 мин, 60 мин отбирали по 50 мкл смеси, и добавляли 300 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, для остановки реакции.

К 50 мкл инкубированного образца добавляли 300 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (20 нг/мл диазепама) для осаждения. Смесь перемешивали вихревым способом в течение 5 минут и центрифугировали (12000 об/мин, 4°C) в течение 10 минут. Отбирали 75 мкл надосадочной жидкости и разбавляли 75 мкл ультрачистой воды. После перемешивания до гомогенности 0,5 мкл полученного образца вводили для анализа. Показатели элиминации родственных соединений в микросомах печени человека показаны в Таблице 3.

Таблица 3. Данные по стабильности в микросомах печени (% остатка, T=60 мин)

№ соединения	Микросомы печени человека	№ соединения	Микросомы печени человека
Пример 9	59,54%	Пример 99	84,54%
Пример 10	94,30%	Пример 100	82,55%
Пример 15	86,29%	Пример 112	71,24%
Пример 20	73,66%	Пример 124	77,10%
Пример 25	103,07%	Пример 125	93,95%
Пример 26	98,30%	Пример 126	83,66%
Пример 33	83,39%	Пример 127	75,00%
Пример 35	85,02%	Пример 129	92,24%
Пример 44	80,24%	Пример 130	56,81%
Пример 47	96,11%	Пример 131	95,64%
Пример 48	95,68%	Пример 132	63,76%
Пример 68	78,57%	Пример 133	95,34%
Пример 70	81,11%	Пример 134	65,19%
Пример 71	82,82%	Пример 135	97,30%
Пример 72	64,73%		

Экспериментальный пример 4: оценка фармакокинетики *in vivo*

Мышей линии ICR массой 18-20 г распределяли по группам случайным образом, по 9 мышей в каждой группе, после акклиматизации в течение 3-5 суток, и затем внутрижелудочно вводили соответствующее соединение в дозе 10 мг/кг.

Тестируемых животных (мышей линии ICR) не кормили в течение 12 часов перед введением, а через 4 часа после введения давали пищу и свободно поили водой до и после эксперимента и во время эксперимента.

После внутрижелудочного введения брали приблизительно 0,1 мл крови из глазницы через 0 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч и 24 ч. После антикоагуляции с помощью EDTA-K2 (2-х замещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) образцы крови переносили в центрифугу через 30 мин и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут при 4°C для отделения плазмы. Собирали все образцы плазмы и немедленно сохраняли при -20°C для тестирования.

300 мкл раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (20 нг/мл диазепам), добавляли к 20 мкл тестируемого образца плазмы и стандартного образца для получения калибровочной кривой. Смесь встряхивали, перемешивали до гомогенности в течение 5 минут и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 минут. Отбирали 70

мкл надосадочной жидкости и разбавляли 70 мкл ультрачистой воды. После тщательного перемешивания 2 мкл полученного образца подвергали ЖХ/МС/МС и регистрировали хроматограмму. Результаты тестирования показаны в Таблице 4.

Таблица 4. Данные фармакокинетики *in vivo*

При- мер	Путь введения	AUC(0-t) (ч*нг/мл)	AUC(0-∞) (ч*нг/мл)	MRT(0-t) (ч)	T1/2 (ч)	Tmax (ч)	Cmax (нг/мл)	CLz (л/ч/кг)	F (%)
28	PO	938	965	7,72	4,29	6,00	74,5	--	27,91%
	IV	336	341	3,96	4,64	--	--	2,93	
29	PO	3625	3636	5,99	3,06	0,50	553	--	42,88%
	IV	845	850	1,10	1,65	--	--	1,18	
39	PO	3093	3096	3,84	2,33	0,50	488	--	118,35%
	IV	261	262	0,61	1,74	--	--	3,81	
66	PO	2040	2202	8,26	5,98	6,00	143	--	--
68	PO	1948	1961	7,54	3,04	4,00	148	--	--
71	PO	1623	1681	7,85	4,50	6,00	138	--	--
74	PO	824	830	6,42	3,18	0,50	97,6	--	35,36%
	IV	233	236	1,35	1,84	--	--	4,23	
90	PO	3012	3018	6,47	2,46	0,50	352	--	68,38%
	IV	441	441	1,65	1,58	--	--	2,27	
117	PO	826	848	6,79	4,17	6,00	77,1	--	29,09%
	IV	284	286	3,30	2,18	--	--	3,49	
128	PO	654	662	6,81	3,46	6,00	57,8	--	30,51%
	IV	214	221	1,65	2,17	--	--	4,52	

Примечание: AUC означает площадь под кривой; MRT означает среднее время удерживания; T1/2 означает период полувыведения; Tmax означает время достижения максимальной концентрации в плазме; Cmax означает максимальную концентрацию в плазме; CLz означает клиренс; F означает абсолютную биодоступность; IV означает внутривенное введение; PO означает пероральное введение.

Эксперименты показали, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошими фармакокинетическими свойствами *in vivo*, относительно высокой экспозицией при пероральном введении, концентрацией воздействия, биодоступностью и относительно длительным периодом полувыведения.

Экспериментальный пример 5: оценка фармакодинамики *in vivo*

Оценка эффективности лекарственного средства в отношении подкожной модели опухолевого ксенотрансплантата опухолевого образования PC9-EGFR (del19-T790M-C797S) у голых мышей: клетки PC9-EGFR (del19-T790M-C797S) инокулировали подкожно в правую подмышечную впадину самок голых мышей класса SPF (поставщик: Laboratory Animal Operation Department, Shanghai Institute for Biomedical and Pharmaceutical Technologies) в количестве 1×10^7 клеток/мышь для получения поколения F1. Опухольную

ткань голых мышей поколения F1 извлекали, а некротическую ткань удаляли. Затем оставшуюся часть опухолевой ткани разрезали на опухолевые образования размером приблизительно 1,5-2 мм и инокулировали подкожно в правую подмышечную впадину голых мышей. Когда средний объем опухоли достигал приблизительно 200 мм³, животных разделяли на группы.

