

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491860 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.31(22) Дата подачи заявки
2021.06.07(51) Int. Cl. C07D 471/20 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)(54) СПИРОСОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА
МЕЛАНКОРТИНА 4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/036,798; 63/167,271

(32) 2020.06.09; 2021.03.29

(33) US

(62) 202293208; 2021.06.07

(71) Заявитель:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

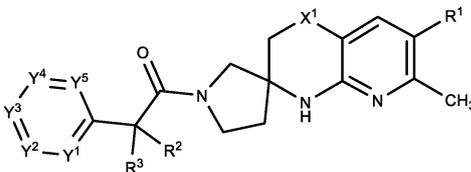
(72) Изобретатель:

Батлер Кристофер Райан, Гарнси
Мишель Рене, Огилви Кевин
Александр, Поливкова Яна, Сэммонс
Мэттью Форрест, Смит Аарон
Кристофер, Ян Цини (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении описаны соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, где R¹, R², R³, X¹, Y¹, Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ определены в настоящем изобретении; их применение в качестве антагонистов рецептора меланокортина-4 (MC4R); фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и соли; применение таких соединений и солей для лечения, например, кахексии, анорексии или нервной анорексии; и промежуточные соединения, а также способы получения таких соединений и солей.



A2

202491860

202491860

A2

РСТ/IB2021/054970

МПК:

C07D 471/20 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

СПИРОСОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА МЕЛАНКОРТИНА 4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и применению данных соединений в качестве антагонистов рецептора меланокортина 4 (MC4R).

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Меланокортины представляют собой пептиды, происходящие из проопиомеланокортинов (ПОМС), которые связывают и активируют G-белок-связанные рецепторы (GPCR) семейства рецепторов меланокортинов. Меланокортины регулируют широкий спектр физиологических процессов, включая половую функцию и половое поведение, потребление пищи и обмен веществ. На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано пять рецепторов меланокортинов (MCR), MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R, которые экспрессируются в различных тканях. MC1R специфически экспрессируется в меланоцитах и клетках меланомы, MC2R представляет собой рецептор аденокортикотропного гормона (АКТГ) и экспрессируется в ткани надпочечников, MC3R преимущественно экспрессируется в головном мозге и лимбической системе, MC4R широко экспрессируется в головном и спинном мозге, а MC5R экспрессируется в головном мозге и многих периферических тканях, включая кожу, жировую ткань, скелетную мышцу и лимфоидную ткань. См., например, патент США № 8138188 и Saleh et al., *Front. Pharmacol.*, 2018, 9: 560.

MC4R представляет собой G-белок-связанный семь раз пересекающий мембрану рецептор, экспрессируемый главным образом в гипоталамусе, гиппокампе и таламусе (Gantz et al., 1993, *J. Biol. Chem.*, 268: 15174-15179). Этот рецептор вовлечен в связанную с центральной нервной системой регуляцию массы тела: MC4R активируется α -меланоцитстимулирующим гормоном (MSH), который образуется из проопиомеланокортина, и инактивируется под действием агутин-связанного белка (AGRP). α -MSH вызывает уменьшение массы, тогда как эктопическая экспрессия агутин-

белка вызывает ожирение у мышей линии «агути» (Fan et al., 1993, *Nature*, 385: 165-168; Lu et al., 1994, *Nature*, 371: 799-802). Дополнительные доказательства участия MC4R в регуляции массы связаны как с моделью нокаута у мышей (Huszar et al., 1997, *Cell*, 88: 131-141), так и с мутациями, обуславливающими гаплонедостаточность у людей (vaisse et al., 1998, *Nat. Genet.*, 20: 113-114; Yeo et al., 1998, *Nat. Genet.*, 20: 111-112; Hinney et al., 1999, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 1483-1486). У мышей с нокаутом гена *MC4R* увеличение массы тела становилось заметным к возрасту 5 недель (нед.). К возрасту 15 нед. гомозиготные несущие мутацию самки весили в среднем в два раза больше своих однопометников дикого типа, тогда как гомозиготные несущие мутацию самцы приблизительно на 50% были тяжелее контрольных особей дикого типа. Мыши, гетерозиготные по гену *MC4R* с нокаутом, демонстрировали промежуточное значение прироста массы по сравнению с таковой, наблюдаемой у однопометников дикого типа и гомозиготных однопометников с мутацией, демонстрируя тем самым дозовый эффект абляции гена *MC4R* в отношении регуляции массы тела. Потребление пищи гомозиготными мутантными животными возросло приблизительно на 50% по сравнению с таковым у сибсов дикого типа (Huszar et al., 1997, *Cell*, 88: 131-141). (Из *Am. J. Hum. Genet.*, 65: 1501-1507, 1999). Было показано, что активация MC4R индуцирует эрекцию пениса у грызунов, а инактивация MC4R вызывает ожирение (в обзоре Hadley, 1999, *Ann. NY Acad. Sci.*, 885: 1-21; Wikberg et al., 2000, *Pharmacol. Res.*, 42(5), 393-420; и Saleh et al., *Front. Pharmacol.*, 2018, 9: 560).

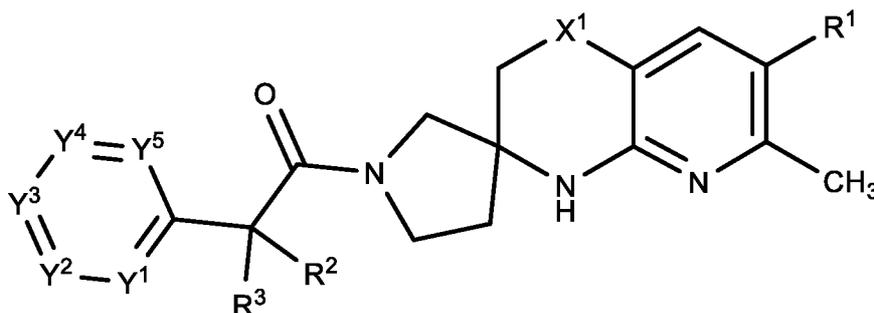
В последние годы в литературных источниках и патентных заявках сообщалось о нескольких видах низкомолекулярных антагонистов MC4R (см., например, WO2010052256; WO2010081666; патент США 8044068; Chaki et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 1145-1151; Foster et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 1131-1136; Pontillo et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (2005) 2541-46; Vos et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (2006) 2302-2305; Тао, *Endocrine Reviews*, 2010, 31(4): 506-543; и Saleh et al., *Front. Pharmacol.*, 2018, 9: 560). Эти антагонисты MC4R полезны для лечения и/или предупреждения связанных с MC4R состояний, заболеваний или расстройств, например, кахексии (в том числе, например, кахексии, ассоциированной с хроническим заболеванием, таким как кахексия, ассоциированная с раком, кахексия, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), кахексия, ассоциированная с сердечной недостаточностью, например, кахексия, ассоциированная с застойной сердечной недостаточностью (CHF),

кахексия, ассоциированная с хроническим заболеванием почек (СКД); кахексии, ассоциированной с лечением хронического заболевания, такой как кахексия, ассоциированная с лечением рака, или кахексия, ассоциированная с лечением сердечной недостаточности (например, CHF)); анорексии или нервной анорексии (например, анорексии у пожилых, анорексии, ассоциированной с химиотерапией и/или лучевой терапией); тошноты; рвоты; уменьшения массы тела (например, непроизвольного уменьшения массы тела); снижения прибавки массы тела и отставания в физическом развитии; саркопении; истощения мышечной ткани; мышечной слабости; старческой астении; остеопороза; поражений костей (например, потери костной массы); боли; нейропатической боли; тревоги (например, посттравматического стрессового расстройства или PTSD); депрессии; гипертензии; недостаточности питания; ожирения (например, саркопении в результате хронического ожирения); сексуальной дисфункции; и воспалительного заболевания (например, воспалительного заболевания, ассоциированного с анорексией, или кахексией, или саркопенией, или истощением мышечной ткани).

По-прежнему существует потребность в альтернативных антагонистах MC4R, например, для разработки новых и/или улучшенных фармацевтических препаратов (например, более эффективных, более селективных, менее токсичных и/или обладающих улучшенными биофармацевтическими свойствами, такими как физическая стабильность; растворимость; пероральная биодоступность; приемлемая метаболическая стабильность; клиренс; период полувыведения) для лечения или предупреждения связанных с MC4R состояний, заболеваний или расстройств, таких как описанные в настоящей заявке. Настоящее изобретение направлено на решение этих и других важных задач.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из воплощений (в воплощении A1) настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил или R^{1a} , где каждый из указанных C_{3-6} циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила возможно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными C_{1-4} алкилами, и где указанный фенил возможно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^B , где каждый R^B представляет собой галоген, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил, или R^{B1} , или два смежных R^B вместе с двумя образующими кольцо атомами фенила, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

R^{1a} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, R^{A1} или $(C_{3-4}циклоалкил)-C_{1-4}алкил-$, где каждый из указанных C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и $(C_{3-4}циклоалкил)-C_{1-4}алкил-$ возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси; или два смежных R^A вместе с двумя образующими кольцо атомами 5- или 6-членного гетероарила, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, либо конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, либо конденсированный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, либо конденсированный 5- или 6-членный циклоалкил, кажд(ое)ый из которых возможно замещен(о) 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

R^{A1} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил либо 5- или 6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

R^{B1} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галогеналкокси;

X^1 представляет собой C(R^X)₂, где каждый R^X независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил;

каждый из R² и R³ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, C₁₋₄гидроксиалкил, C₁₋₄галогеналкил, (C₁₋₄алкокси)-C₁₋₄алкил-, C₃₋₄циклоалкил или (C₃₋₄циклоалкил)-C₁₋₄алкил, где каждый из указанных C₃₋₄циклоалкила и (C₃₋₄циклоалкил)-C₁₋₄алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галогеналкокси;

или R² и R³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил, возможно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галогеналкокси;

каждый из Y¹, Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ независимо представляет собой CR⁴ или N, при условии, что не более 3 из Y¹, Y², Y³, Y⁴ и Y⁵ представляют собой N; и

каждый R⁴ независимо представляет собой H, галоген, -ОН, -CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, -N(C₁₋₂алкил)₂, C₃₋₄циклоалкил или (C₃₋₄циклоалкил)-C₁₋₄алкил-, где каждый из указанных C₁₋₄алкила, C₃₋₄циклоалкила и (C₃₋₄циклоалкил)-C₁₋₄алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси и C₁₋₄галогеналкокси.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения связанного с MC4R состояния, заболевания или расстройства у млекопитающего (например, человека), нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному млекопитающему (например, человеку) соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения.

Согласно настоящему изобретению также предложено соединение формулы I или фармацевтически приемлемая соль данного соединения для применения для лечения связанного с MC4R состояния, заболевания или расстройства.

Связанное с MC4R состояние, заболевание или расстройство включает таковое, выбранное из кахексии (в том числе, например, кахексии, ассоциированной с хроническим заболеванием, таким как кахексия, ассоциированная с раком, кахексия, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), кахексия, ассоциированная с сердечной недостаточностью, например, кахексия, ассоциированная с застойной сердечной недостаточностью (CHF), кахексия, ассоциированная с хроническим заболеванием почек (СКД); кахексии, ассоциированной с лечением хронического заболевания, такой как кахексия, ассоциированная с лечением рака, или кахексия, ассоциированная с лечением сердечной недостаточности (например, CHF)); анорексии или нервной анорексии (например, анорексии у пожилых, анорексии, ассоциированной с химиотерапией и/или лучевой терапией); тошноты; рвоты; уменьшения массы тела (например, непроизвольного уменьшения массы тела); снижения прибавки массы тела и отставания в физическом развитии; саркопении; истощения мышечной ткани; мышечной слабости (например, мышечной слабости, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (COPD)); старческой астении; остеопороза; поражений костей (например, потери костной массы); боли; нейропатической боли; тревоги (например, посттравматического стрессового расстройства или PTSD); депрессии; гипертензии; недостаточности питания; ожирения (например, саркопении в результате хронического ожирения); сексуальной дисфункции; и воспалительного заболевания (например, воспалительного заболевания, ассоциированного с анорексией, или кахексией, или саркопенией, или истощением мышечной ткани).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения состояния, заболевания или расстройства у млекопитающего (например, человека), нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному млекопитающему (например, человеку) соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения, где указанное состояние, заболевание или расстройство выбрано из кахексии (в том числе, например, кахексии, ассоциированной с хроническим заболеванием, таким как кахексия, ассоциированная с раком, кахексия, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), кахексия, ассоциированная с

сердечной недостаточностью, например, кахексия, ассоциированная с застойной сердечной недостаточностью (CHF), кахексия, ассоциированная с хроническим заболеванием почек (CKD); кахексии, ассоциированной с лечением хронического заболевания, такой как кахексия, ассоциированная с лечением рака, или кахексия, ассоциированная с лечением сердечной недостаточности (например, CHF)); анорексии или нервной анорексии (например, анорексии у пожилых, анорексии, ассоциированной с химиотерапией и/или лучевой терапией); тошноты; рвоты; уменьшения массы тела (например, непроизвольного уменьшения массы тела); снижения прибавки массы тела и отставания в физическом развитии; саркопении; истощения мышечной ткани; мышечной слабости; старческой астении; остеопороза; поражений костей (например, потери костной массы); боли; нейропатической боли; тревоги (например, посттравматического стрессового расстройства или PTSD); депрессии; гипертензии; недостаточности питания; ожирения (например, саркопении в результате хронического ожирения); сексуальной дисфункции; и воспалительного заболевания (например, воспалительного заболевания, ассоциированного с анорексией, или кахексией, или саркопенией, или истощением мышечной ткани).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ антагонистического воздействия на рецептор меланокортина-4 (MC4R), включающий приведение в контакт MC4R с соединением формулы I или фармацевтически приемлемой солью данного соединения.

Следует понимать, что как предшествующее общее описание, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 показана иллюстративная монокристаллическая структура для соединения из примера 14.

На ФИГ. 2 показана иллюстративная монокристаллическая структура для соединения из примера 15.

На ФИГ. 3 показана наблюдаемая репрезентативная картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы соединения P23.

На ФИГ. 4 показана наблюдаемая репрезентативная картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы соединения C69.

На ФИГ. 5 показана наблюдаемая репрезентативная картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы соединения P28.

На ФИГ. 6 показана наблюдаемая репрезентативная картина дифракции рентгеновских лучей на порошке для кристаллической формы соединения из примера 14.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение может быть легче понято посредством ссылки на следующее далее подробное описание типичных воплощений изобретения и включенные в него примеры.

Следует понимать, что данное изобретение не ограничивается конкретными способами синтеза, которые, конечно, могут варьировать. Также следует понимать, что терминология, использованная в настоящей заявке, предназначена только для описания конкретных воплощений и не подразумевает ограничения. В этом описании и в формуле изобретения, которые следуют далее, будет сделана ссылка на ряд терминов, которые должны быть определены как имеющие следующие приведенные ниже значения.

Как использовано в настоящей заявке, слова в единственном числе могут означать «один или более». Как использовано в настоящей заявке в пункте(ах) формулы изобретения, при использовании вместе со словом «содержащий», слова в единственном числе могут означать «один или более чем один». Использованный в настоящей заявке термин «другой» может означать «по меньшей мере второй или следующие».

Термин «примерно» относится к относительному термину, обозначающему приближение, составляющее плюс или минус 10% от номинального значения, к которому он относится, в одном из воплощений к плюс или минус 5%, в другом воплощении к плюс или минус 2%. Для области техники, к которой относится данное изобретение, этот уровень приближения является подходящим, если только специально не указано, что значение требует более узкого диапазона.

Термин «соединение», при использовании в данном описании, включает любое фармацевтически приемлемое производное или любой вариант, в том числе конформационные изомеры (например, *цис*- и *транс*-изомеры) и все оптические изомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров, а также сольваты, гидраты, изоморфы, полиморфы, таутомеры, сложные эфиры, солевые формы и пролекарства. Выражение «пролекарство» относится к соединениям, представляющим собой предшественники лекарственных

средств, которые после введения высвобождают лекарственное средство *in vivo* посредством некоего химического или физиологического процесса (например, пролекарство при внесении его в среду с физиологическим рН или под действием ферментов превращается в требуемую для лекарственного средства форму).

Термин «алкил» означает ациклическую, насыщенную алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой/линейной или разветвленной. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил и *трет*-бутил. Содержание атомов углерода в алкильной и различных других углеводородсодержащих группировках указывается префиксом, определяющим нижнее и верхнее число атомов углерода в данной группировке, то есть, префикс указывает на группировку из атомов углерода в количестве от целого числа «*i*» до целого числа «*j*», включительно. Таким образом, например, C₁₋₄алкил относится к алкилу из одного до четырех атомов углерода, включительно. Репрезентативные примеры C₁₋₄алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил и *трет*-бутил. В качестве другого примера C₁₋₄алкил относится к алкилу, содержащему от одного до двух атомов углерода, включительно (т.е. метилу или этилу). Алкильная группа возможно может быть замещена 1 или несколькими (например, от 1 до 5) подходящими заместителями, когда это указано.

В различных местах в описании настоящего изобретения заместители для соединений по изобретению описаны в виде групп или в виде диапазонов. В частности, подразумевается, что изобретение включает в себя все и каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, конкретно подразумевается, что термин «C₁-C₄алкил» включает в себя C₁алкил (метил), C₂алкил (этил), C₃алкил и C₄алкил. В качестве другого примера конкретно подразумевается, что термин «4-7-членный гетероциклоалкил» включает в себя любую 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу.

Использованный в данном описании термин «*n*-членный», где *n* представляет собой целое число, обычно описывает число образующих кольцо атомов в группировке, при этом число образующих кольцо атомов равно *n*. Например, пиридинил представляется собой пример 6-членного гетероарильного кольца, а пиразолил представляется собой пример 5-членной гетероарильной группы.