Оценка эффективности лекарственного средства в отношении подкожной модели опухолевого ксенотрансплантата клеток NCI-H1975 у голых мышей: клетки NCI-H1975 инокулировали подкожно в правую подмышечную впадину самок голых мышей класса SPF (поставщик: Jiangsu Huachuang Sino Pharmaceutical Technology Co., Ltd.) в количестве 1×10^6 клеток/мышь. Когда средний объем опухоли достигал приблизительно 200 мм³, животных разделяли на группы.

Сутки, на которые проводили распределение по группам, были определены как сутки 0, и внутрижелудочное введение (i.g) начинали на сутки 0 (d0) и проводили один раз в сутки. Объем опухоли измеряли 2-3 раза в неделю, при этом мышей взвешивали и данные регистрировали; наблюдали общее поведение мышей и регистрировали каждые сутки. После завершения эксперимента опухоли удаляли, взвешивали и фотографировали.

Индекс обнаружения и формула расчета являются следующими:

Объем опухоли TV (мм³)= $1/2 \times (a \times b^2)$, где a представляет собой размер опухоли по длинной оси, и b представляет собой размер опухоли по короткой оси;

Относительный объем опухоли RTV= TV_i/TV_0 , где TV₀ представляет собой объем опухоли на сутки 0, и TV_i представляет собой объем опухоли при каждом измерении;

Относительная скорость распространения опухоли T/C (%)= $(T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$, где T_{RTV} представляет собой RTV в группе лечения, и C_{RTV} представляет собой RTV в контрольной группе носителя;

Показатель ингибирования роста опухоли TGI (%)= $(1-TW/TW_0) \times 100\%$; где TW представляет собой массу опухоли в группе лечения, и TW₀ представляет собой массу опухоли в контрольной группе носителя;

Скорость изменения массы WCR (%)= $(W_t - W_{t_0})/W_{t_0} \times 100\%$, где W_{t0} представляет собой массу тела мыши на сутки 0, и W_t представляет собой массу тела мыши при каждом измерении.

Результаты тестирования показаны в Таблицах 5-7.

Модель	NCI-H1975(L858R T790M)			
Сутки введения	17 сутки			
№ соединения	Пример 29		Пример 25	
Доза введения	5 мг/кг (i.g)	10 мг/кг (i.g)	5 мг/кг (i.g)	10 мг/кг (i.g)
% ингибирования роста опухоли	40,0% (объем, d15) 41,7% (масса опухоли, d18)	75,0% (объем, d15) 83,9% (масса опухоли, d18)	22,5% (объем, d15) 31,4% (масса опухоли, d18)	72,5% (объем, d15) 75,8% (масса опухоли, d18)

Таблица 6

Модель	NCI-H1975(L858R T790M)				
Сутки введения	14 сутки				
№ соединения	Пример 38	Пример 39	Пример 45	Пример 66	
Доза введения	10 мг/кг (i.g)	10 мг/кг (i.g)	10 мг/кг (i.g)	5 мг/кг (i.g)	10 мг/кг (i.g)
% ингибирования роста опухоли	76,6% (объем, d12) 77,3% (масса опухоли, d14)	70,2% (объем, d12) 65,1% (масса опухоли, d14)	76,6% (объем, d12) 76,2% (масса опухоли, d14)	71,3% (объем, d12) 73,5% (масса опухоли, d14)	86,2% (объем, d12) 87,5% (масса опухоли, d14)

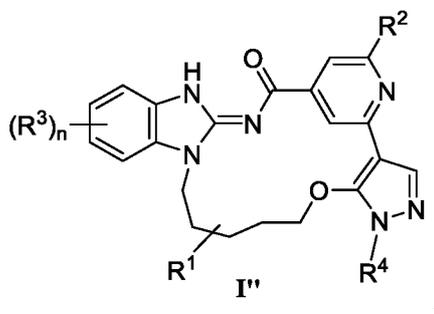
Таблица 7

Модель	PC9-EGFR (del19-T790M -C797S)	
Сутки введения	29 сутки	4 сутки
№ соединения	Пример 66	
Доза введения	15 мг/кг*4+10 мг/кг*25 (i.g)	30 мг/кг*4 (i.g)
% ингибирования роста опухоли	94,3% (объем, d27) 95,8% (масса опухоли, d29)	60,0% (объем, d27) 56,5% (масса опухоли, d29)

Результаты тестирования показали, что соединения по настоящему изобретению обладали хорошей эффективностью в качестве лекарственного средства *in vivo*, и конкретно, они могли эффективно уменьшать объем и массу опухолей *in vivo*.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I'', его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль



где

R^1 выбран из группы, состоящей из C_3 -циклоалкила, группы C_3 -циклоалкил- C_1 -залкил-, C_1 -6галогеналкила и C_1 -6алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, NH_2 , C_1 -8алкила и C_1 -8алкокси, где C_1 -8алкил или C_1 -8алкокси возможно замещен одним или более чем одним R^1 ;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, OH, циано, NH_2 и нитро;

R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH, C_1 -8алкила, C_2 -8алкенила, C_2 -8алкинила, C_3 -10циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_6 -10арила, 5-10-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ и $-NHC(O)NHR^a$, где C_1 -8алкил, C_2 -8алкенил, C_2 -8алкинил, C_3 -10циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_6 -10арил или 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из оксо, OH, NH_2 , галогена, циано, нитро, C_1 -8алкила, C_1 -8алкокси, групп $-N(C_{1-8}алкил)_2$, $-NH(C_{1-8}алкил)$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C_{1-6}алкил-S(O)_2-C_{1-6}алкила$ и 3-8-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH, галогена и $C_{1-6}алкила$;

каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_1 -8алкил, C_2 -8алкенил,

C_{2-8} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил;

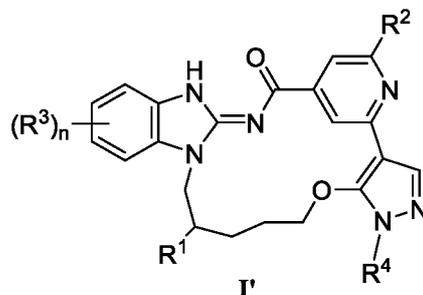
каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NH_2 , OH , оксо, дейтерия, циано, нитро, C_{1-8} -алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} -галогеналкила, групп $-N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-8}$ алкил), C_{3-6} -циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-8} -алкилом;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила и C_{3-5} -циклоалкила,

при условии, что когда R^1 выбран из C_{1-6} -алкила, R^4 выбран из C_{3-5} -циклоалкила.