Использованный в данном описании термин «алкокси» или «алкилокси» относится к -О-алкильной группе. Например, термин «С₁-4алкокси» или «С₁-4алкилокси» относится к -О-(С₁-4алкильной) группе; в качестве другого примера термин «С₁-2алкокси» или «С₁-2алкилокси» относится к группе -О-(С₁-2алкил). Примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), *трет*-бутокси и тому подобное. Группа алкокси или алкилокси возможно может быть замещена 1 или несколькими (например, от 1 до 5) подходящими заместителями, когда это указано.

Термин «галоген» или «атом галогена», использованный в данном описании, означает -F, -Cl, -Br или -I.

Использованный в данном описании термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, имеющей один или более чем один галогеновый заместитель (вплоть до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена). Например, термин «С₁-4галогеналкил» относится к С₁-4алкильной группе, имеющей один или более чем один галогеновый заместитель (вплоть до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена); а термин «С₁-2галогеналкил» относится к С₁-2алкильной группе (т.е. метильной или этильной), имеющей один или более чем один галогеновый заместитель (вплоть до пергалогеналкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом галогена). Примеры галогеналкильных групп включают -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -C₂F₅, -CH₂Cl и тому подобное.

«Фторалкил» означает алкил, как он определен в данном описании, замещенный одним или более чем одним заместителем фтором (-F) (вплоть до перфторалкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом фтора). Термин «С₁-2фторалкил» относится к С₁-2алкильной группе (т.е. метильной или этильной), имеющей один или более чем один заместитель фтор (вплоть до перфторалкила, т.е. когда каждый атом водорода алкильной группы заменен на атом фтора); а термин «С₁фторалкил» относится к метилу, имеющему 1, 2 или 3 заместителя, такого как фтор. Примеры С₁фторалкила включают фторметил, дифторметил и трифторметил; некоторые примеры С₂фторалкила включают 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 1,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1,2-трифторэтил и тому подобное.

Использованный в данном описании термин «галогеналкокси» относится к -О-галогеналкильной группе. Например, термин «С₁-4галогеналкокси» относится к -О-(С₁-

галогеналкильной) группе; а термин «С₁₋₂галогеналкокси» относится к -O-(С₁₋₂галогеналкильной) группе. В случае еще одного примера термин «С₁галогеналкокси» относится к метоксигруппе, имеющей один, два или три галогеновых заместителя. Примером галогеналкокси является -OCF₃ или -OCHF₂.

Использованный в данном описании термин «фторалкокси» относится к -O-фторалкильной группе. Например, термин «С₁₋₂фторалкокси» относится к -O-(С₁₋₂фторалкильной) группе; а термин «С₁фторалкокси» относится к -O-(С₁фторалкильной) группе. Примеры С₁фторалкокси включают -O-CH₂F, -O-CHF₂ и -O-CF₃. Некоторые примеры С₂фторалкокси включают -O-CH₂CHF₂, -O-CH₂-CHF₂, -O-CH₂CF₃, -O-CF₂CH₃ и -O-CF₂CF₃.

Использованный в данном описании термин «гидроксиалкил» или «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, имеющей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН. Термин «С₁₋₄гидроксиалкил» или «С₁₋₄гидроксиалкил» относится к С₁₋₄алкильной группе, имеющей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН; а термин «С₁₋₂гидроксиалкил» или «С₁₋₂гидроксиалкил» относится к С₁₋₂алкильной группе, имеющей один или более (например, 1, 2 или 3) заместителей ОН. Примером гидроксиалкила является -CH₂ОН или -CH₂CH₂ОН.

Использованный в данном описании термин «циклоалкил» относится к насыщенным или ненасыщенным, неароматическим, моноциклическим или полициклическим (таким как бициклические) углеводородным кольцам (например, моноциклическим, таким как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, или бициклическим, включая спиро-, конденсированные или мостиковые системы (такие как бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.2.1]октанил или бицикло[5.2.0]нонанил, декагидронафталинил и т.д.). Циклоалкильная группа имеет от 3 до 15 (например, от 3 до 14, от 3 до 10, от 3 до 6, от 3 до 4 или от 4 до 6) атомов углерода. В некоторых воплощениях циклоалкил возможно может содержать одну, две или более некумулярированных неароматических двойных или тройных связей и/или от одной до трех групп оксо. В некоторых воплощениях бициклоалкильная группа имеет 6-14 атомов углерода. Термин «С₃₋₄циклоалкил», использованный в данном описании, означает насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 4 атомов углерода. Примеры С₃₋₄циклоалкила включают циклопропил и циклобутил. В определение циклоалкила также включены группировки, имеющие одно или более

ароматических колец (включая арильное и гетероарильное), конденсированных с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или пиридинильные производные циклопентана (5-членного циклоалкила), циклопентена, циклогексана (6-членного циклоалкила) и тому подобное, например, 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил или 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, каждый из которых включает 5-членную или 6-членную циклоалкильную группировку, которая конденсирована с гетероарильным кольцом (т.е. пиридинильным кольцом). Циклоалкильная или С₃₋₄циклоалкильная группа возможно может быть замещена 1 или несколькими (например, от 1 до 5) подходящими заместителями, когда это указано.

Термин «С₃₋₄циклоалкил-С₁₋₄алкил-», использованный в данном описании, означает С₃₋₄циклоалкил, как он определен в настоящей заявке, прикрепленный к исходной молекулярной группировке через С₃₋₄алкильную группу, как она определена в данном описании. Некоторые примеры группы С₃₋₄циклоалкил-С₁₋₄алкил- включают циклопропилметил, 2-циклопропилэтил, 2-циклопропилпропил, 3-циклопропилпропил, циклобутилметил, 2-циклобутилэтил, 2-циклобутилпропил и 3-циклобутилпропил.

Использованный в данном описании термин «гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической (включающей 2 или более колец, которые конденсированы вместе, как например, в спиро-, конденсированных или мостиковых системах, например, в бициклической кольцевой системе), насыщенной или ненасыщенной, неароматической 4-15-членной кольцевой системе (такой как 4-14-членная кольцевая система, 4-12-членная кольцевая система, 5-10-членная кольцевая система, 4-7-членная кольцевая система, 4-6-членная кольцевая система или 5-6-членная кольцевая система), включающей 1-14 образующих кольцо атомов углерода и 1-10 образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N (и возможно P или B, при их наличии). Гетероциклоалкильная группа также возможно может содержать одну или более групп оксо (т.е. =O) или тионо (т.е. =S). Например, термин «4-7-членный гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической, насыщенной или ненасыщенной, неароматической 4-7-членной кольцевой системе, которая содержит один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N. В качестве другого примера термин «5- или 6-членный гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической, насыщенной или ненасыщенной, неароматической 5- или 6-членной кольцевой системе, которая содержит один или более образующих кольцо гетероатомов,

каждый из которых независимо выбран из O, S и N. Гетероциклоалкильная группа возможно может быть замещена 1 или несколькими (например, от 1 до 5) подходящими заместителями, когда это указано.

Некоторые примеры 4-7-членного гетероциклоалкила включают азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, имидазолидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тиоморфолинил, тетрагидротиазинил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, тетрагидродиазинил и тетрагидропиранил (также известный как оксанил). Некоторые другие примеры 4-7-членного гетероциклоалкила включают тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил), имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, 1,3-оксазолидин-3-ил, 1,4-оксазепан-2-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тиазинан-3-ил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, 1,4-оксазин-4-ил, оксазолидинонил, 2-оксо-пиперидинил (например, 2-оксо-пиперидин-1-ил), 2-оксазепан-3-ил и тому подобное.

Использованный в данном описании термин «гетероарил» относится к моноциклическим или конденсированным кольцевым полициклическим ароматическим гетероциклическим группам с одним или более гетероатомами в качестве членов кольца (образующих кольцо атомов), каждый из которых независимо выбран из O, S и N, по меньшей мере в одном кольце. Гетероарильная группа имеет 5-14 образующих кольцо атомов, в том числе 1-13 атомов углерода и 1-8 гетероатомов, выбранных из O, S и N. В некоторых воплощениях гетероарильная группа имеет 5-10 образующих кольцо атомов, в том числе от одного до четырех гетероатомов. Гетероарильная группа также может содержать от одной до трех групп оксо или тионо (т.е. =S). В некоторых воплощениях гетероарильная группа имеет 5-8 образующих кольцо атомов, в том числе один, два или три гетероатома. Например, термин «5-членный гетероарил» относится к моноциклической гетероарильной группе, определенной выше, с 5 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце; термин «6-членный гетероарил» относится к моноциклической гетероарильной группе, определенной выше, с 6 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце; а термин «5- или 6-членный гетероарил» относится к моноциклической гетероарильной группе,

определенной выше, с 5 или 6 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце. Гетероарильная группа возможно может быть замещена 1 или несколькими (например, от 1 до 5) подходящими заместителями, когда это указано. Примеры моноциклических гетероариллов включают гетероарилы с 5 образующими кольцо атомами, включая от одного до трех гетероатомов, или гетероарилы с 6 образующими кольцо атомами, в том числе одним, двумя или тремя гетероатомами азота. Примеры конденсированных бициклических гетероариллов включают два конденсированных 5- и/или 6-членных моноциклических кольца, в том числе от одного до четырех гетероатомов.

Некоторые примеры гетероарильных групп включают пиридинил (например, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил), пиразинил, пиримидинил (например, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил или пиримидин-5-ил), пиридазинил (например, пиридазин-3-ил или пиридазин-4-ил), тиенил, фурил, имидазолил (например, 1*H*-имидазол-4-ил), пирролил, оксазолил (например, 1,3-оксазолил, 1,2-оксазолил), тиазолил (например, 1,2-тиазолил, 1,3-тиазолил), пиразолил (например, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил), тетразолил (например, 2*H*-тетразол-5-ил), триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил), оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,3,4-тиадиазолил или 1,2,4-тиадиазолил), хинолил, изохинолил, бензотиенил, бензофурил, индолил, бензотиазолил, 1,2-бензоксазолил, 1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазинил, имидазо[1,5-*a*]пиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, 1*H*-индазолил, 9*H*-пуринил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинил, изоксазоло[5,4-*c*]пиридазинил, изоксазоло[3,4-*c*]пиридазинил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил, 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолил, пиридон, пиримидоне, пиразинон, пиримидинон, 1*H*-имидазол-2(3*H*)-он, 1*H*-пиррол-2,5-дион, 3-оксо-2*H*-пиридазинил, 1*H*-2-оксо-пиримидинил, 1*H*-2-оксо-пиридинил, 2,4(1*H*,3*H*)-диоксо-пиримидинил, 1*H*-2-оксо-пиразинил и тому подобное.

Как использовано в данном описании, соединение формулы I, описанное в настоящей заявке, включает возможные замещения и переменные. Очевидно, что обычная валентность каждого указанного (возможно замещенного) атома или каждой указанной (возможно замещенной) группировки не должна быть превышена и что любое

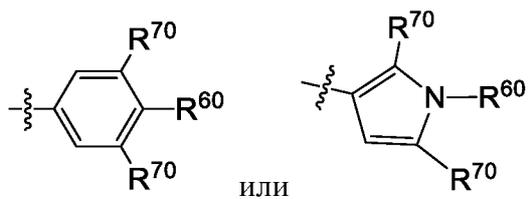
из возможных замещений приводит к образованию стабильного соединения. Также понятно, что комбинации возможных заместителей и/или переменных допустимы, но только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильного соединения.

Как использовано в данном описании и если не указано иное, то место присоединения заместителя может находиться в любом подходящем положении заместителя. Например, пиперидинил может представлять собой пиперидин-1-ил (присоединенный через атом N пиперидинила), пиперидин-2-ил (присоединенный через атом С в положении 2 пиперидинила), пиперидин-3-ил (присоединенный через атом С в положении 3 пиперидинила) или пиперидин-4-ил (присоединенный через атом С в положении 4 пиперидинила). В качестве другого примера пиридинил (или пиридил) может представлять собой 2-пиридинил (или пиридин-2-ил), 3-пиридинил (или пиридин-3-ил) или 4-пиридинил (или пиридин-4-ил).

Как использовано в данном описании, место присоединения заместителя может быть конкретизировано с целью указания положения, где этот заместитель присоединяется к другой группировке. Например, «(С₃-циклоалкил)-С₁-4алкил-» означает, что присоединение происходит по «С₁-4алкильной» части группы «(С₃-циклоалкил)-С₁-4алкил-».

Когда замещенная или возможно замещенная группировка описывается без указания атома, через который такая группировка связана с заместителем, тогда заместитель может быть связан через любой соответствующий атом в такой группировке. Например, в случае замещенной группы «(С₃-циклоалкил)-С₁-4алкил-» заместитель на циклоалкилалкиле (т.е. группе (С₃-циклоалкил)-С₁-4алкил-) может быть связан с любым атомом углерода в алкильной части или в циклоалкильной части циклоалкилалкила. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, но только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Использованный в данном описании термин «соседний», при описании взаиморасположений двух замещающих групп на кольцевых структурах, относится к двум замещающим группам, которые соответственным образом присоединены к двум образующим кольцо атомам того же кольца, при этом такие два образующих кольцо атома соединены напрямую посредством химической связи. Например, в каждой из приведенных ниже структур:



одна из двух групп R⁷⁰ является соседней для группы R⁶⁰.

Термин «млекопитающие» относится к теплокровным позвоночным животным, характеризующимся секрецией молока особями женского пола для вскармливания потомства, таким как морские свинки, мыши, крысы, карликовые песчанки, кошки, кролики, собаки, коровы, козы, овцы, лошади, обезьяны, шимпанзе и люди.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает вещество (например, соединения по изобретению) и любую его соль или композицию, содержащую данное вещество или соль по изобретению, которые подходят для введения пациенту.

Использованные в данном описании выражения «реакционно-инертный растворитель» и «инертный растворитель» относятся к растворителю или смеси растворителей, не взаимодействующим с исходными веществами, реагентами, промежуточными соединениями или продуктами таким образом, который неблагоприятно влияет на выход желаемого продукта.

Использованный в данном описании термин «селективность» или «селективный» относится к большему эффекту соединения в первом анализе по сравнению с эффектом того же соединения во втором анализе. Например, в «действующих избирательно в кишечнике» соединениях первый анализ предназначен для определения периода полувыведения соединения из кишечника, а второй анализ предназначен для определения периода полувыведения соединения из печени.

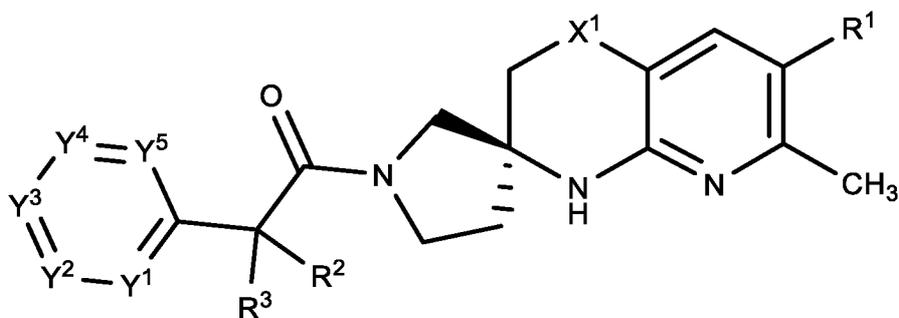
«Терапевтически эффективное количество» означает такое количество соединения по настоящему изобретению, которое (1) лечит или предотвращает конкретное заболевание, состояние или расстройство; (2) ослабляет, уменьшает интенсивность или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства; или (3) предотвращает или задерживает начало одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящей заявке.

Термин «подвержение лечению», «лечить» или «лечение», как он использован в данном описании, охватывает как превентивное, т.е. профилактическое, так и паллиативное лечение, включая реверсирование, облегчение, ослабление или

замедление прогрессирования заболевания (либо расстройства или состояния) либо любого повреждения ткани, ассоциированного с одним или более симптомами заболевания (либо расстройства или состояния).

Использованный в данном описании термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных группировок в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» MC4R с соединением по изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению млекопитающему, такому как человек, имеющему MC4R, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий MC4R.

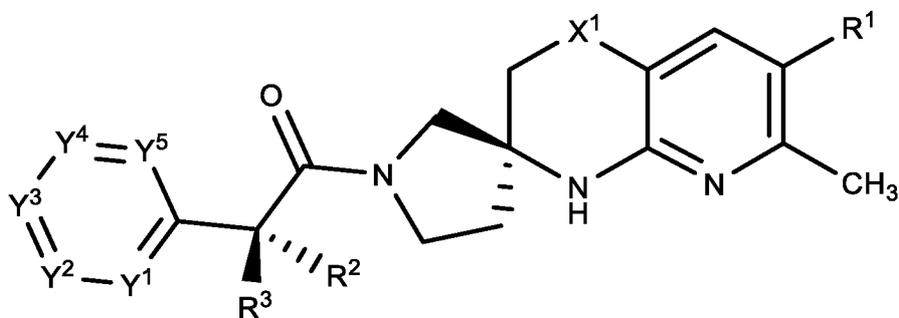
Воплощение A2 представляет собой следующее воплощение для воплощения A1, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы Ia:



Ia

или его фармацевтически приемлемую соль, и где переменные R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 определены точно так же, как эти переменные в воплощении A1.

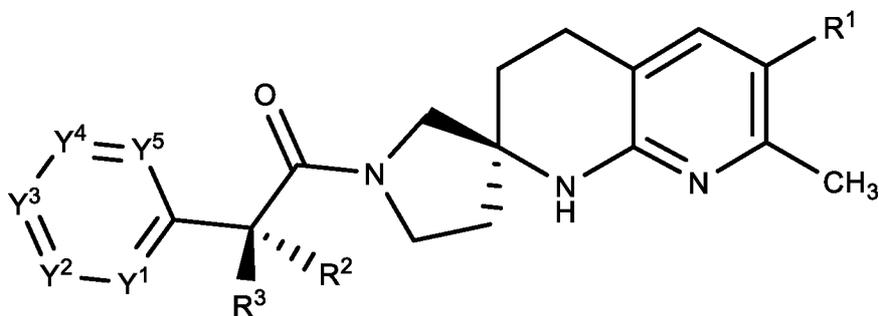
Воплощение A3 представляет собой следующее воплощение для воплощения A1 или A2, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль, и где переменные R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 определены точно так же, как эти переменные в воплощении A1.

Воплощение A4 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемую соль, и где переменные R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 определены точно так же, как эти переменные в воплощении A1.

Воплощение A5 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где:

R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, возможно замещенный 1-4 группами C_{1-4} алкил или R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил или (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, где каждый из указанных C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси; или два смежных R^A вместе с двумя атомами в кольце 5- или 6-членного гетероарила, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо либо конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, кажд(ое)ый из которых возможно замещен(о) 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

Воплощение A6 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R^1 представляет собой H, галоген или 4-7-членный гетероциклоалкил.

Воплощение A7 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R^1 представляет собой H или галоген.

Воплощение A8 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R^1 представляет собой H.

Воплощение A9 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R^1 представляет собой галоген (например, Cl).

Воплощение A10 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил (например, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолино), возможно замещенный 1-4 группами C_{1-4} алкил.

Воплощение A11 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R^1 представляет собой R^{1a} .

Воплощение A12 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ; и

R^{1a} представляет собой 5-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил или (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, где каждый из указанных C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси; или два смежных R^A вместе с двумя атомами в кольце 5-членного гетероарила, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

Воплощение A13 представляет собой следующее воплощение для воплощения A11 или A12, где R^{1a} представляет собой 5-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил или (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, где каждый из указанных C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

Воплощение A14 представляет собой следующее воплощение для воплощения A11 или A12, где R^{1a} представляет собой 5-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил.

Воплощение A15 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A12 до A14, где каждый из образующих кольцо атомов 5-членного гетероарила в R^{1a} представляет собой атом углерода или азота.

Воплощение A16 представляет собой следующее воплощение для воплощения A11, где R^{1a} представляет собой пиразолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2-тиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3-тиазолил, имидазол, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил или [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинил-, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси и C_{3-4} циклоалкила.

Воплощение A17 представляет собой следующее воплощение для воплощения A11, где R^{1a} представляет собой 1*H*-пиразол-4-ил, 1*H*-1,2,4-триазол-3-ил, 2*H*-1,2,3-триазол-4-ил, 2*H*-тетразол-5-ил, 1,2-тиазол-5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, 1,3-тиазол-2-ил, 1,3-тиазол-4-ил, 1*H*-имидазол-4-ил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-ил или [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси и C_{3-4} циклоалкила.

Воплощение A18 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где:

R^1 представляет собой R^{1a} , и

R^{1a} представляет собой 5-членный гетероарил, замещенный 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил или (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, где каждый из указанных C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси; или два смежных R^A вместе с двумя атомами в кольце 5-

членного гетероарила, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероарил либо конденсированный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -СN, С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, С₁₋₄алкокси и С₁₋₄галогеналкокси.

Воплощение А19 представляет собой следующее воплощение для воплощения А18, при этом два R^А являются смежными и вместе с двумя атомами в кольце 5-членного гетероарила, к которому они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -СN, С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, С₁₋₄алкокси и С₁₋₄галогеналкокси; и где каждый из оставшихся R^А, если они присутствуют, независимо представляет собой галоген, -ОН, -СN, С₁₋₄алкил, С₁₋₄галогеналкил, С₁₋₄алкокси, С₁₋₄галогеналкокси, С₃₋₄циклоалкил или (С₃₋₄циклоалкил)-С₁₋₄алкил-, где каждый из указанных С₁₋₄алкила, С₃₋₄циклоалкила и (С₃₋₄циклоалкил)-С₁₋₄алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -СN, С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, С₁₋₄алкокси и С₁₋₄галогеналкокси.

Воплощение А20 представляет собой следующее воплощение для воплощения А18, где два R^А являются смежными и вместе с двумя атомами в кольце 5-членного гетероарила, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероциклоалкил, возможно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -СN, С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, С₁₋₄алкокси и С₁₋₄галогеналкокси; и где каждый из оставшихся R^А, если они присутствуют, независимо представляет собой галоген, -ОН, -СN, С₁₋₄алкил, С₁₋₄галогеналкил, С₁₋₄алкокси, С₁₋₄галогеналкокси, С₃₋₄циклоалкил или (С₃₋₄циклоалкил)-С₁₋₄алкил-, где каждый из указанных С₁₋₄алкила, С₃₋₄циклоалкила и (С₃₋₄циклоалкил)-С₁₋₄алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -СN, С₁₋₄алкила, С₁₋₄галогеналкила, С₁₋₄алкокси и С₁₋₄галогеналкокси.

Воплощение А21 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от А1 до А4, где:

R¹ представляет собой R^{1а}; и

R^{1a} представляет собой 6-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил или (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, где каждый из указанных C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси; или два смежных R^A вместе с двумя атомами в кольце 6-членного гетероарила, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо либо конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, кажд(ое)ый из которых возможно замещен(о) 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

Воплощение A22 представляет собой следующее воплощение для воплощения A21, где R^{1a} представляет собой 6-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил или (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, где каждый из указанных C_{1-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и (C_{3-4} циклоалкил)- C_{1-4} алкила- возможно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

Воплощение A23 представляет собой следующее воплощение для воплощения A21, где R^{1a} представляет собой 6-членный гетероарил, возможно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^A , и при этом R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил.

Воплощение A24 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A21 до A23, где каждый из образующих кольцо атомов 6-членного гетероарила в R^{1a} представляет собой атом углерода или азота. В следующем воплощении 1, 2 или 3 образующих кольцо атомов 6-членного гетероарила в R^{1a} представляют собой атомы азота (а оставшиеся из образующих кольцо атомов представляют собой атомы углерода).

Воплощение A25 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A21 до A23, где R^{1a} представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиазинил или пиримидинил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3

независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_1 -алкил, C_1 -галогеналкил, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси или C_3 -циклоалкил.

Воплощение A26 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A21 до A23, где R^{1a} представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ил, пиразин-2-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил или пиримидин-5-ил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_1 -алкил, C_1 -галогеналкил, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси или C_3 -циклоалкил.

Воплощение A27 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A21 до A23, где R^{1a} представляет собой пиримидинил, возможно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_1 -алкил, C_1 -галогеналкил, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси или C_3 -циклоалкил.

Воплощение A28 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A21 до A23, где R^{1a} представляет собой пиримидин-2-ил, возможно замещенный 1 или 2 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_1 -алкил, C_1 -галогеналкил, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси или C_3 -циклоалкил.

Воплощение A29 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A21 до A23, где R^{1a} представляет собой пиримидин-2-ил.

Воплощение A30 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R^1 представляет собой фенил, при этом фенил замещен 3 или 4 независимо выбранными R^B , причем два смежных R^B вместе с двумя образующими кольцо атомами фенила, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C_1 -алкила, C_1 -галогеналкила, C_1 -алкокси и C_1 -галогеналкокси; и где каждый из оставшихся R^B независимо представляет собой галоген, -ОН, -CN, C_1 -алкил, C_1 -галогеналкил, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси или C_3 -циклоалкил;

Воплощение A31 представляет собой следующее воплощение для воплощения A30, где R^1 представляет собой 1,2-бензоксазолил (например, 2-бензоксазол-6-ил) или 1,3-бензотиазолил (например, 1,3-бензотиазол-5-ил), каждый из которых возможно

замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C₁-алкила, C₁-галогеналкила, C₁-алкокси и C₁-галогеналкокси.

Воплощение A32 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A4, где R¹ представляет собой фенил, при этом фенил замещен R^{B1} и возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, -ОН, -CN, C₁-алкила, C₁-галогеналкила, C₁-алкокси, C₁-галогеналкокси и C₃-циклоалкил.

Воплощение A33 представляет собой следующее воплощение для воплощения A32, где R^{B1} представляет собой 1,3,4-оксадиазолил (например, 1,3,4-оксадиазол-2-ил), 1,2,4-оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазол-3-ил) или 1,3-оксазолил (например, 1,3-оксазол-5-ил), каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -ОН, -CN, C₁-алкила, C₁-галогеналкила, C₁-алкокси, C₁-галогеналкокси и C₃-циклоалкил.

Воплощение A34 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3 и от A5 до A33, где X¹ представляет собой CH₂.

Воплощение A35 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3 и от A5 до A33, где X¹ представляет собой CH(CH₃).

Воплощение A36 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где каждый из R² и R³ независимо представляет собой H, F или C₁-алкил.

Воплощение A37 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где каждый из R² и R³ независимо представляет собой H, F или C₁-алкил.

Воплощение A38 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где каждый из R² и R³ независимо представляет собой H или C₁-алкил.

Воплощение A39 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где каждый из R² и R³ независимо представляет собой H или C₁-алкил.

Воплощение A40 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где каждый из R² и R³ независимо представляет собой H или метил.

Воплощение A41 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, а R^3 представляет собой H.

Воплощение A42 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где R^2 представляет собой C_{1-2} алкил, а R^3 представляет собой H.

Воплощение A43 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A35, где R^2 представляет собой метил, а R^3 представляет собой H.

Воплощение A44 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A43, где каждый из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 .

Воплощение A45 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A43, где один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой N, а каждый из оставшихся независимо представляет собой CR^4 .

Воплощение A46 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A43, где Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^1 , Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 .

Воплощение A47 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A43, где двое из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N, а каждый из оставшихся Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 .

Воплощение A48 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A43, где Y^1 представляет собой N, Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 .

Воплощение A49 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A48, где каждый R^4 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-2} алкил, C_{1-2} галогеналкил, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-2} алкокси или C_{1-2} галогеналкокси.

Воплощение A50 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A48, где каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl, $-CH_3$, C_{1-2} фторалкил, $-OCH_3$ или C_{1-2} фторалкокси.

Воплощение A51 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A48, где каждый R^4 независимо представляет собой H, галоген или C_{1-2} алкокси.

Воплощение A52 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A48, где каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl или $-OCH_3$.

Воплощение A53 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A48, где каждый R^4 независимо представляет собой H, F или $-OCH_3$.

Воплощение A54 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой пиразолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2-тиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3-тиазолил, имидазолил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил или [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$, C_1 -алкила, C_1 -галогеналкила, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси и C_3 -циклоалкила;

X^1 представляет собой CH_2 или $CH(CH_3)$;

R^2 представляет собой C_1 -алкил и R^3 представляет собой H;

один из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляет собой N, а каждый из оставшихся Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl, $-CH_3$, C_1 фторалкил, $-OCH_3$ или C_1 фторалкокси.

Воплощение A55 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил или тетразолил (например, *2H*-тетразол-5-ил), каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$, C_1 -алкила, C_1 -галогеналкила, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси и C_3 -циклоалкила;

X^1 представляет собой CH_2 ;

R^2 представляет собой C_1 -алкил и R^3 представляет собой H;

Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^1 , Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl, $-CH_3$, C_1 фторалкил, $-OCH_3$ или C_1 фторалкокси.

Воплощение A56 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой тетразолил (например, *2H*-тетразол-5-ил), возможно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_1 -алкил, C_1 -галогеналкил, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси или C_3 -циклоалкил (например, R^{1a} представляет собой *2H*-тетразол-5-ил, замещенный C_1 -алкилом, таким как метил);

X^1 представляет собой CH_2 ;

R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой H;

Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^1 , Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl или $-OCH_3$.

Воплощение A57 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой пиразолил (например, *1H*-пиразол-4-ил), возможно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_1 -алкил, C_1 -галогеналкил, C_1 -алкокси, C_1 -галогеналкокси или C_3 -циклоалкил (например, R^{1a} представляет собой *1H*-пиразол-4-ил, замещенный C_1 -алкилом, таким как метил);

X^1 представляет собой CH_2 ;

R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой H;

Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^1 , Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl или $-OCH_3$ (например, каждый R^4 независимо представляет собой H, F или $-OCH_3$).

Воплощение A58 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -СN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил;

X^1 представляет собой CH_2 или $CH(CH_3)$;

R^2 представляет собой C_{1-2} алкил и R^3 представляет собой Н;

один из Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 и Y^5 представляет собой N, а каждый из оставшихся Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой Н, F, Cl, $-CHF_2$ или $-OCH_3$.

Воплощение A59 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -СN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил;

X^1 представляет собой CH_2 ;

R^2 представляет собой C_{1-2} алкил и R^3 представляет собой Н;

Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^1, Y^2, Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой Н, F или $-OCH_3$.

Воплощение A60 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой пиримидинил (например, пиримидин-2-ил), возможно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, -ОН, -СN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил (например, R^{1a} представляет собой незамещенный пиримидин-2-ил);

X^1 представляет собой CH_2 ;

R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой Н;

Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^1, Y^2, Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl или $-OCH_3$ (например, каждый R^4 независимо представляет собой H, F или $-OCH_3$).

Воплощение A61 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил, возможно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил (например, R^{1a} представляет собой незамещенный [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил);

X^1 представляет собой CH_2 ;

R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой H;

Y^3 представляет собой N, а каждый из Y^1 , Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl или $-OCH_3$ (например, каждый R^4 независимо представляет собой H, F или $-OCH_3$).

Воплощение A62 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиазанил или пиримидинил, каждый из которых возможно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^A , где каждый R^A представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил;

X^1 представляет собой CH_2 или $CH(CH_3)$;

R^2 представляет собой C_{1-2} алкил и R^3 представляет собой H;

каждый из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-OCH_3$.

Воплощение A63 представляет собой следующее воплощение для любого из воплощений от A1 до A3, где:

R^1 представляет собой H;

X^1 представляет собой CH_2 или $CH(CH_3)$;

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой H или C_{1-2} -алкил (например, каждый из R^2 и R^3 представляет собой H);

каждый из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ; и

каждый R^4 независимо представляет собой H, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ или $-OCH_3$ (например, каждый R^4 независимо представляет собой H или F, например, один из R^4 представляет собой F, а каждый из оставшихся R^4 представляет собой H).

В настоящей заявке описано воплощение A64 (следующее воплощение для воплощения A1), где предложено соединение, выбранное из соединений примеров 1-201 в разделе ПРИМЕРЫ или их фармацевтически приемлемой соли (или их исходного соединения, где типичное соединение, например, представляет собой соль).

В воплощении A65 (следующем воплощении для воплощения A1) предложено соединение, выбранное из

2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-1-[7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

1-[7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-она;

1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она;

2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она; и

2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{7-метил-6-[(4,6-²H₂)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-она,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В воплощении А66 (следующем воплощении для воплощения 1) предложено соединение, выбранное из

(2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-она;

1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она;

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

(2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она; и

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-[(4,6-²H₂)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

В воплощении А67 (следующем воплощении для воплощения А1) предложено соединение, выбранное из

(2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, диастереомера-1 (DIAST-1);

2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, DIAST-1;

2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, DIAST-2;

1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-она, DIAST-1;

1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она, DIAST-1;

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

(2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она;

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, DIAST-1; и

(2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-[(4,6-²H₂)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, или его фармацевтически приемлемая соль.

В воплощении А68 (следующем воплощении для воплощения А1) предложено соединение, которое представляет собой (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В воплощении А69 (следующем воплощении для воплощения А1) предложено соединение, которое представляет собой (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он.

В воплощении А70 (следующем воплощении для воплощения А69) предложена кристаллическая форма (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она. В следующем воплощении для воплощения А70 кристаллическая форма демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в значениях 2θ, выбранного из пиков при 8,7 ± 0,2°; 11,1 ± 0,2°; и 13,3 ± 0,2°.

В следующем воплощении для воплощения А70 кристаллическая форма представляет собой Форму I, описанную в настоящей заявке в примере 14. В некоторых

картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере четыре (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X1.

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую, как показано на Фиг. 1.

Каждое воплощение, соединение из примера или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть заявлены по отдельности или сгруппированы вместе в любой комбинации с любым количеством каждого из описанных в настоящей заявке воплощений.

Спироциклическое соединение формулы I (дополнительно включающее соединение формулы Ia, II или III) по изобретению может быть использовано в любой из фармацевтических композиций, в любом из применений и в любых способах по изобретению, описанных в настоящей заявке.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представляет собой антагонист MC4R. Таким образом, согласно настоящему изобретению также предложен способ антагонистического воздействия на MC4R (или *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт (в том числе посредством инкубирования) MC4R с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью (например, выбранными из воплощений A1-A70 или из соединений примеров 1-201 данного описания), описанными в настоящей заявке.

Количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, использованное в любом из способов (или применений) по настоящему изобретению, является эффективным для антагонистического воздействия на MC4R.

Другое воплощение настоящего изобретения включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения (например, выбранных из воплощений A1-A70 или из соединений примеров 1-201 данного описания) в качестве лекарственного средства, в частности там, где это лекарственное средство предназначено для применения для лечения связанного с MC4R состояния, заболевания или расстройства, включающем введение млекопитающему, такому как человек, нуждающийся в таком лечении, терапевтически эффективного количества.

Другое воплощение настоящего изобретения включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения (например, выбранных из воплощений A1-A70 или из соединений примеров 1-201 данного

описания) для изготовления лекарственного средства для лечения связанного с MC4R состояния, заболевания или расстройства, включающего введение млекопитающему, такому как человек, нуждающийся в таком лечении, терапевтически эффективного количества.

Другое воплощение настоящего изобретения включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения (например, выбранных из воплощений A1-A70 или из соединений примеров 1-201 данного описания) в качестве лекарственного средства, в частности там, где это лекарственное средство предназначено для применения для лечения состояния, заболевания или расстройства, выбранного из кахексии (в том числе, например, кахексии, ассоциированной с хроническим заболеванием, таким как кахексия, ассоциированная с раком, кахексия, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), кахексия, ассоциированная с сердечной недостаточностью, например, кахексия, ассоциированная с застойной сердечной недостаточностью (CHF), кахексия, ассоциированная с хроническим заболеванием почек (СКД); кахексии, ассоциированной с лечением хронического заболевания, такой как кахексия, ассоциированная с лечением рака, или кахексия, ассоциированная с лечением сердечной недостаточности (например, CHF)); анорексии или нервной анорексии (например, анорексии у пожилых, анорексии, ассоциированной с химиотерапией и/или лучевой терапией); тошноты; рвоты; уменьшения массы тела (например, непроизвольного уменьшения массы тела); снижения прибавки массы тела и отставания в физическом развитии; саркопении; истощения мышечной ткани; мышечной слабости; старческой астении; остеопороза; поражений костей (например, потери костной массы); боли; нейропатической боли; тревоги (например, посттравматического стрессового расстройства или PTSD); депрессии; гипертензии; недостаточности питания; ожирения (например, саркопении в результате хронического ожирения); сексуальной дисфункции; и воспалительного заболевания (например, воспалительного заболевания, ассоциированного с анорексией, или кахексией, или саркопенией, или истощением мышечной ткани), включающем введение млекопитающему, такому как человек, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или фармацевтически приемлемой соли данного соединения.