2. Соединение формулы I', его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранные из соединения формулы I', его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли



где

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{3-5} -циклоалкила, группы C_{3-5} -циклоалкил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-8} -алкила и C_{1-8} -алкокси, где C_{1-8} -алкил или C_{1-8} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним R' ;

R' выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, амино и нитро;

R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-8} -алкила, C_{2-8} -алкенила, C_{2-8} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ и $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(O)OR^a$, где C_{1-8} -алкил, C_{2-8} -алкенил, C_{2-8} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-8} -алкокси, групп $-N(C_{1-8}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-8}$ алкил), $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$ и 3-8-членного гетероциклоалкила,

возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из гидроксидной, галогеновой или C_{1-6} -алкильной;

каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R'' : C_{1-8} -алкил, C_{2-8} -алкенил, C_{2-8} -алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} -арил и 5-10-членный гетероарил;

R'' каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогеновой, NH_2 , OH , циано-, нитро-, C_{1-8} -алкильной, C_{1-8} -алкоксидной, групп $-N(C_{1-8}\text{алкил})_2$, $-NH(C_{1-8}\text{алкил})$, C_{3-6} -циклоалкильной и 3-10-членного гетероциклоалкильной;

n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкильной и C_{3-5} -циклоалкильной,

при условии, что когда R^1 выбран из C_{1-6} -алкильной, R^4 выбран из C_{3-5} -циклоалкильной.

3. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-2, где R^1 выбран из группы, состоящей из C_{3-4} -циклоалкильной, группы C_{3-4} -циклоалкил- C_{1-2} -алкил-, C_{1-3} -галогеналкильной и C_{1-3} -алкильной;

возможно R^1 выбран из группы, состоящей из циклопропиловой, циклопропил- CH_2 -, галогенметильной и метильной;

возможно R^1 выбран из группы, состоящей из циклопропиловой, циклопропил- CH_2 -, метильной, замещенной одним или более чем одним фтором, и метильной.

4. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где R^2 выбран из группы, состоящей из водородной, галогеновой, OH , NH_2 , C_{1-6} -алкильной и C_{1-6} -алкоксидной, где C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкоксидный возможно замещен одним или более чем одним R' ;

возможно R^2 выбран из группы, состоящей из водородной, галогеновой, OH , NH_2 , C_{1-3} -алкильной и C_{1-3} -алкоксидной, где C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкоксидный возможно замещен одним или более чем одним R' ;

возможно R^2 выбран из группы, состоящей из водородной, фторной, хлорной, бромной, C_{1-3} -алкильной и C_{1-3} -алкоксидной;

возможно R^2 выбран из группы, состоящей из фторной, хлорной, бромной и C_{1-3} -алкильной;

возможно R^2 выбран из группы, состоящей из фторной и метильной;

возможно R^2 выбран из группы, состоящей из водородной, C_{1-6} -алкильной и C_{1-6} -алкоксидной, где C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкоксидный возможно замещен одним или более чем одним R' ;

возможно R^2 выбран из группы, состоящей из водородной, C_{1-3} -алкильной и C_{1-3} -алкоксидной, где C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алкоксидный возможно замещен одним или более чем одним R' ;

возможно R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси;

возможно R^2 выбран из C_{1-3} -алкила;

возможно R^2 выбран из метила.

5. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где R' выбран из галогена.

6. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ и $-NHC(O)NHR^a$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C_{6-10} -арил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

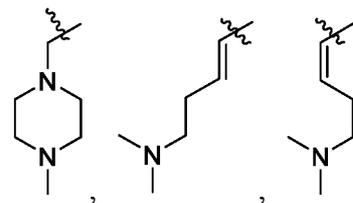
возможно R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-4} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ и $-NHC(O)NHR^a$, где C_{1-4} -алкил, C_{2-4} -алкенил, C_{2-4} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, NH_2 , OH , C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ и $-NHC(O)NHR^a$, где C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-8} -циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

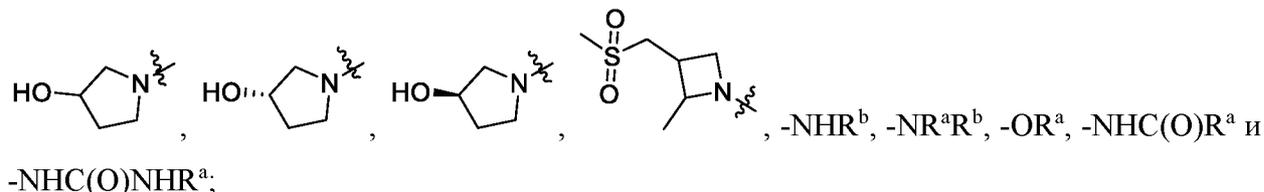
возможно R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_{1-4} -алкила, C_{2-4} -алкенила, 4-6-членного гетероциклила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ и $-NHC(O)NHR^a$; где C_{1-4} -алкил, C_{2-4} -алкенил или 4-6-членный гетероциклил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, 4-5-членного азациклоалкила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$ и $-NHC(O)NHR^a$; где C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил или 4-5-членный азациклоалкил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из брома, метила, бутенила, азетидинила, пирролидинила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-NHC(O)R^a$ и $-NHC(O)NHR^a$; где метил, бутенил, азетидинил или пирролидинил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;



возможно R^3 выбран из группы, состоящей из брома,



возможно R^3 выбран из группы, состоящей из $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-NHC(O)R^a$ и $-NHC(O)NHR^a$;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из $-NHR^b$ и $-NR^aR^b$;

возможно R^3 выбран из $-OR^a$;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из $-NHC(O)R^a$ и $-NHC(O)NHR^a$;

или R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C_{6-10} арил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