Другое воплощение настоящего изобретения включает применение соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения (как например,

выбранного из воплощений А1-А70 или примеров 1-201, описанных в настоящей заявке) для изготовления лекарственного средства для лечения состояния, заболевания или расстройства, выбранного из кахексии (в том числе, например, кахексии, ассоциированной с хроническим заболеванием, таким как кахексия, ассоциированная с раком, кахексия, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), кахексия, ассоциированная с сердечной недостаточностью, например, кахексия, ассоциированная с застойной сердечной недостаточностью (CHF), кахексия, ассоциированная с хроническим заболеванием почек (СКД); кахексии, ассоциированной с лечением хронического заболевания, такой как кахексия, ассоциированная с лечением рака, или кахексия, ассоциированная с лечением сердечной недостаточности (например, CHF)); анорексии или нервной анорексии (например, анорексии у пожилых, анорексии, ассоциированной с химиотерапией и/или лучевой терапией); тошноты; рвоты; уменьшения массы тела (например, непроизвольного уменьшения массы тела); снижения прибавки массы тела и отставания в физическом развитии; саркопении; истощения мышечной ткани; мышечной слабости; старческой астении; остеопороза; поражений костей (например, потери костной массы); боли; нейропатической боли; тревоги (например, посттравматического стрессового расстройства или PTSD); депрессии; гипертензии; недостаточности питания; ожирения (например, саркопении в результате хронического ожирения); сексуальной дисфункции; и воспалительного заболевания (например, воспалительного заболевания, ассоциированного с анорексией, или кахексией, или саркопенией, или истощением мышечной ткани), включающего введение млекопитающему, такому как человек, нуждающийся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли данного соединения.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и поэтому существовать в различных стереоизомерных формах. Если не указано иное, то подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, в том числе рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Помимо этого, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем изобретения включены как *цис*-, так и *транс*-формы, а также смеси.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) можно получить в энантимерно обогащенной форме, используя хроматографию, обычно жидкостную хроматографию высокого давления (HPLC) или сверхкритическую флюидную хроматографию (SFC), на смоле с асимметрической неподвижной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина (DEA) или изопропиламина. После концентрирования элюата получают обогащенную смесь. В том случае, когда применяют SFC, подвижная фаза может состоять из суперкритической жидкости, обычно двуокиси углерода, содержащей 2-50% спирта, такого как метанол, этанол или изопропанол.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на свои индивидуальные диастереомеры на основе различий в их физико-химических свойствах методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь в результате взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, посредством гидролиза) индивидуальных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с применением колонки для хиральной HPLC. Альтернативно, конкретные стереоизомеры можно синтезировать, путем использования оптически активного исходного вещества, посредством асимметрического синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов либо растворителей или путем преобразования одного стереоизомера в другой методом превращения асимметрических соединений.

В некоторых воплощениях соединения по изобретению могут иметь асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи в соединениях формулы I могут быть изображены в данном описании с использованием сплошной линии (—), волнистой линии (~~~~~), сплошного клина () или штрихованного клина (). Использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает указание на включение всех возможных стереоизомеров (например, конкретных энантиомеров, рацемических смесей и т.д.) относительно этого атома углерода. Использование либо сплошного, либо штрихованного клина для

изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает указание на включение только показанного стереоизомера. Использование волнистой линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает указание на то, что стереохимическая конфигурация неизвестна (если не указано иное). Возможно, что соединения по изобретению могут содержать больше одного асимметрического атома углерода. Использование в таких соединениях сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода означает указание на то, что должны быть включены все возможные стереоизомеры. Например, если не указано иное, то подразумевается, что соединения по изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде рацематов и их смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более асимметрическими атомами углерода в соединении по изобретению и использование сплошного или штрихованного клина для изображения связей с другими асимметрическими атомами углерода в том же соединении означает указание на присутствие смеси диастереомеров.

Если соединения по настоящему изобретению обладают двумя или более стереогенными центрами и в названии приводится абсолютная или относительная стереохимическая конфигурация, то обозначения R и S относятся, соответственно, к каждому стереогенному центру в порядке возрастания номеров (1, 2, 3 и т.д.) в соответствии с традиционными схемами нумерации Международного союза по теоретической и прикладной химии (IUPAC) для каждой молекулы. Если соединения по настоящему изобретению обладают двумя или более стереогенными центрами, и в названии или структуре не приводится стереохимическая конфигурация, то подразумевается, что название или структура должны охватывать все формы соединения, включая рацемическую форму.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать олефиноподобные двойные связи. При наличии таких связей соединения по изобретению существуют в *цис*- и *транс*-конфигурациях и в виде их смесей. Термин «*цис*» относится к ориентации двух заместителей относительно друг друга и плоскости кольца (либо оба направлены «вверх», либо оба «вниз»). Аналогично, термин «*транс*» относится к ориентации двух заместителей относительно друг друга и плоскости кольца (когда заместители располагаются на противоположных сторонах плоскости кольца).

Также возможно, что промежуточные соединения и соединения по настоящему изобретению могут существовать в разных таутомерных формах, и все такие формы

включены в объем изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам, обладающим разными энергиями, взаимопревращение которых протекает через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) характеризуются взаимопревращениями в результате миграции протона, как например при кето-енольной и имин-енаминной изомериях.

Валентные таутомеры включают взаимопревращения посредством реорганизации некоторых из связывающих электронов.

В объем заявленных соединений по настоящему изобретению включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений формулы I, в том числе соединений, демонстрирующих более одного типа изомерии, и смеси одного или более из них. Также включены соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, в которых противоион является оптически активным, как например, D-лактат или L-лизин, либо рацемическим, как например, DL-тарtrat или DL-аргинин.

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые меченные изотопом соединения формулы I, в которых один или более атомов заменены на атом(ы), имеющий(ие) один и тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличную(ое) от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I , ^{124}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые меченные изотопом соединения формулы I, например, те, в которые инкорпорирован радиоактивный изотоп, полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду простоты их введения и наличия готовых средств детектирования.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, т.е. ^2H , может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный *in vivo* период полувыведения или снижение дозировки, и поэтому может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах.

Замена на испускающие позитроны изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезна в исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения степени занятости рецепторов субстратом.

Меченные изотопом соединения формулы I обычно могут быть получены традиционными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способам, описанным в сопроводительных разделах Примеры и Подготовительные примеры, с использованием соответствующих меченных изотопом реагентов вместо ранее применяемого немеченого реагента.

Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены и использованы в том виде, как они есть или, когда это возможно, в форме своей фармацевтически приемлемой соли. Термин «соли» относится к неорганическим и органическим солям соединения по настоящему изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* в ходе окончательного выделения и окончательной очистки соединения или путем обработки по отдельности соединения подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образовавшейся таким образом соли.

Соли, охватываемые термином «фармацевтически приемлемые соли», относятся к соединениям по настоящему изобретению, которые обычно получают путем приведения во взаимодействие свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой для получения соли соединения по изобретению, подходящей для введения пациенту. Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, с которыми образуются нетоксичные соли. Примеры включают соли: ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдизилат, эзилат, формиат, fumarат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат. См., например, Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977); *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* под редакцией Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин «сольват» применяется в данном описании для описания молекулярного комплекса, содержащего

молекулу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» применяется, когда указанным растворителем является вода.

Принятой в настоящее время системой классификации для органических гидратов является система, которая вводит определения гидратов изолированных сайтов, канальных гидратов или координированных ионами металлов гидратов, см. Polymorphism in Pharmaceutical Solids автора K. R. Morris (под ред. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Гидратами изолированных сайтов являются таковые, молекулы воды в которых изолированы от непосредственного контакта друг с другом лежащими между ними органическими молекулами. В канальных гидратах молекулы воды расположены в каналах решетки, где они соседствуют с другими молекулами воды. В координированных ионами металлов гидратах молекулы воды связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода связаны прочно, такой комплекс может иметь хорошо определяемую стехиометрическую конфигурацию независимо от влажности. Однако, когда растворитель или вода связаны слабо, как в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, содержание воды/растворителя может зависеть от влажности или условий сушки. В таких случаях нормой будет отсутствие стехиометрии.

В объем изобретения также включены многокомпонентные комплексы (не являющиеся солями и сольватами), в которых лекарственное средство и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы этого типа включают клатраты (комплексы включения лекарственное средство-носитель) и сокристаллы. Последние обычно определяют как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных составляющих, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены путем кристаллизации из расплава, путем перекристаллизации из растворителей или путем физического совместного измельчения компонентов, см. O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 17, 1889-1896 (2004). В качестве общего обзора по многокомпонентным комплексам см. статью Haleblan, *J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288 (1975).

Соединения по изобретению включают соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, которые определены ранее, их полиморфы и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), которые

определены далее, и меченные изотопом соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде пролекарств. Так, некоторые производные соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, которые сами по себе могут обладать незначительной или вообще не обладать фармакологической активностью, при введении внутрь организма или нанесении на тело могут превращаться в соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, обладающие требуемой активностью, например, в результате гидролитического расщепления. Такие производные называются «пролекарствами». (Дополнительную информацию по применению пролекарств можно найти в “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (под ред. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).)

Пролекарства по изобретению могут быть получены, например, путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы I или их фармацевтически приемлемых солях, определенными группировками, известными специалистам в данной области техники в качестве «прогруппировок», как описано, например, в “Design of Prodrugs” под ред. H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Некоторые примеры таких пролекарств включают:

(1) если соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его простой эфир, например, с заменой атома водорода на (C₁-C₆)алканоилоксиметил; или сложный фосфатный эфир (-O-PO₃H₂) или сложный сульфатный эфир (-O-SO₃H) либо их фармацевтически приемлемые соли; и

(2) амид или карбамат, образованный с участием амино-функциональной группы, присутствующей в соединении формулы (I) или (II), при этом атом водорода в аминогруппе NH заменен на (C₁-C₁₀)алканоил или (C₁-C₁₀)алкоксикарбонил, соответственно.

В объем изобретения также включены активные метаболиты соединений формулы I (включая пролекарства) или их фармацевтически приемлемые соли, то есть соединения, образуемые *in vivo* после введения лекарственного средства, часто в результате окисления или деалкилирования. Некоторые примеры метаболитов по изобретению включают:

(1) когда соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль содержит метильную группу, то его гидроксиметильное производное ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$), и

(2) когда соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль содержит группу алкокси, то его гидроксипроизводное ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$).

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать более чем в одной кристаллической форме (обычно они называются «полиморфами»). Полиморфы могут быть получены путем кристаллизации в различных условиях, например, с использованием разных растворителей или разных смесей растворителей для перекристаллизации; кристаллизации при разных температурах; и/или различных режимов охлаждения от очень быстрого до очень медленного охлаждения в процессе кристаллизации. Полиморфы также могут быть получены путем нагревания или расплавления соединения по настоящему изобретению с последующим постепенным или быстрым охлаждением. Присутствие полиморфов может быть выявлено методами твердотельной спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), инфракрасной (ИК) спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, дифракции рентгеновских лучей на порошке или других подобных методов.

В общем случае, соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами, включающими способы, аналогичные известным в области химии, в частности, с учетом содержащегося в настоящей заявке описания. Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению предложены в качестве дополнительных объектов данного изобретения и проиллюстрированы приведенными далее реакционными схемами. Другие способы могут быть описаны в экспериментальном разделе. Конкретные схемы синтеза для получения соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей показаны ниже. Нужно отметить, что тетразолы, как правило, являются высокоэнергетическими функциональными группами соединений, и следует проявлять осторожность при синтезе и обращении с молекулами, содержащими тетразол.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием путей синтеза, включающих способы, аналогичные хорошо известным в области химии, в частности, с учетом содержащегося в настоящей заявке описания. Как правило, исходные вещества доступны из коммерческих источников, таких как MilliporeSigma (Milwaukee, WI), или их легко получить, используя методы, хорошо

известные специалистам в данной области техники (например, получить методами, в целом описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) или *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая приложения (также доступные через онлайн-базу данных Бейльштейна)). Многие из соединений, использованных в настоящей заявке, являются родственными соединениям или происходят из соединений, которые вызывают большой интерес в научном плане и плане коммерческого использования, и, соответственно, многие соединения имеются в продаже, или о них имеются сообщения в литературе, или их легко получить из других общедоступных веществ методами, описанными в литературе.

Следует отметить, что при получении соединений формулы I или их солей для некоторых способов, описанных в настоящей заявке, может потребоваться введение защиты функциональной группы (например, первичного амина, вторичного амина, карбоксила, в предшественниках соединения формулы I). Необходимость в такой защите будет варьировать в зависимости от природы такой функциональной группы и условий осуществления способов получения. Необходимость в такой защите легко определяется специалистом в данной области техники. Применение таких методов защиты/удаления защиты также находится в компетенции специалиста в данной области техники. Для общего описания защитных групп и их использования см. T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5^{oe} издание, John Wiley & Sons, New York, 2014. Например, некоторые соединения содержат функциональные группы первичных аминов или карбоновых кислот, которые могут препятствовать проведению реакций в других местах молекулы, если их оставить незащищенными. В связи с этим такие функциональные группы можно защитить соответствующей защитной группой, которая может быть удалена на последующей стадии. Подходящие защитные группы для защиты аминов и карбоновых кислот включают защитные группы, обычно используемые в пептидном синтезе (такие как *N-трет*-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) для аминов и группы низших алкиловых или бензиловых сложных эфиров для карбоновых кислот), которые в общем случае не являются химически реакционноспособными в описанных реакционных условиях, и обычно их можно удалить без химического воздействия на другие функциональные группы в соединениях формулы I.

Мониторинг этих реакций можно проводить любым подходящим методом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно регистрировать средствами спектроскопии, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях спектра), масс-спектрометрия, либо хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) или тонкослойная хроматография (TLC).

Соединения формулы I, их соли и промежуточные соединения могут быть получены в соответствии с приведенными далее реакционными схемами и сопровождающим их обсуждением. Подразумевается, что описанные ниже реакционные схемы предоставляют общее описание методологии, применяемой при получении соединений по настоящему изобретению. Некоторые из соединений по настоящему изобретению содержат один хиральный центр со стереохимическим обозначением (R или S), а другие будут содержать два отдельных хиральных центра со стереохимическим обозначением (R или S). Специалисту в данной области техники будет очевидно, что большинство преобразований в процессе синтеза можно проводить аналогичным образом независимо от того, являются ли вещества энантимерно обогащенными или рацемическими. Кроме того, разделение с получением желаемого оптически активного вещества может происходить в любой желаемый момент последовательности с использованием хорошо известных методов, таких как описанные в настоящей заявке и в литературе по химии.

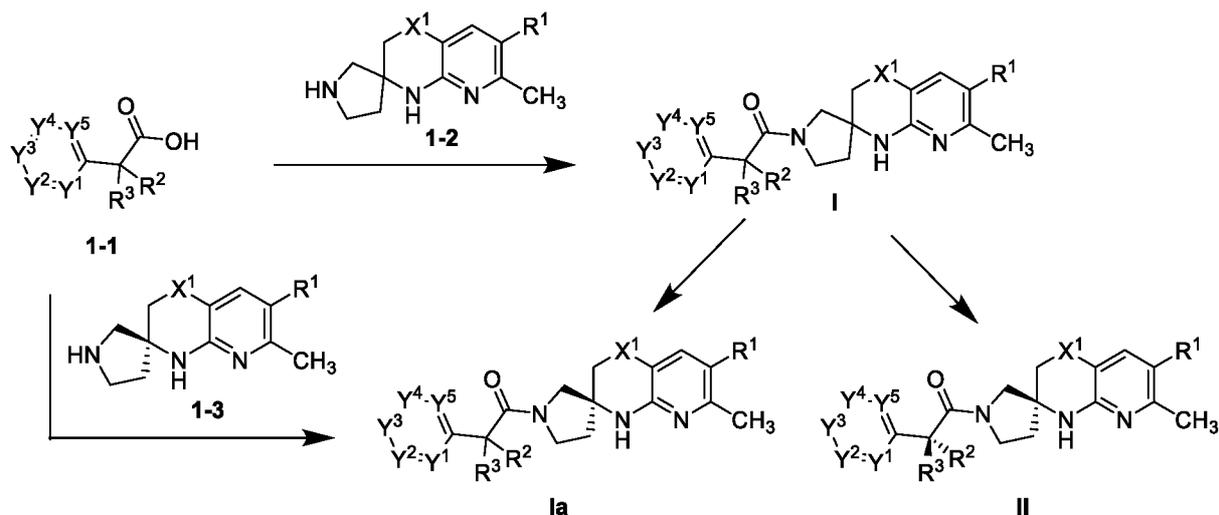
Если не указано иное, R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 и структурная формула I (включая, например, Ia, II) на реакционных схемах и в обсуждении, приведенных далее, являются такими, как определено в данном описании, или соответствуют таковым, описанным в настоящей заявке. В общем случае, соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами, аналогичными известным в области химии, в частности, с учетом содержащегося в настоящей заявке описания. Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению и их промежуточных соединений предложены в качестве дополнительных объектов данного изобретения и проиллюстрированы приведенными далее реакционными схемами. Другие способы описаны в экспериментальном разделе. Схемы и примеры, предложенные в настоящей

заявке (включая соответствующее описание), приведены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

На следующих далее реакционных схемах переменные X^c , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , LG^1 (уходящая группа 1), LG^2 , LG^3 , LG^4 , PG^1 (защитная группа 1), PG^2 , PG^3 , PG^4 , PG^5 , PG^6 , PG^7 и PG^8 являются такими, как они описаны в настоящей заявке, или соответствуют таковым, описанным в формуле изобретения для соединения формулы **I**, если не указано иное. Для каждой из переменных ее значение остается тем же, что и описанное изначально, если при более позднем появлении не указано иное.