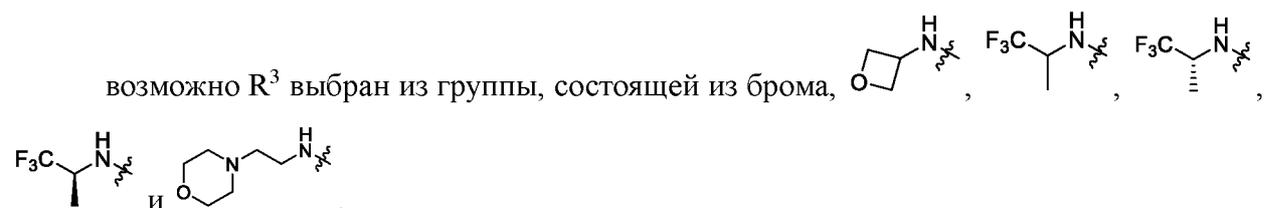
возможно R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ и

$N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)OR^a$, где C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, NH_2 , OH , C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, $-NHR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)H$, $-C(O)R^a$, $COOH$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-N(C_{1-3}\text{алкил})C(O)R^a$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-NHC(O)OR^a$ и $-N(C_{1-3}\text{алкил})C(O)OR^a$, где C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, NH_2 , OH и $-NHR^b$;

возможно R^3 выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и $-NHR^b$;



7. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где R^c выбран из группы, состоящей из OH , NH_2 , оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, групп $-N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-NH(C_{1-8}\text{алкил})$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C_{1-6}\text{алкил}-S(O)_2-C_{1-6}\text{алкила}$ и 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH , галогена и C_{1-4} алкила;

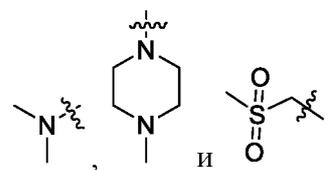
возможно R^c выбран из группы, состоящей из OH , NH_2 , оксо, галогена, циано, нитро, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-NH(C_{1-4}\text{алкил})$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NHS(O)_2R^a$, $-C_{1-4}\text{алкил}-S(O)_2-C_{1-4}\text{алкила}$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из OH , галогена и C_{1-3} алкила;

возможно R^c выбран из группы, состоящей из OH , NH_2 , галогена, циано, C_{1-4} алкила, $-C_{1-4}$ алкокси, групп $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-NH(C_{1-4}\text{алкил})$, $-C_{1-4}\text{алкил}-S(O)_2-C_{1-4}\text{алкила}$ и 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем

одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из ОН, галогена и С₁-алкила;

возможно R^c выбран из группы, состоящей из ОН, С₁-алкила, группы -N(С₁-алкил)₂, -С₁-алкил-S(O)₂-С₁-алкила и 6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из ОН, галогена и С₁-алкила;

возможно R^c выбран из группы, состоящей из ОН, С₁-алкила, группы -N(С₁-алкил)₂, -С₁-алкил-S(O)₂-С₁-алкила и пиперазина, возможно замещенного одним или более чем одним С₁-алкилом;



возможно R^c выбран из группы, состоящей из ОН, метила,

или R^c выбран из группы, состоящей из оксо, ОН, NH₂, галогена, циано, нитро, С₁-алкокси, групп -N(С₁-алкил)₂, -NH(С₁-алкил), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a, -NHC(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NHS(O)₂R^a и 3-8-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из ОН, галогена и С₁-алкила;

возможно R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, нитро, С₁-алкокси, групп -N(С₁-алкил)₂, -NH(С₁-алкил), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a, -NHC(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NHS(O)₂R^a и 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из гидроксид, галогена и С₁-алкила;

возможно R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, нитро, С₁-алкокси, групп -N(С₁-алкил)₂, -NH(С₁-алкил), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)R^a, -NHC(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NHS(O)₂R^a и 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из гидроксид, галогена и С₁-алкила;

возможно R^c выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, С₁-алкокси, групп -N(С₁-алкил)₂, -NH(С₁-алкил) и 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из группы, состоящей из гидроксид, галогена и С₁-алкила.

8. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из

следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R^{''}: C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₆-циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил и 5-6-членный гетероарил;

возможно каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R^{''}: C₁₋₈-алкил, C₂₋₈-алкенил, C₂₋₈-алкинил, C₃₋₈-циклоалкил и 3-8-членный гетероциклоалкил;

возможно каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R^{''}: C₁₋₈-алкил, C₃₋₈-циклоалкил и 3-8-членный гетероциклоалкил;

возможно каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R^{''}: C₁₋₅-алкил, C₃₋₆-циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил;

возможно каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R^{''}: метил, этил, пропил, бутил, пентил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и пиперидинил;

или каждый из R^a и R^b независимо выбран из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R^{''}: C₁₋₄-алкил, C₂₋₄-алкенил, C₂₋₄-алкинил, C₃₋₆-циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил;

возможно каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из следующих групп, возможно замещенных одним или более чем одним R^{''}: C₃₋₆-циклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил.

9. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где каждый R^{''} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁₋₈-алкила, C₁₋₈-галогеналкила, C₁₋₈-алкокси, групп -N(C₁₋₈-алкил)₂, -N(C₁₋₈-дейтероалкил)₂, -NH(C₁₋₈-алкил), C₃₋₆-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁₋₈-алкилом;

возможно каждый R^{''} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, групп -N(C₁₋₆-алкил)₂, -N(C₁₋₆-дейтероалкил)₂, -NH(C₁₋₆-алкил), C₃₋₆-циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C₁₋₆-алкилом;

возможно каждый R^{''} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, дейтерия, NH₂, OH, циано, нитро, C₁₋₃-алкила, C₁₋₃-галогеналкила, C₁₋₃-алкокси, групп

$-N(C_{1-3}\text{алкил})_2$, $-N(C_{1-3}\text{дейтероалкил})_2$, $-NH(C_{1-3}\text{алкил})$, C_{4-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-3} алкилом;

возможно каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, оксо, дейтерия, NH_2 , OH , циано, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, групп $-N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, $-N(C_{1-4}\text{дейтероалкил})_2$, $-NH(C_{1-4}\text{алкил})$, C_{5-6} циклоалкила и 4-6-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного C_{1-4} алкилом;

возможно каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, OH , оксо, дейтерия, $-NH_2$, метила, этила, пропила, трифторметила, $-N(CH_3)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHCH_3$, морфолинила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, 1,4-диоксанила и оксетанила, возможно замещенного метилом или этилом;

или каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из галогена и 3-6-членного гетероциклоалкила;

возможно каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и 6-членного гетероциклоалкила;

возможно каждый R'' независимо выбран из группы, состоящей из фтора и морфолинила.

10. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где n выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

возможно n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

возможно n выбран из группы, состоящей из 1 и 2;

возможно n выбран из 1.

11. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и C_{3-4} циклоалкила;

возможно R^4 выбран из группы, состоящей из метила, этила, циклопропила и циклобутила;

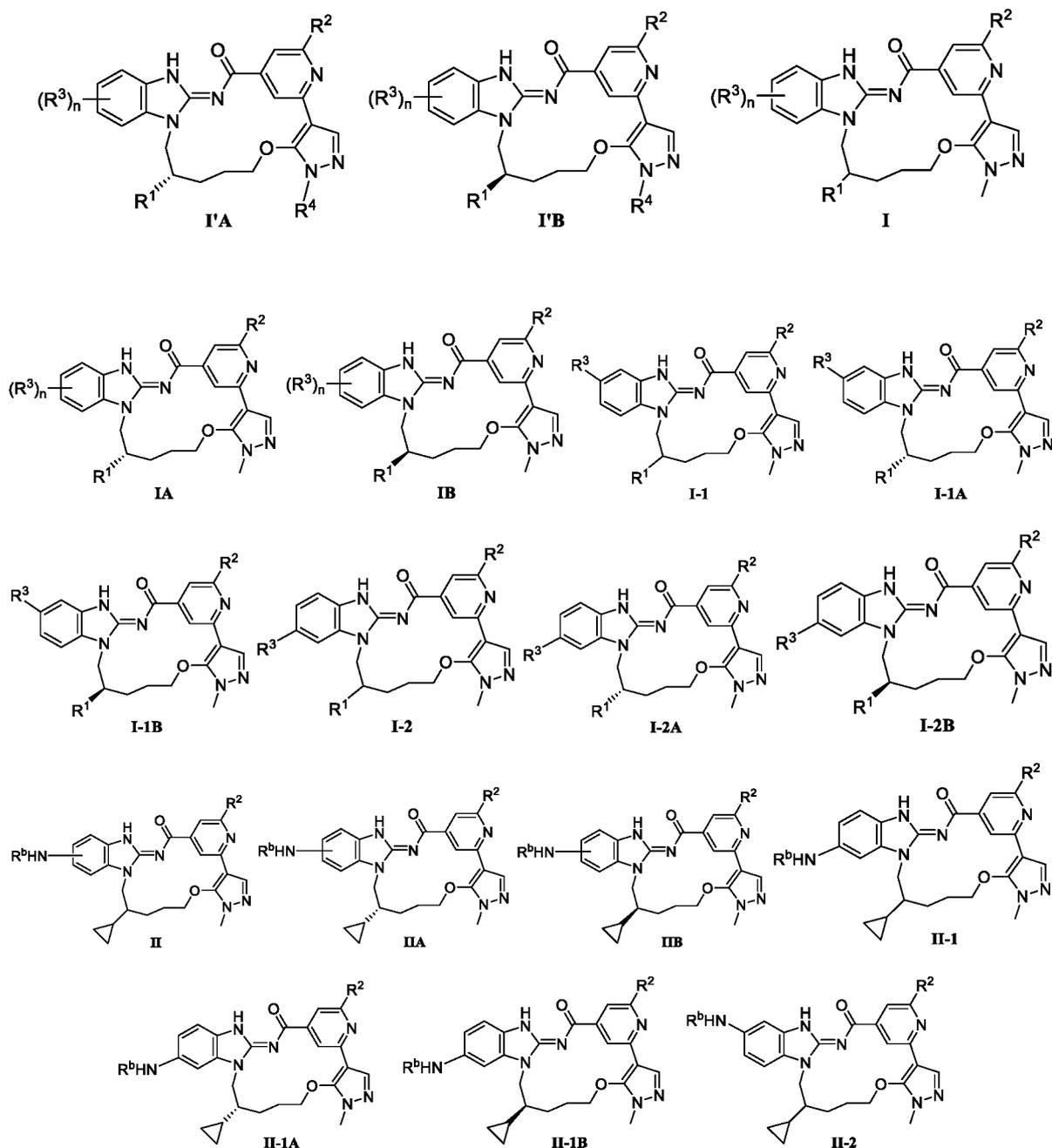
возможно R^4 выбран из группы, состоящей из метила и циклопропила;