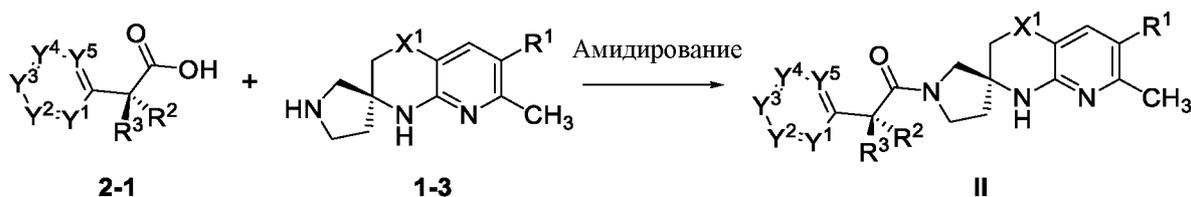
Схема 1 относится к синтезу соединений формулы **I**, **Ia** и **II**. Кислоты формулы **1-1** можно привести во взаимодействие с аминами формулы **1-2** (или их солями), используя стандартные условия амидирования с применением таких реагентов сочетания, как 1,1'-карбонилдидиимдазол, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (ТЗР), гексафторфосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (НАТУ) или другие, с получением соединений формулы **I**. Альтернативно, кислоты формулы **1-1** можно привести во взаимодействие с аминами формулы **1-3** аналогичным образом с образованием соединений формулы **Ia**. Кислоты формулы **1-1** могут быть приобретены, синтезированы так, как описано в *Org. Process Res. Dev.*, **1997**, *1*, 72, или синтезированы так, как изложено в данном описании. Амины формулы **1-2** могут быть синтезированы так, как изложено в данном описании. Соединения формулы **I**, которые содержат смеси энантиомеров или диастереомеров, можно разделить, используя сверхкритическую флюидную хроматографию или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем, когда их необходимо разделить на индивидуальные диастереомеры или энантиомеры, как будет необходимо для получения соединений формулы **Ia** или **II**.

Схема 1



На схеме 2 описывается альтернативный синтез соединений формулы **II**, когда используют индивидуальный энантиомер кислот формулы **2-1** (подтип кислот формулы **1-1**). Некоторые кислоты формулы **2-1** могут быть подвергнуты рацемизации или эпимеризации в некоторых общих условиях амидирования, как описано на схеме 1. Вместо этого, используя более низкие температуры, используя растворители, которые способствуют растворению реагентов, используя такие вспомогательные вещества, как соли имидазолия или пиридиния, или другие способы, описанные в *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 140; *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1970; или *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 106, или используя амины формулы **1-3** в форме свободного основания, можно поддерживать на протяжении всей реакции большой энантиомерный избыток. Альтернативно, если используются общие условия или, если имеет место эпимеризация или рацемизация, то смесь образовавшихся диастереомеров можно разделить, используя сверхкритическую флюидную или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем, либо их можно разделить после получения диастереомерной соли с использованием соответствующей хиральной кислоты в типичных условиях разделения с образованием соединений формулы **II**.

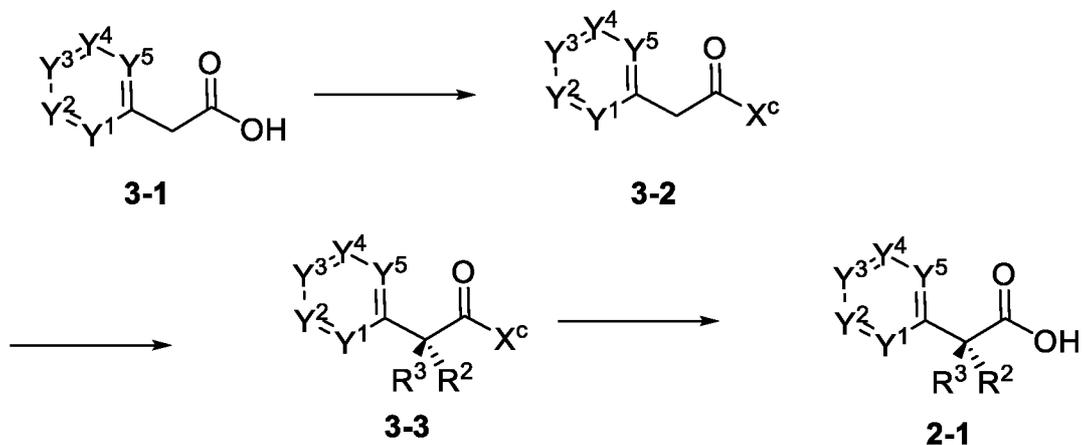
Схема 2



На схеме 3 описывается способ селективного синтеза кислот формулы **2-1** в виде индивидуального энантиомера. Кислоты формулы **3-1** можно приобрести или синтезировать, используя способы, описанные в литературе или в настоящей заявке, и

привести во взаимодействие с хорошо известным хиральным вспомогательным веществом (X^c), таким как добавки Эванса (оптически чистые оксазолидиноны), добавки Майера (производные псевдоэфедрина) или другие, описанные в литературе, с образованием промежуточных соединений формулы **3-2**. В результате обработки соединений формулы **3-2** сильным основанием, таким как диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия или тому подобное, и алкилгалогенидом (когда R^2 и/или R^3 представляет собой алкильную группу) или другими электрофилами типа *N*-фторбензолсульфонимида (когда R^2 и/или R^3 представляет собой фтор) могут образовываться соединения формулы **3-3** в большом диастереомерном избытке. Условия гидролиза группы X^c в соединениях формулы **3-3** зависят от индивидуальных свойств, но часто для образования соединений формулы **2-1** можно использовать, среди прочих, такие реагенты (неорганические основания), как гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид лития в чистом виде или в виде водных растворов, вместе с перекисью водорода или без нее, и протонные растворители типа метанола, этанола или других растворителей, или апротонные растворители типа тетрагидрофурана.

Схема 3



На схеме 4 описываются способы, которые могут быть использованы для синтеза кислот формулы **4-9** (подтипа соединений формулы **1-1**), **4-7** (подтипа соединений формулы **2-1**) или **4-8** (подтипа соединений формулы **2-1**). Арил- или гетероарил-содержащие соединения формулы **4-1** (где X^2 представляет собой галогенид (например, F, Cl, Br или I) или уходящую группу, такую как -OTf) можно привести во взаимодействие с двузащищенными малонатами формулы **4-2** (при этом PG^1 может представлять собой метил, этил, *трет*-бутил, бензил, *n*-метоксибензил или другие группы, а PG^2 может представлять собой ортогонально удаляемую защитную группу,

выбранную из тех же вариантов или которая может представлять собой точно такую же защитную группу), используя условия ароматического нуклеофильного замещения (S_NAr), или посредством перекрестного сочетания с применением палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II) или трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($Pd_2(dba)_3$) либо другие, вместе с рядом доступных фосфиновых лигандов, или катализатора на основе меди, такого как иодид меди(I), или кислотного лиганда, такого как 2-пиколиновая кислота, как описано в *Org. Lett.* **2007**, 9, 3469, с получением промежуточных соединений формулы **4-3**. Соединения формулы **4-3** можно обработать соответствующим основанием, таким как гидрид натрия, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия, карбонат калия, карбонат цезия или тому подобное, и после этого провести алкилирование алкилирующими реагентами, такими как метилиодид, этилиодид или другие, фторирующими агентами, такими как *N*-фторбензолсульфонимид, или другими электрофилами, получая соединения формулы **4-4**. Альтернативно, соединения формулы **4-1** можно привести во взаимодействие с соединениями формулы **4-6** с непосредственным образованием соединений формулы **4-4** (в условиях, аналогичных превращению соединений формулы **4-1** в соединения формулы **4-3**). Удаление защитных групп у соединений формулы **4-4** можно выполнять, используя стандартные способы (основной или кислотный гидролиз); или, когда PG^1 или PG^2 представляет собой бензил, применяя палладиевые катализаторы вместе с водородом или способствующими восстановлению агентами, такими как формиат, триалкилсиланы или другие, с образованием промежуточных соединений формулы **4-5**. Альтернативно, соединения формулы **4-4** могут непосредственно образовывать кислоты формулы **4-9** в аналогичных условиях (аналогичных получению соединений формулы **4-5**) или в условиях, применение которых может потребовать повышенных температур. Кроме того, для получения рацемических кислот формулы **4-9** можно провести монодекарбоксилирование дикислот формулы **4-5**, используя основание, кислоту, оксид меди(I), посредством нагревания или с применением других подходящих условий. Кислоты формулы **4-9**, содержащие смеси энантиомеров, можно разделить, используя сверхкритическую флюидную или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем либо их можно разделить и выделить в виде диастереомерной соли с использованием соответствующей хиральной кислоты в классических условиях разделения, как описано в *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, 15, 53,

или один энантиомер можно избирательно преобразовать в сложный эфир, используя биокатализ, как описано в *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2333 (также см. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7234), и отделить с образованием кислоты формулы **4-7** или **4-8** в большом энантиомерном избытке. Кроме того, дикислоты формулы **4-5** можно подвергнуть монодекарбоксилированию, используя биокатализ, например, такие ферменты, как арилмалонатдекарбоксилаза (АМД-аза), с получением индивидуального энантиомера соединений формулы **4-7** или **4-8** в большом энантиомерном избытке. См., например, (а) *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4077; (б) *Eur. J. Biochem.*, **1992**, 210, 475; (в) *Appl. Environ. Microbiol.*, **2007**, 73, 5676; (г) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2016**, 100, 8621.

Схема 4

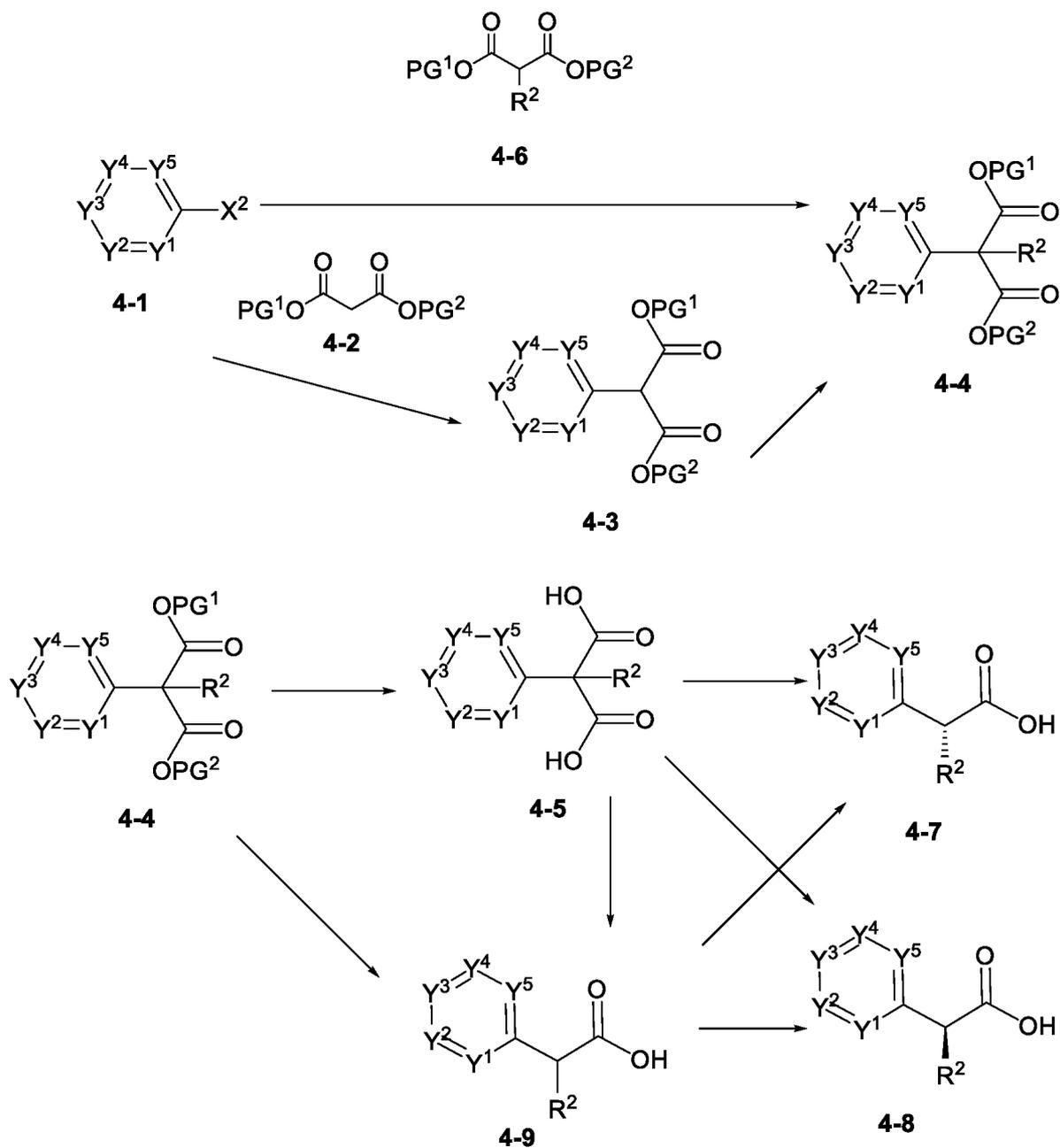
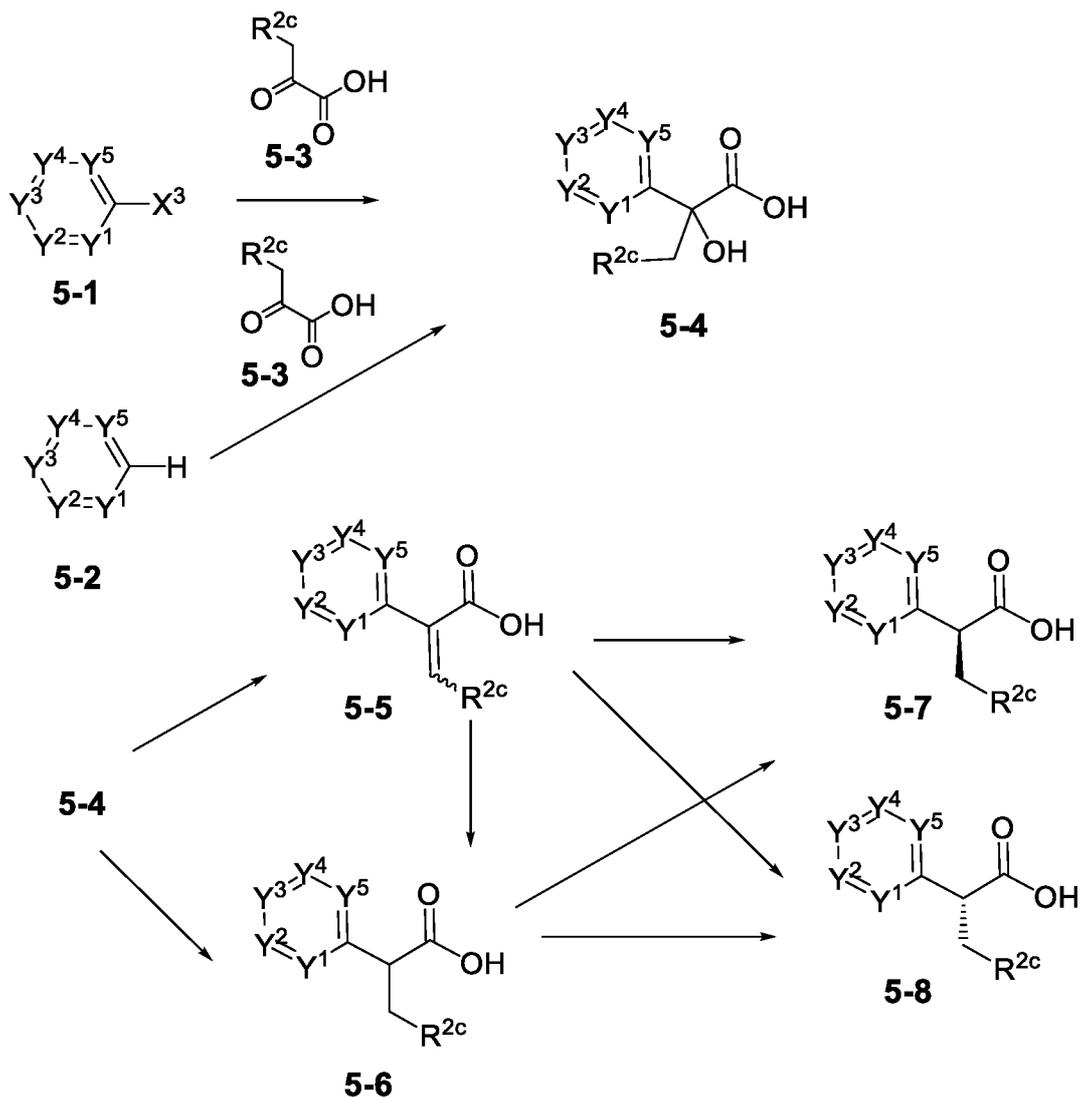


Схема 5 относится к синтезу кислот формулы **5-6** (подтипа соединений формулы **1-1**), **5-7** (подтипа соединений формулы **2-1**) и **5-8** (подтипа соединений формулы **2-1**), где R^{2c} может представлять собой, например, H, алкил, С₃-4циклоалкил и т.д. (см. определения для R^2 или R^3). Арил- или гетероарилгалогениды формулы **5-1** (где X^3 представляет собой I, Br или в некоторых случаях Cl) можно приобрести или синтезировать, используя методы, аналогичные таковым, отлаженным в области синтеза. Арил- или гетероарилгалогениды формулы **5-1** можно обработать соответствующим реагентом для осуществления обмена металл-галоген, таким как *n*-бутиллитий, хлорид изопропилмагния или аналогичные металл-содержащие основания либо металлический

магний, и выполнить гашение дикарбонил-содержащим соединением формулы **5-3**, получая соединения формулы **5-4**. Альтернативно, можно осуществить прямое депротонирование аренов или гетероаренов формулы **5-2**, используя схожее сильное основание или такие реагенты, как диизопропиламид лития, 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития, бис(2,2,6,6-тетраметилпиперидинил)цинк или другие их варианты, и провести взаимодействие с дикарбонил-содержащими соединениями формулы **5-3** с образованием соединений формулы **5-4**. Соединения формулы **5-4** можно обработать сильной кислотой, такой как соляная кислота и серная кислота, диэтилэфиром трифторида бора или другими кислотами Бренстеда или Льюиса с образованием соединений формулы **5-5**. Соединения формулы **5-5** можно обработать восстанавливающими агентами, такими как силаны в присутствии кислот, или водородом в присутствии металлического катализатора, такого как палладий, с образованием соединений формулы **5-6**. Альтернативно, соединения формулы **5-4** также можно обработать аналогичными кислотами в присутствии восстанавливающего агента, такого как силаны, или водородом в присутствии металлического катализатора, такого как палладий, с образованием кислот формулы **5-6**. Альтернативно, для избирательного образования кислот формулы **5-7** или **5-8** в большом энантиомерном избытке можно выполнить обработку соединений формулы **5-5** водородом в присутствии металлов, таких как рутений или родий либо других металлов, и хиральным лигандом или с использованием многих других подобных методов, описанных в *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 155. Альтернативно, для избирательного образования кислот формулы **5-7** или **5-8** в большом энантиомерном избытке можно осуществить преобразование соединений формулы **5-5**, используя биокатализатор, такой как еноат(ENE)-редуктаза (так, как описано в *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 3532), или другие методы. Альтернативно, соединения формулы **5-6**, которые содержат смеси энантиомеров, можно разделить, используя сверхкритическую флюидную или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем либо их можно разделить и выделить в виде диастереомерной соли с использованием соответствующей хиральной кислоты в типичных условиях разделения с образованием соединений общей формулы **5-7** или **5-8**.