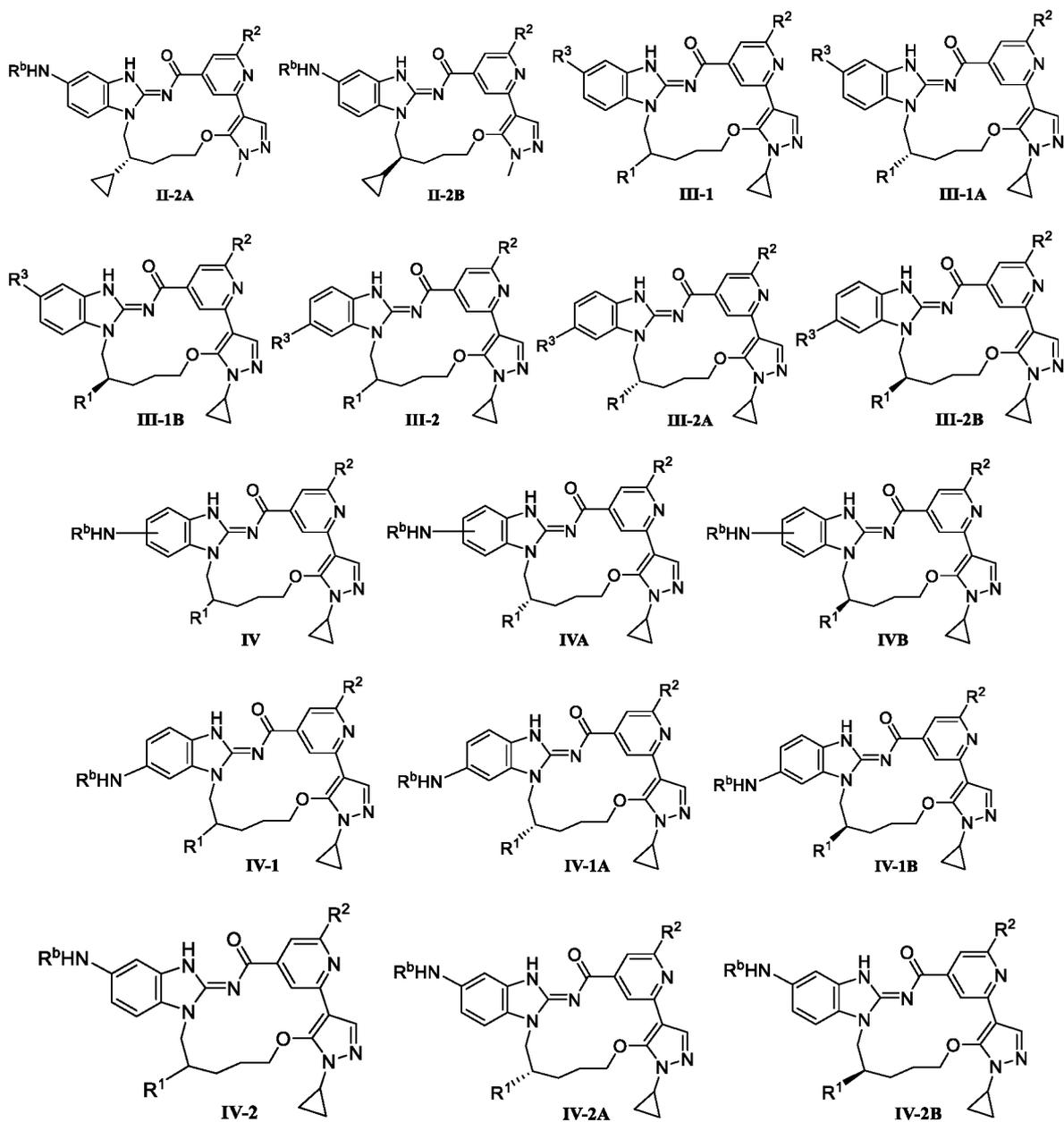
возможно R^4 выбран из циклопропила;

возможно R^4 выбран из метила.

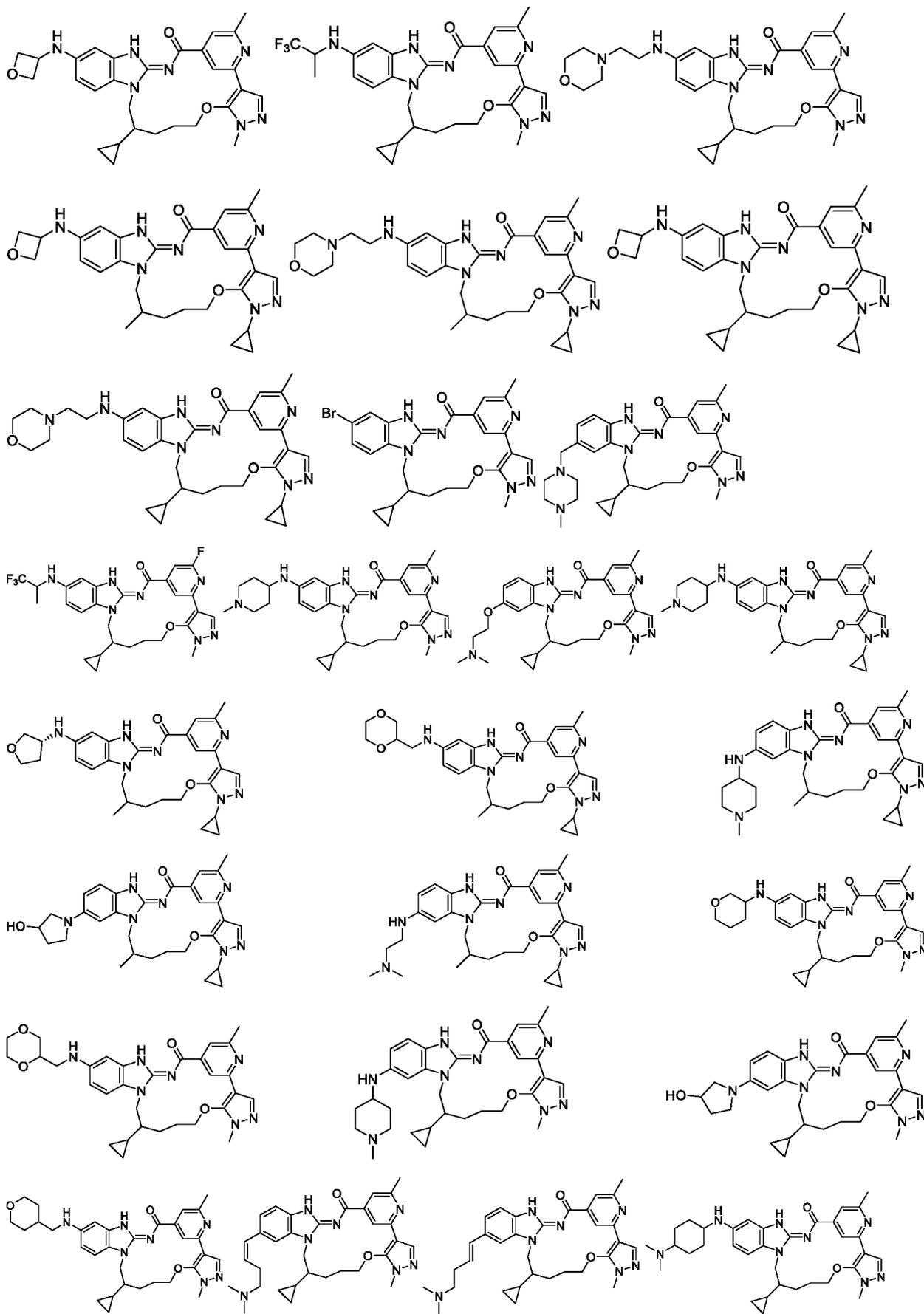
12. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где соединение формулы I'' выбрано из группы, состоящей из соединения формулы I'A, соединения формулы I'B, соединения формулы I, соединения формулы IA, соединения формулы IB, соединения формулы I-1, соединения формулы I-1A, соединения формулы I-1B, соединения формулы I-2, соединения формулы I-2A, соединения формулы I-2B, соединения формулы II, соединения формулы IIA, соединения