Схема 5

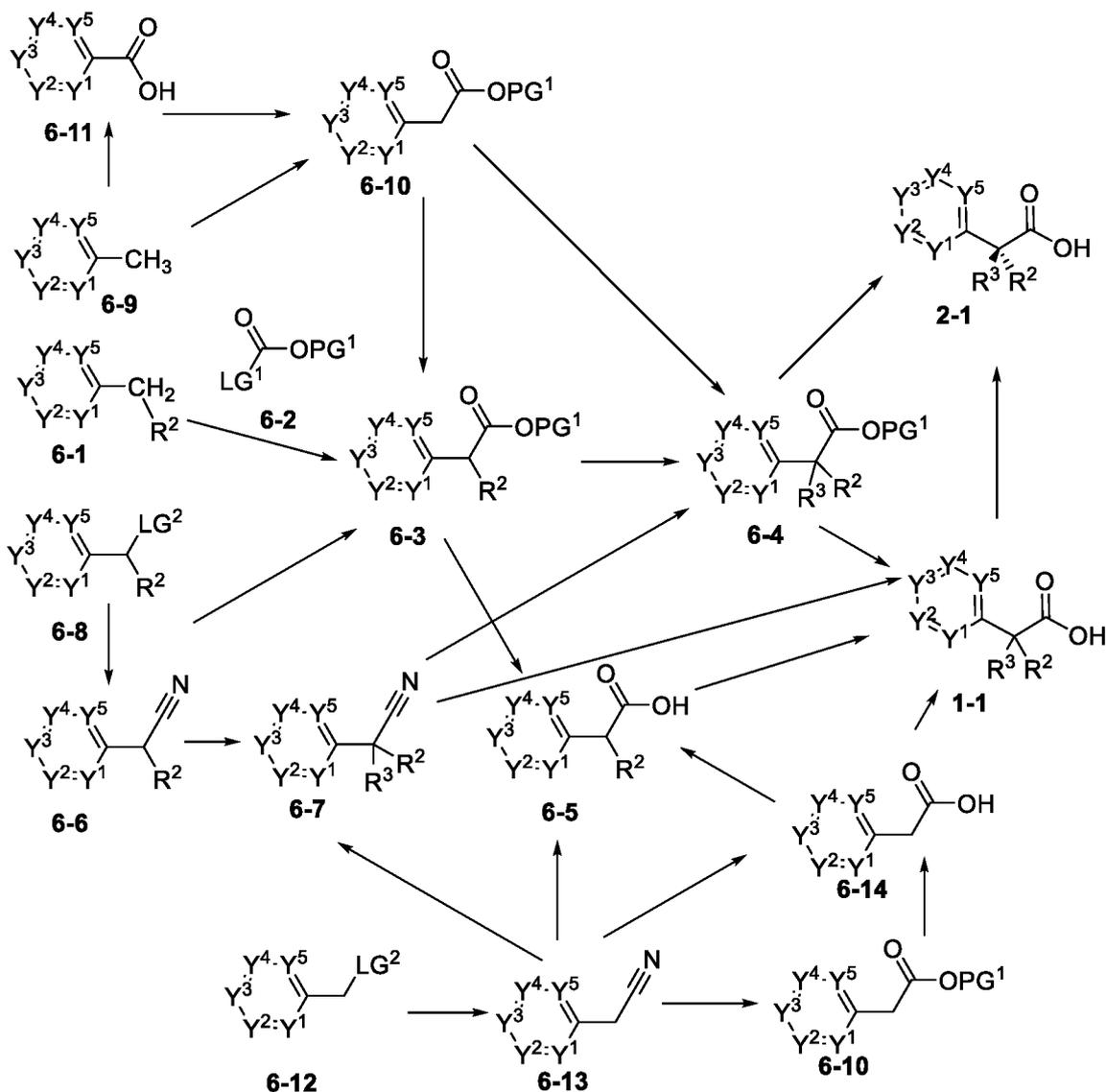


На схеме 6 описываются некоторые другие способы синтеза кислот формул 1-1 и 2-1. Соединения формулы 6-1 можно подвергнуть депротонированию, используя сильные основания, и ацилированию, используя углекислый газ или карбонил-содержащее соединение формулы 6-2 (где LG¹ представляет собой уходящую группу, такую как хлорид или алкоколят, а PG¹ представляет собой защитную группу, которая описана ранее), с образованием соединений формулы 6-3. Соединения формулы 6-3 можно подвергнуть депротонированию, используя сильные основания, и обработать алкилирующими агентами с образованием соединений формулы 6-4 аналогично тому, как описано выше для превращения соединений формулы 3-2 в соединения формулы 3-3. Соединения 6-4 можно обработать в условиях гидролиза с образованием соединений формулы 1-1 способом, аналогичным описанному выше для превращения соединений формулы 3-3 в соединения формулы 2-1, или с использованием металлического катализатора, такого как палладий на угле, и водорода, когда PG¹ представляет собой

бензильную группу, или с использованием кислоты, когда PG^1 может уходить в виде стабильного катиона или отщепляться с образованием соединений формулы **1-1**. Альтернативно, порядок стадий может быть изменен таким образом, что сначала выполняется гидролиз соединений формулы **6-3** до соединений формулы **6-5**, а затем алкилирование с использованием условий, аналогичных описанным, с образованием соединений формулы **1-1**. Альтернативно, соединения формулы **6-4** можно обработать в условиях биокатализа, например, в присутствии таких ферментов, как эстеразы, с образованием кислот формулы **2-1** в большом энантиомерном избытке. Альтернативно, соединения формулы **6-6** можно обработать сильной кислотой, такой как соляная кислота или серная кислота, в присутствии спирта, такого как метанол или этанол, с образованием соединений формулы **6-3**. Альтернативно, можно осуществить алкилирование соединений формулы **6-6** с образованием соединений формулы **6-7**, используя способ, аналогичный описанному для превращения соединений формулы **6-3** в соединения формулы **6-4**. Альтернативно, можно провести непосредственный гидролиз соединений формулы **6-7** до кислот формулы **1-1**, используя либо сильную кислоту, такую как соляная кислота или серная кислота, либо сильное основание, такое как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития, в присутствии воды. Альтернативно, соединения формулы **6-8** (где LG^2 представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, OMs, OTs или другие группы) можно обработать источниками цианида, такими как цианид натрия, триметилсилилцианид или другие источники, с образованием соединений формулы **6-6**. Соединения формулы **6-8** можно приобрести или синтезировать различными способами, которые описаны в литературе, или, когда LG^2 представляет собой, например, Br или Cl, путем приведения во взаимодействие соединений формулы **6-1** с галогенирующим электрофилом типа *N*-бромсукцинимид, брома или других реагентов, с иницирующим образованием радикалов активатором, таким как 2,2'-азобисизобутиронитрил, свет или другие реагенты. Соединения формулы **6-12** (подтип соединений формулы **6-8**, где R^2 представляет собой H) можно преобразовать во все соединения, аналогичные промежуточным соединениям и соединениям, получаемым из соединений **6-8**, используя аналогичные способы. Соединения формулы **6-14** можно обработать основанием и алкилирующими агентами, как описано для превращения соединений **6-3** в соединения **6-4**, с образованием соединений формулы **1-1**. Соединения формулы **6-11** могут быть приобретены или синтезированы с использованием способов, описанных в литературе.

Окисление соединений формулы **6-9** можно осуществить, используя окисляющий реагент, такой как перманганат калия, также с образованием соединений формулы **6-11**. Соединения формулы **6-11** можно преобразовать в гомологи, используя любой из ряда описанных в литературе способов, таких как реакция Арндта-Эйстера (с применением активирующего реагента, такого как тионилхлорид, этилхлорформиат или другие реагенты; затем диазометанового реагента; соли серебра, такой как бензоат серебра, оксида серебра или других реагентов; и нуклеофила, такого как вода или спирт) или другие способы, описанные в литературе, как например, описанные в *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5606, с образованием соединений формулы **6-10**. Кислоты формулы **1-1**, которые содержат смеси энантиомеров, можно разделить, используя сверхкритическую флюидную или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем, либо их можно разделить в виде диастереомерной соли с использованием соответствующей хиральной кислоты в классических условиях разделения, таких, которые описаны в *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 53, либо нежелательный энантиомер можно преобразовать в сложный эфир с применением биокатализа, как описано в *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2333 (также см. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7234), и отделить с образованием кислот формулы **2-1** в большом энантиомерном избытке.

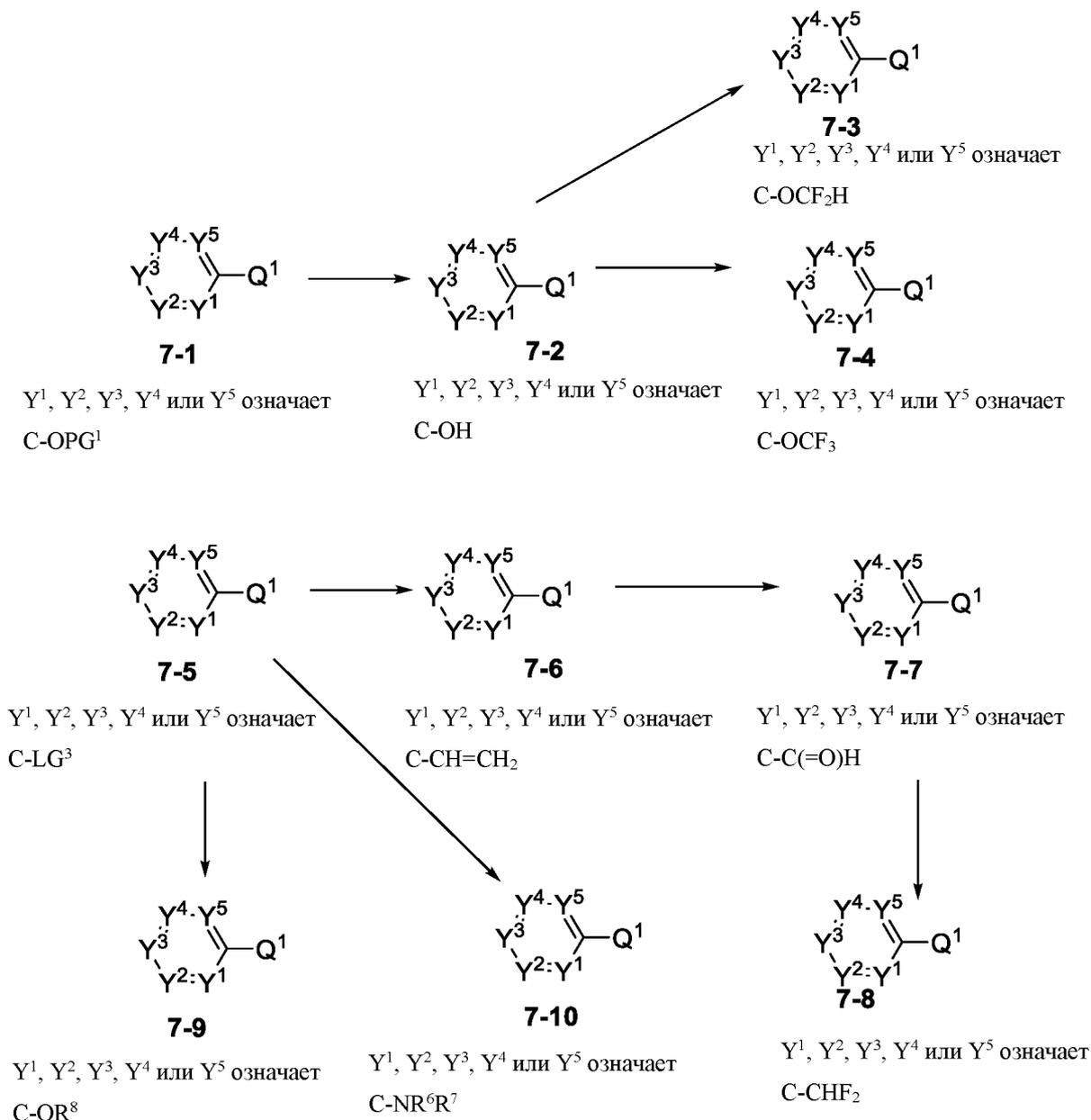
Схема 6



На схеме 7 описывается синтез соединений формулы 7-3, 7-4, 7-7, 7-8, 7-9 и 7-10 (где Q¹ может представлять собой любые фрагменты соединений, описанных формулой I, Ia, II или приведенных на схемах 3-6), которые можно использовать в качестве любого из промежуточных соединений, уже описанных выше, где целесообразно, и эти заместители могут быть установлены во многих положениях в ходе синтезов, представленных на схемах 3-6. С соединений формулы 7-1 (где PG¹ уже описана) можно удалить защиту в условиях деалкилирования, например, с использованием триметилсилилиодида, метантиолата натрия или других реагентов, с использованием сильных кислот, таких как бромистоводородная кислота, триборида бора, или, когда PG¹ представляет собой бензильную группу, можно использовать палладий или родственные металлы и газообразный водород, с образованием соединений формулы 7-2. Соединения формулы 7-2 можно привести во взаимодействие с источниками

дифторметила, такими как дифторгалогенацетаты или (бромдифторметил)триметилсилан, с образованием соединений формулы 7-3. Кроме того, соединения формулы 7-2 можно привести во взаимодействие с источниками трифторметила, такими как дифторгалогенацетаты, с добавлением источника электрофильного фтора, такого как Selectfluor™, трифторметилгалогениды, или с использованием промежуточного соединения ксантогената, который можно обработать реагентом XtalFluor® и источником электрофильного фтора, таким как *N*-фторбензолсульфонимид или 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион (ТССА) (как описано в *J. Org. Chem.*, 2019, 84, 15776) либо другие, с образованием соединений формулы 7-4. Соединения формулы 7-5 (где LG³ может представлять собой Cl, Br, I, OTf или другие группы) можно обработать источником нуклеофильного винила, таким как винилборонат, винилстаннан или другие источники, в условиях катализируемого палладием перекрестного сочетания, описанных в литературе, с образованием соединений формулы 7-6. Соединения формулы 7-6 можно подвергнуть окислительному расщеплению до альдегида, используя такие реагенты, как озон с трифенилфосфином или диметилсульфидом, тетраоксид осмия (или трихлорид рутения) и периодат натрия или другие реагенты, с образованием соединений формулы 7-7. Соединения формулы 7-7 можно привести во взаимодействие с источниками нуклеофильного дифторметилирования, такими как Deохо-Fluor® или XtalFluor®, и родственными реагентами с образованием соединений формулы 7-8. Соединения формулы 7-5 можно обработать спиртами в условиях реакций S_NAr или перекрестного сочетания, используя палладий и ряд лигандов, с образованием соединений формулы 7-9 (где R⁸ представляет собой, например, C₁-алкил (такой как метил) или C₁₋₄-галогеналкил (такой как C₁-фторалкил)). Кроме того, соединения формулы 7-5 можно привести во взаимодействие с аминами в аналогичных условиях с образованием соединений формулы 7-10 (где каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой C₁-алкил (такой как метил) или R⁶ и R⁷ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил).