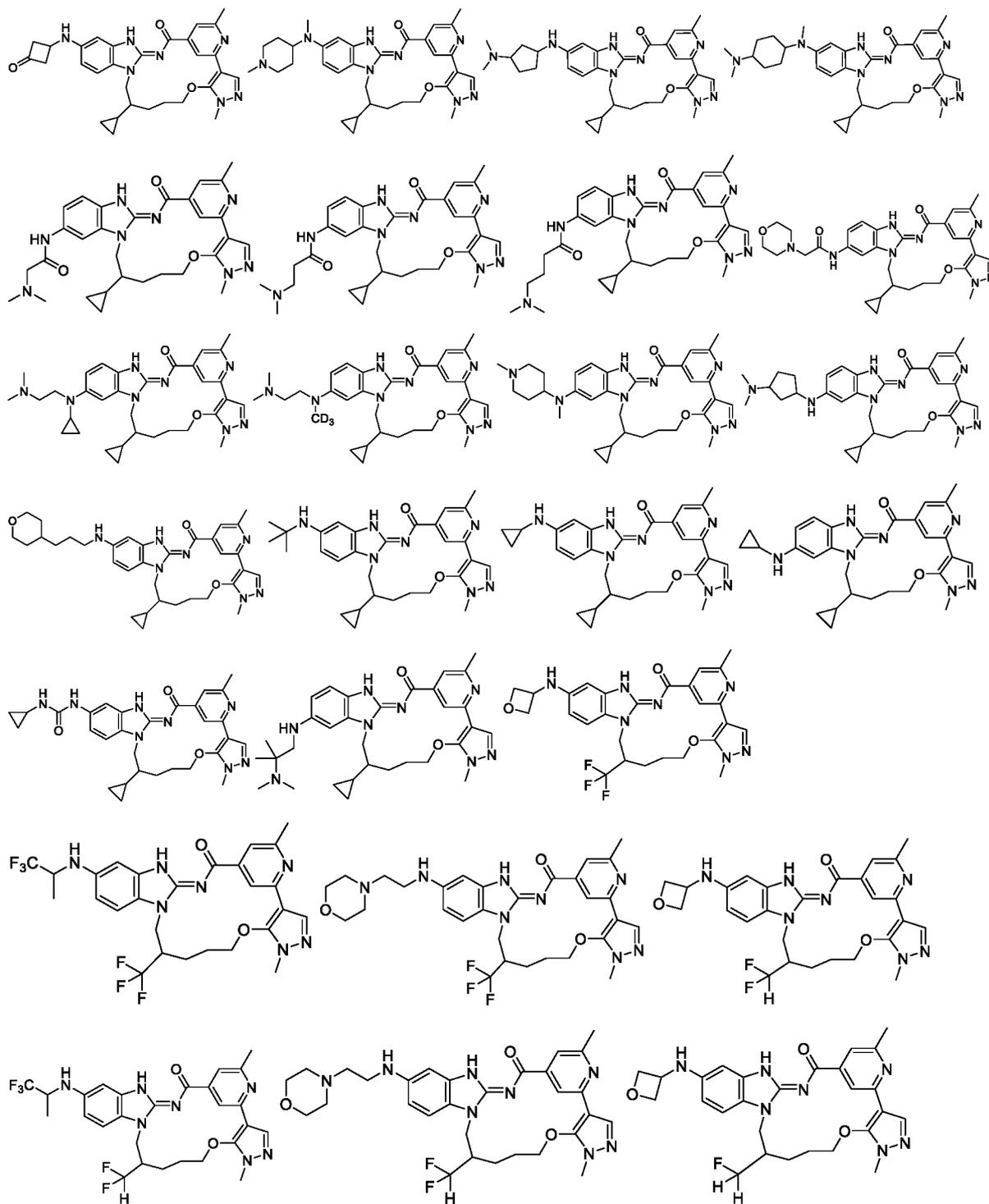
формулы IIВ, соединения формулы II-1, соединения формулы II-1А, соединения формулы II-1В, соединения формулы II-2, соединения формулы II-2А, соединения формулы II-2В, соединения формулы III-1, соединения формулы III-1А, соединения формулы III-1В, соединения формулы III-2, соединения формулы III-2А, соединения формулы III-2В, соединения формулы IV, соединения формулы IVА, соединения формулы IVВ, соединения формулы IV-1, соединения формулы IV-1А, соединения формулы IV-1В, соединения формулы IV-2, соединения формулы IV-2А или соединения формулы IV-2В

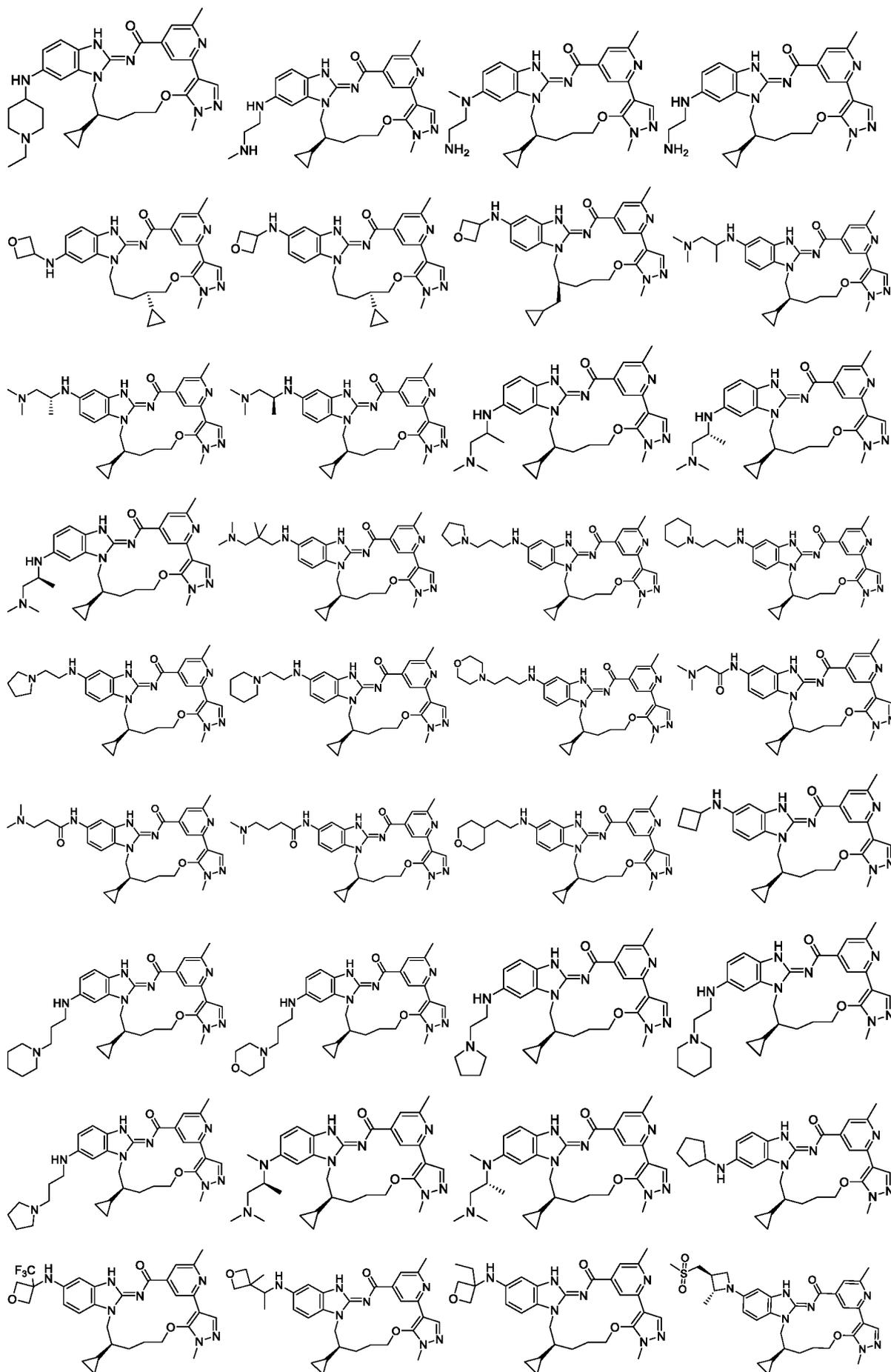


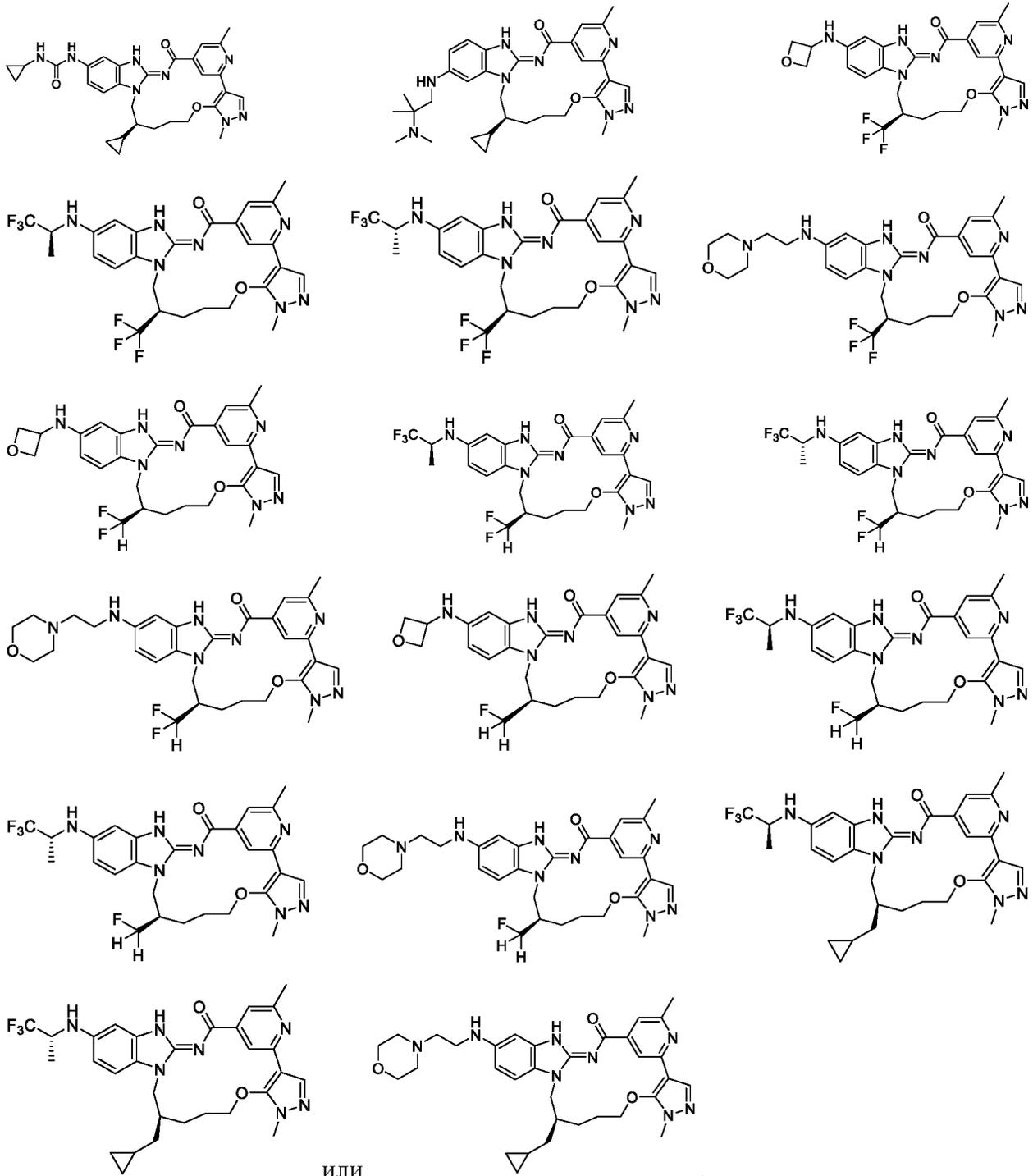


13. Соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из:









14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или их фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-13.

15. Применение соединения, его стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 14 для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения рака;

возможно рак выбран из рака легкого;

возможно рак выбран из немелкоклеточного рака легкого.