Схема 7



На схеме 8 описывается синтез соединений формул **1-2** и **1-3**. Соединения формулы **8-1** (где PG⁴ может представлять собой бензил, *n*-метоксибензил, *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, ацетил, бензоил или другие обычные азот-защитные группы; PG⁵ может быть такой же группой, как и PG⁴, или может представлять собой любую из аналогичных защитных групп, которые могут быть удалены ортогонально) можно подвергнуть галогенированию, используя электрофильные галогенирующие реагенты, такие как дибромгидантоин, *N*-бромсукцинимид, *N*-хлорсукцинимид, бром, йод или другие, с образованием соединений формулы **8-3** (где X⁴ может представлять собой Cl, Br или I). Соединения формулы **8-3** можно привести во взаимодействие с источником дибора (таким как тетрагидроксидибор,

бис(неопентилгликолато)дибор (5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборинан) или бис(пинаколато)дибор (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан)), источником диолова, таким как бис(трибутилолово) или другие, сильным металлсодержащим основанием, таким как хлорид изопропилмагния, затем с источником цинка, таким как дихлорид цинка или другие, с образованием соединений формулы **8-2** (где M^1 может представлять собой бороновую кислоту, боронат, оловоорганическое соединение, цинкорганическое соединение или другое металлсодержащее соединение, способное вступать во взаимодействие в условиях С-С перекрестного сочетания) и выделить при условии их стабильности или, при желании, направить в другую реакцию. Соединения формулы **8-2** можно привести во взаимодействие с соединениями формулы **8-9** (где X^5 представляет собой Cl, Br, I, OTf или другие группы) в условиях реакций перекрестного С-С сочетания, таких как реакции Сузуки (M^1 означает бор), Штилле (M^1 означает олово), Негиши (M^1 означает галогенид цинка), Кумада (M^1 означает галогенид магния) или другие реакции, с образованием соединений формулы **8-4**. Альтернативно, соединения формулы **8-3** и **8-10** можно привести во взаимодействие аналогичным соединениям **8-2** и **8-9** образом с нуклеофилом и электрофилом, реверсированным в реакции перекрестного сочетания, с образованием соединений формулы **8-4**. Альтернативно, в некоторых случаях соединения формулы **8-1** также можно привести во взаимодействие в условиях СН-активированного/прямого арилирования с соединениями формулы **8-9** с непосредственным образованием соединений формулы **8-4**. Группы PG^4 и PG^5 в соединениях формулы **8-4** можно удалить, используя соответствующие условия удаления защиты, такие как применение кислоты или гидрогенолиза либо другие условия, с образованием соединений формулы **1-2**. Следует отметить, что, если соединения формулы **8-1**, **8-2**, **8-3**, **8-4** или **1-2** содержат смеси соединений с разными стереохимическими конфигурациями или являются рацемическими, то их можно разделить на индивидуальные энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем, или получить в виде диастереомерной соли с использованием соответствующей хиральной кислоты в классических условиях разделения и разделить с образованием соединений формулы **8-5**, **8-7**, **8-6**, **8-8** или **1-3** соответственно в большом энантиомерном избытке. Альтернативно, соединения формулы **8-5**, **8-7**, **8-6** и **8-8** можно привести во взаимодействие в тех же условиях, что и

условия для получения аналогичных промежуточных соединений на этой схеме без изменения условий, приводящих к образованию соединений формулы 1-3.

Схема 8

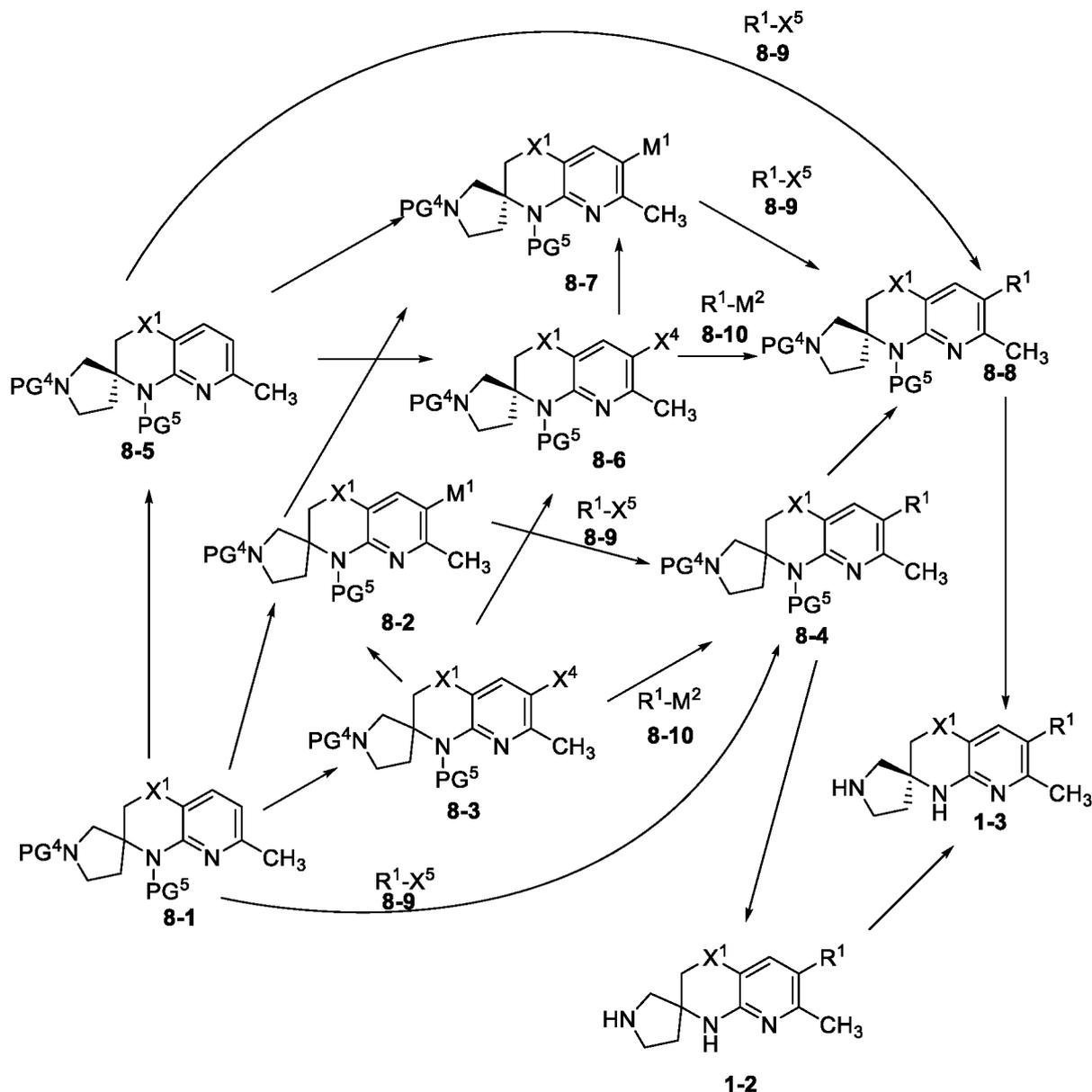
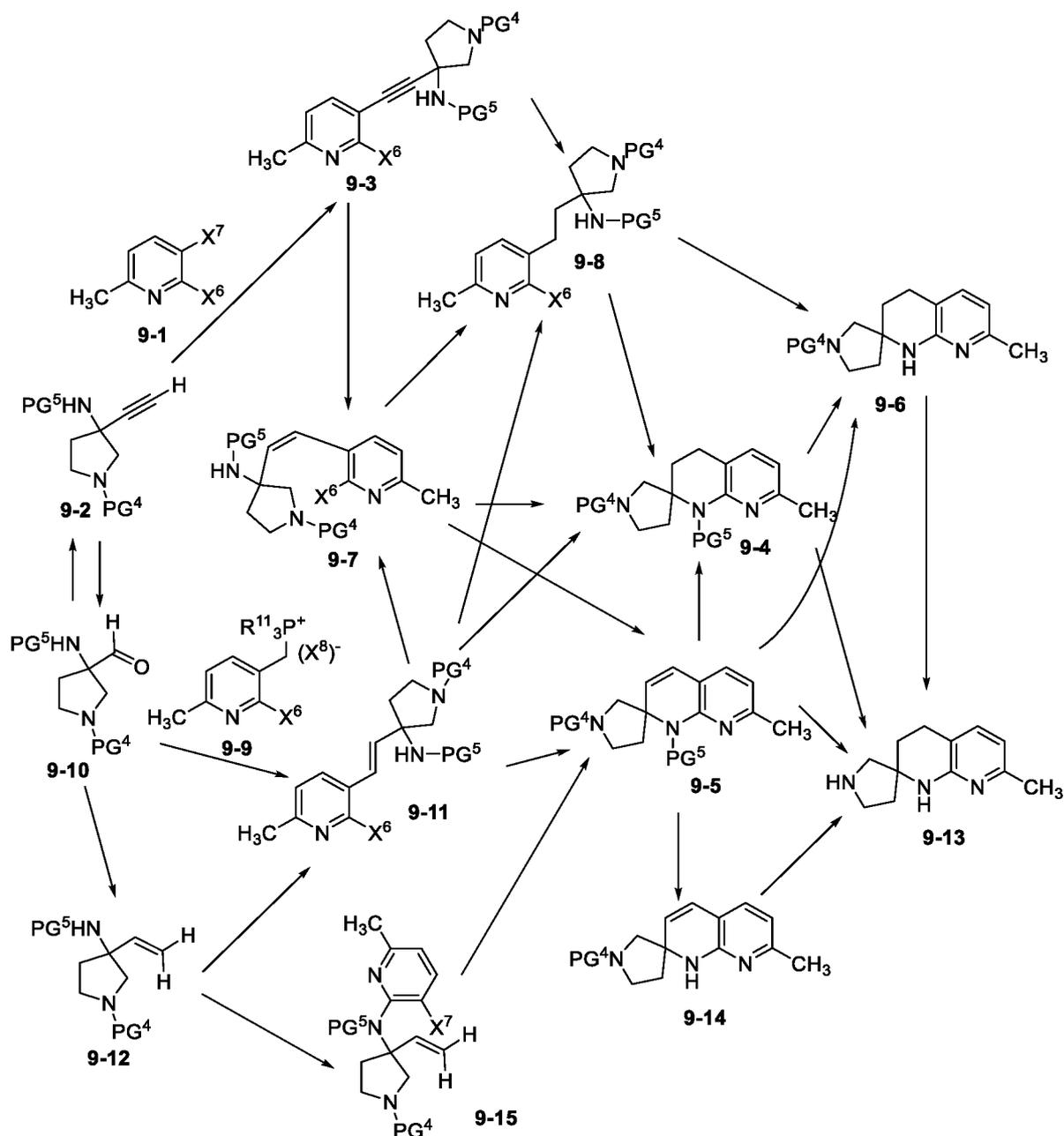


Схема 9 относится к синтезу соединения формулы 9-13. Соединения формулы 9-1 (где X⁷ обладает большей реакционной способностью, чем X⁶; например, X⁷ представляет собой Br, X⁶ представляет собой Cl, либо X⁷ представляет собой I, X⁶ представляет собой Br или Cl, либо другие схожие комбинации) можно привести во взаимодействие с соединением формулы 9-2 в условиях реакции Соногаширы, используя катализатор на основе меди и палладия, с образованием соединений формулы 9-3. Соединения формулы 9-3 можно обработать водородом в присутствии разнообразных катализаторов на основе палладия, платины или родия (на угле или оксиде алюминия

либо в свободном виде) и триалкилсиланами, муравьиной кислотой с образованием соединений формулы **9-8**. Соединения формулы **9-8** можно обработать в условиях типа реакции S_NAr или в присутствии палладия или меди с соответствующими лигандами в обычных условиях C-N перекрестного сочетания с образованием соединений формул **9-4**. В аналогичных условиях при наличии определенных групп PG^5 , таких как карбамат, и с использованием более сильного основания, такого как *трет*-бутилат натрия или калия, соединения формулы **9-8** могут быть преобразованы непосредственно в соединения формулы **9-6**. Альтернативно, соединения формулы **9-9** (где R^{11} может представлять собой арен, такой как фенил, или алкильную группу, такую как этил или бутил, или спирт, такой как этанол или другие спирты; и $(X^8)^-$ может представлять собой OMs^- , OTs^- , OTf^- , Cl^- , Br^- , I^- или тому подобное) и соединения формулы **9-10** могут быть приведены во взаимодействие друг с другом в условиях реакции Виттига (так, как описано в *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3359) или аналогичных условиях с использованием оснований, таких как карбонат калия, *трет*-бутилат натрия, *n*-бутиллитий или аналогичные основания, с образованием соединений формулы **9-11**. Соединения формулы **9-11** можно преобразовать в соединения формулы **9-8**, используя условия, аналогичные описанным для превращения соединений формулы **9-3** в соединения формулы **9-8**. Альтернативно, соединения формулы **9-10** можно преобразовать в соединения формулы **9-12**, используя соответствующую реакцию Виттига метиленсодержащую соль, аналогично превращению соединений **9-10** в соединения **9-11**. Альтернативно, соединения формулы **9-11** могут быть приведены во взаимодействие в условиях фотохимической окислительно-восстановительной изомеризации в присутствии катализаторов, таких как иридиевые или другие катализаторы, с соответствующими лигандами и с источником голубого испускаемого светодиодами света с образованием соединений формулы **9-7**. Альтернативно, преобразование соединений формулы **9-11** может быть проведено в тех же условиях фотохимических окислительно-восстановительных реакций, но с использованием второго катализатора, обычно палладия, добавляемым для осуществления циклизации после изомеризации, с образованием соединений формулы **9-5**. Альтернативно, соединения формулы **9-3** можно обработать источником водорода в присутствии отравленных катализаторов, таких как катализатор Линдлара (см., например, методы в *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3634) или палладий-на-сульфате бария, или обработать методами, описанными в *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2839, с образованием соединений формулы **9-7**. Альтернативно,

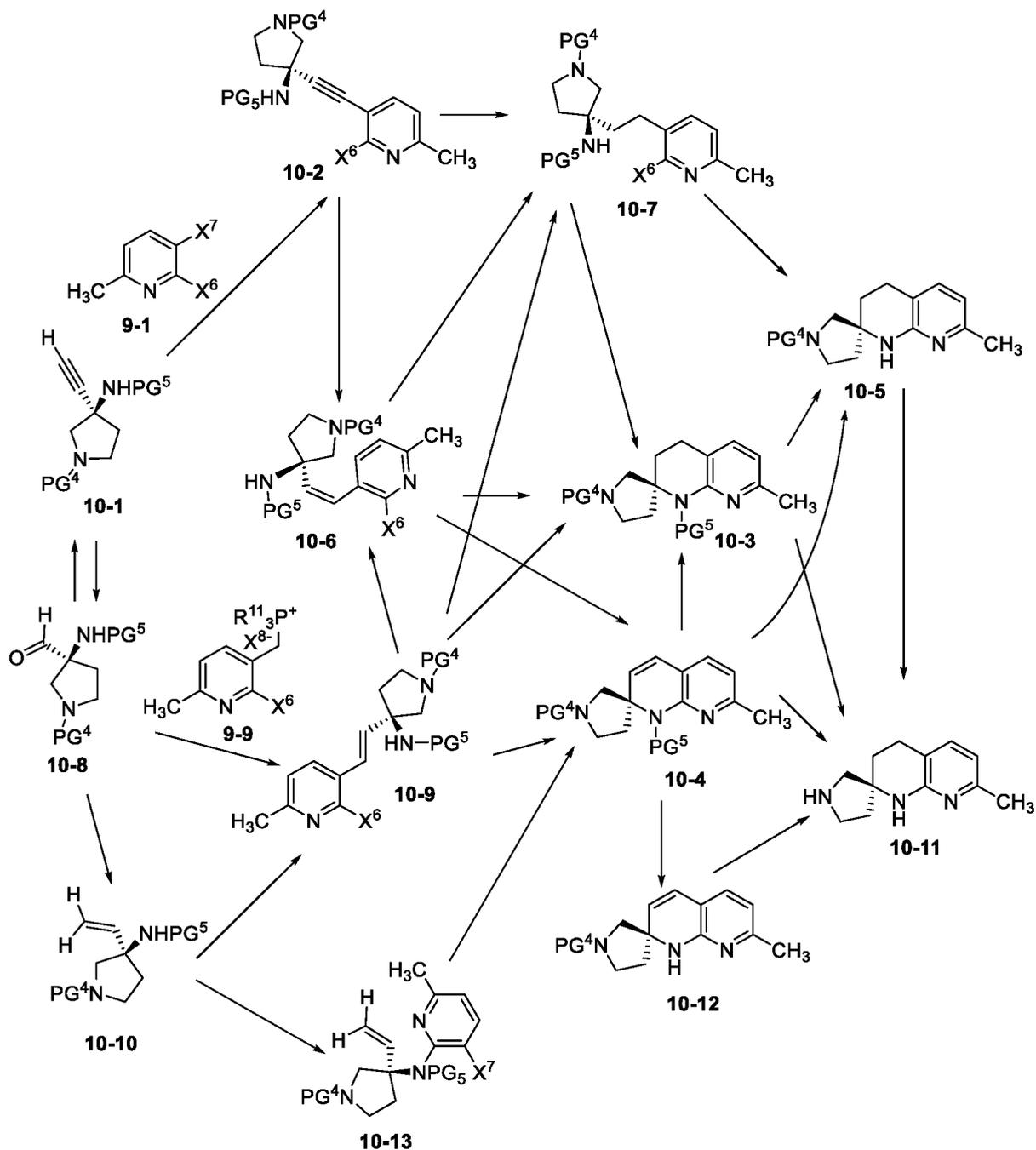
соединения формулы 9-7 можно обработать в условиях гидрирования, аналогичных описанным для превращения соединений формулы 9-11 в соединения формулы 9-8, с образованием соединений формулы 9-8. Альтернативно, можно осуществить взаимопревращение соединений формул 9-10 и 9-2 путем применения условий образования алкинов, таких как условия по Кори-Фуксу или другие, с образованием соединений формулы 9-2 или осуществить обработку в условиях окислительного расщепления с образованием соединений формулы 9-10. Альтернативно, соединения формулы 9-7 можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных описанным для превращения соединений формулы 9-8 в соединения формулы 9-6, с образованием соединений формулы 9-5. Соединения формулы 9-5 можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных условиям превращения соединений формулы 9-11 в соединения формулы 9-8, с образованием соединений формулы 9-4, 9-13 или 9-6 в зависимости от выбора применяемых защитных групп. Альтернативно, соединения формулы 9-5 могут быть приведены во взаимодействие в стандартных условиях для удаления группы PG^5 с образованием соединений формулы 9-14. Затем соединения формулы 9-14 можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных условиям превращения соединений формулы 9-5 в соединения формулы 9-6, с образованием соединений формулы 9-6 или 9-13 в зависимости от выбора защитной группы. Альтернативно, соединения формулы 9-12 можно преобразовать в соединения формулы 9-11 путем применения условий реакции перекрестного сочетания по типу реакции Хека для соединений формулы 9-1. Альтернативно, соединения формулы 9-12 и 9-1 могут быть преобразованы в соединения формулы 9-15 путем применения условий реакции по типу S_NAr или C-N перекрестного сочетания (когда X^6 обладает большей реакционной способностью, чем X^7 , например, X^7 представляет собой Cl, X^6 представляет собой Cl или Br, либо X^7 представляет собой Br, X^6 представляет собой Br или I, либо другие схожие комбинации). Соединения формулы 9-15 можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных описанным для превращения соединений формулы 9-12 в соединения формулы 9-11, с образованием соединений формулы 9-5.

Схема 9



На схеме 10 описывается синтез соединения формулы **10-11**, подтипа соединения формулы **9-13**, при этом стереохимическая конфигурация определена. Все показанные превращения могут быть выполнены так, как описано для аналогичных соединений и промежуточных соединений, приведенных на Схеме 9, и не требуют изменения условий или применения других условий.

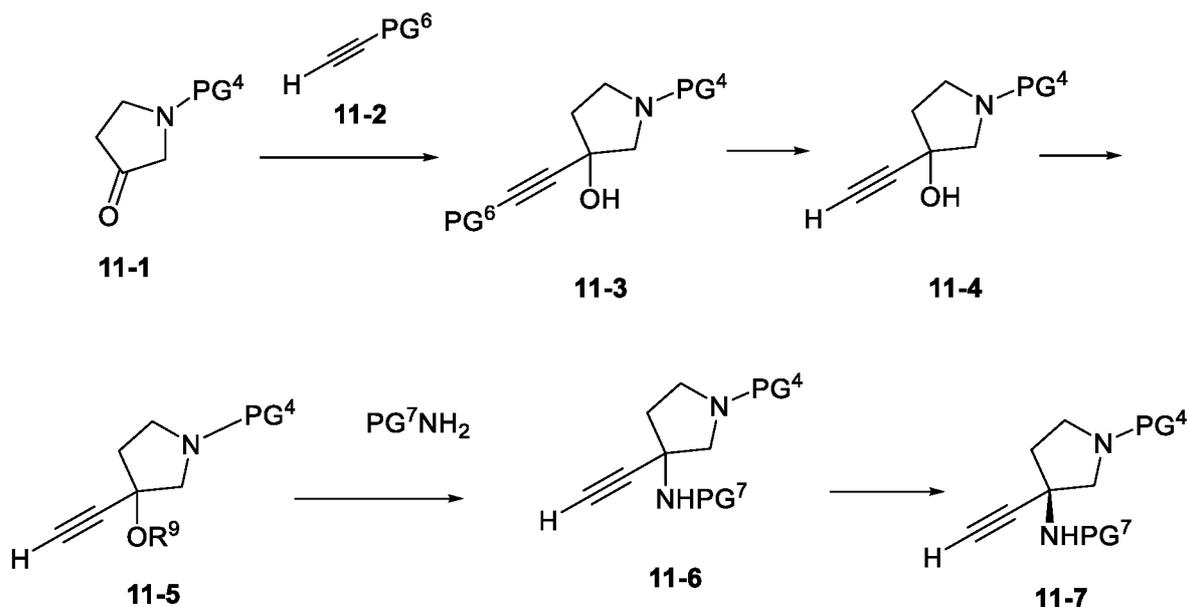
Схема 10



На схеме 11 описывается синтез соединений формулы **11-6** и **11-7** (подтипа соединений формул **9-2** и **10-1**, соответственно, где PG⁷ представляет собой защитную группу, которая позволяет соседнему атому азота оставаться нуклеофильным, такую как бензил, *n*-метоксибензил или другие, либо возможно защитная группа отсутствует). Соединения формулы **11-1** могут быть приобретены или синтезированы согласно способам, описанным в литературе, и приведены во взаимодействие с соединениями формулы **11-2** (где PG⁶ представляет собой триметилсилильную или другую соответствующую алкин-защитную группу), которые были депротонированы под

действием основания, такого как *трет*-бутилат калия, диизопропиламид лития, гидрид натрия, *n*-бутиллитий, металлический цинк или магний, с получением соединения формулы **11-3**. Затем в соединениях формулы **11-3** можно удалить защитную группу на концевом алкине, используя такие реагенты, как фторид тетрабутиламмония, карбонат калия, гидроксид калия или другие реагенты, с получением соединения формулы **11-4**. Гидроксил в соединениях формулы **11-4** можно активировать для превращения в уходящую группу OR⁹ (при этом R⁹ представляет собой ацетил, бензоил, *трет*-бутоксикарбонил, диалкилфосфат [P(O)(OAlk)₂] или тому подобное), используя ацетилхлорид, бензоилхлорид, другие ацилгалогениды, другие подходящим образом активированные кислоты или другие активирующие группы, такие как галогенформиаты, диалкилгалогенфосфаты или другие реагенты, и основание, такое как триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, пиридин, 4-(диметиламино)пиридин или тому подобное, с образованием активированных соединений формулы **11-5**. Соединения формулы **11-5** можно привести во взаимодействие с аминами, защищенными *n*-метоксибензилом, бензилом или другими группами, в реакции, катализируемой хлоридом меди(I), бромидом меди(I) (например, как в *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5647), рутениевыми катализаторами (например, как в *New J. Chem.*, **2011**, *35*, 2427) и тому подобными катализаторами, с образованием соединений формулы **11-6**. Если соединения формулы **11-6** содержат смеси веществ с разными стереохимическими конфигурациями или являются рацемическими, то их можно разделить на индивидуальные энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем или получить в виде диастереомерной соли с использованием соответствующей хиральной кислоты в классических условиях разделения, и с образованием, после разделения, соединений формулы **11-7** в большом энантиомерном избытке.

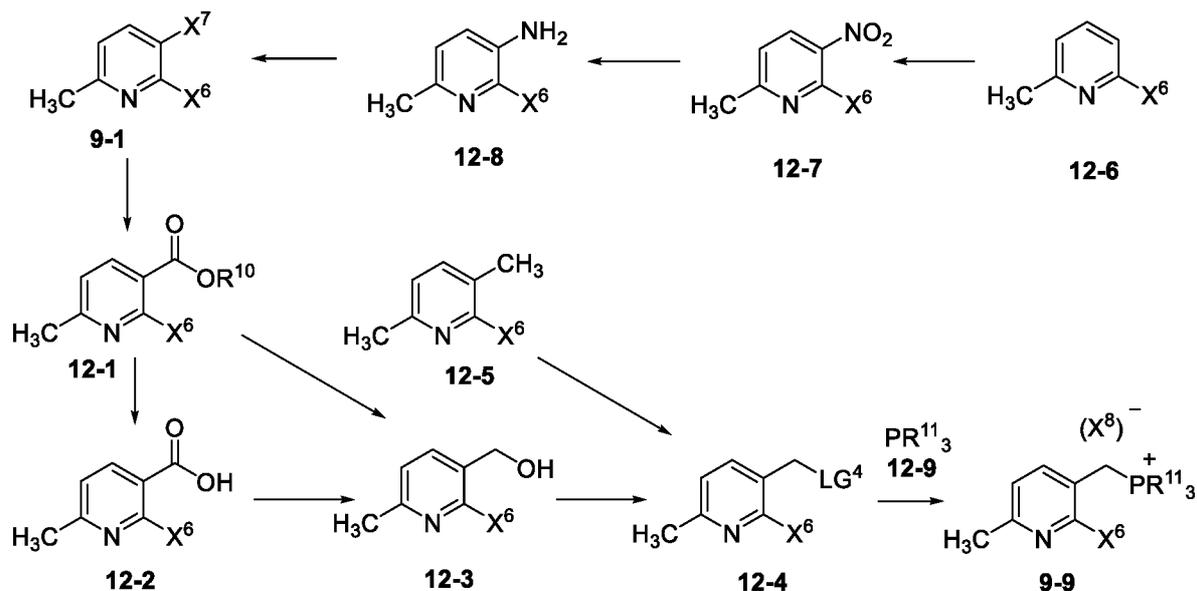
Схема 11



На схеме 12 описывается синтез соединений формулы **9-1** и **9-9** (где R¹¹ может представлять собой алкильные группы, арильные группы, алкоксигруппы или их комбинации либо существовать в виде их окси-вариантов). Соединения формулы **12-1** (которые могут быть приобретены или синтезированы из соединений **12-6** либо другими способами, описанными в литературе) могут быть приведены во взаимодействие с восстанавливающим агентом, таким как гидриды на основе алюминия (алюмогидрид лития, бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия, диизобутилалюминийгидрид или другие) или агент на основе боргидрида (такой как боргидрид лития, боргидрид натрия или другие) с образованием соединений формулы **12-3**. Альтернативно, соединения формулы **12-2** (которые могут быть приобретены или образованы из соединений формулы **12-1** с применением стандартных условий гидролиза или других методов, описанных в литературе) можно преобразовать, используя те же реагенты, а также используя боргидрид или реагенты, являющиеся производными боргидрида, с образованием соединений формулы **12-3**. Чтобы получить соединения формулы **12-4**, группу OH в соединениях формулы **12-3** можно активировать с превращением в уходящую группу (LG⁴, которая может представлять собой OMs, OTs, OTf, Cl, Br, I или другие группы), используя соответствующий реагент, такой как метансульфонилхлорид, *n*-толуолсульфонилхлорид, трифторметансульфоновый ангидрид, оксихлорид фосфора или тионилхлорид, оксид бромид фосфора или трибромид фосфора, йод с трифенилфосфином или имидазолом, кислоты, такие как бромистоводородная кислота или соляная кислота, либо используя сочетание способов, как например, применение метансульфонилхлорида, затем иодида натрия, хлорида натрия, бромид натрия, иодида

калия, хлорида калия, бромида калия или других реагентов. Альтернативно, соединения формулы **12-5** можно подвергнуть галогенированию в условиях галогенирования по радикальному механизму, подобных тем, которые описаны для превращения соединений **6-1** в соединения **6-8**, с образованием соединений формулы **12-4**. Для получения соединений формулы **9-9** можно привести во взаимодействие соединение формулы **12-4** с соединением формулы **12-9** (например, трифенилфосфином, триэтилфосфином, триэтилфосфитом или другими фосфор-содержащими нуклеофилами). Чтобы получить соединения формулы **12-7**, соединения формулы **12-6** можно подвергнуть нитрованию в стандартных условиях нитрования, как например, используя дымящую азотную кислоту. Нитрогруппу соединений формулы **12-7** можно восстановить до амина, используя ряд условий, таких как палладий на углеводе с водородом, цинк или железо с уксусной или соляной кислотой, хлорид олова (II) или другие, с получением соединений формулы **12-8**. Соединения формулы **12-8** можно обработать нитритом натрия или изоамилнитритом, используя бромистоводородную кислоту, бромид калия, иодид калия или другие стандартные условия типа реакции Зандмейера, с получением соединений формулы **9-1**. Соединения формулы **9-1** можно обработать, используя условия карбонилирования, например, в присутствии палладия с соответствующим лигандом, таким как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, источника окиси углерода и спирта, такого как этанол или метанол, или можно обработать, используя условия обмена металл-галоген, и погасить реакцию, используя источник ацила, такой как диэтилкарбонат, двуокись углерода, этилхлорформиат или другие реагенты, с получением соединений формулы **12-1**.

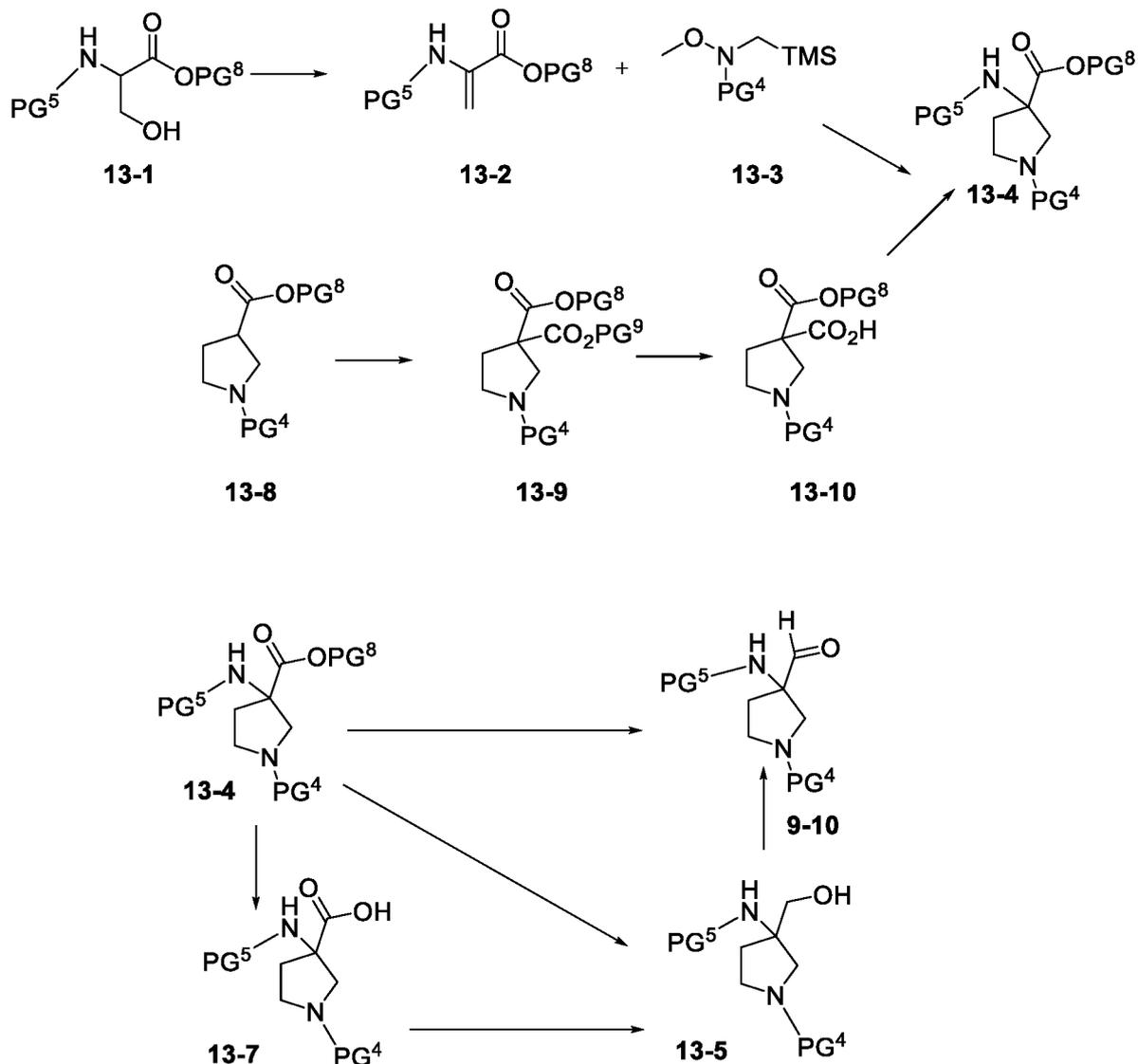
Схема 12



На схеме 13 описывается способ синтеза соединений формулы 9-10. Соединения формулы 13-1 (где PG⁸ может представлять собой любой C-присоединенный алкил или арил, и которые могут быть приобретены или синтезированы с использованием способов, описанных в литературе) можно привести во взаимодействие в метансульфонилхлорид или *n*-толуолсульфонилхлорид, как описано в *Org. Lett.*, 2016, 18, 1812, или другие стандартные условия получения соединений формулы 13-2. Соединения формулы 13-2 можно привести во взаимодействие в условиях циклоприсоединения по типу 3+2 с имеющимися в продаже соединениями формулы 13-3 с образованием соединений формулы 13-4. Можно провести восстановление соединений формулы 13-4 с получением непосредственно соединений формулы 9-10, используя такие условия, как применение гидрида диизобутилалюминия или других восстанавливающих агентов, которые позволяют избежать перевосстановления. Альтернативно, соединения формулы 13-4 можно восстановить до соединений формулы 13-5, используя условия, аналогичные таковым, описанным для превращения соединений формулы 12-1 в соединения 12-3. Затем соединения формулы 13-5 можно окислить, используя ряд хорошо известных реагентов, таких как хром-содержащий реагент Коллинза, периодинан Десса-Мартина, реагент Парика-Деринга, другие активированные реагенты типа реагента для окисления по Сверну на основе диметилсульфоксида (DMSO) или многие другие, для получения соединений формулы 9-10. Альтернативно, соединения формулы 13-8 можно обработать диизопропиламидом лития, бис(триметилсилил)амидом лития, *n*-бутиллитием или многими другими аналогичными сильными основаниями и подходящими ацилирующими реагентами,

такими как этилхлорформиат, этилцианоформиат или диэтилкарбонат, с образованием соединений формулы **13-9** (где группа PG^9 может быть такой же, что и PG^8 , или может быть другой алкильной или арильной группой, которую можно удалить ортогонально в селективных условиях). Можно провести избирательный гидролиз соединений формулы **13-9**, используя один эквивалент основания, такого как гидроксид натрия или гидроксид лития либо многие другие, или применяя такую специфическую группу PG^9 , как бензил, которую можно удалить путем обработки водородом в присутствии палладия-на-угле, с образованием соединений формулы **13-10**. Соединения формулы **13-10** можно преобразовать в соединения формулы **13-4**, используя такие реакции, как перегруппировка Курциуса (которая описана в *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 2006) или другие аналогичные реакции, в результате которых осуществляется перегруппировка кислоты или родственной ацильной группы в дегомологированный амин или защищенный амин, такие как перегруппировка Хоффмана, перегруппировка Лоссена или реакция Шмидта.

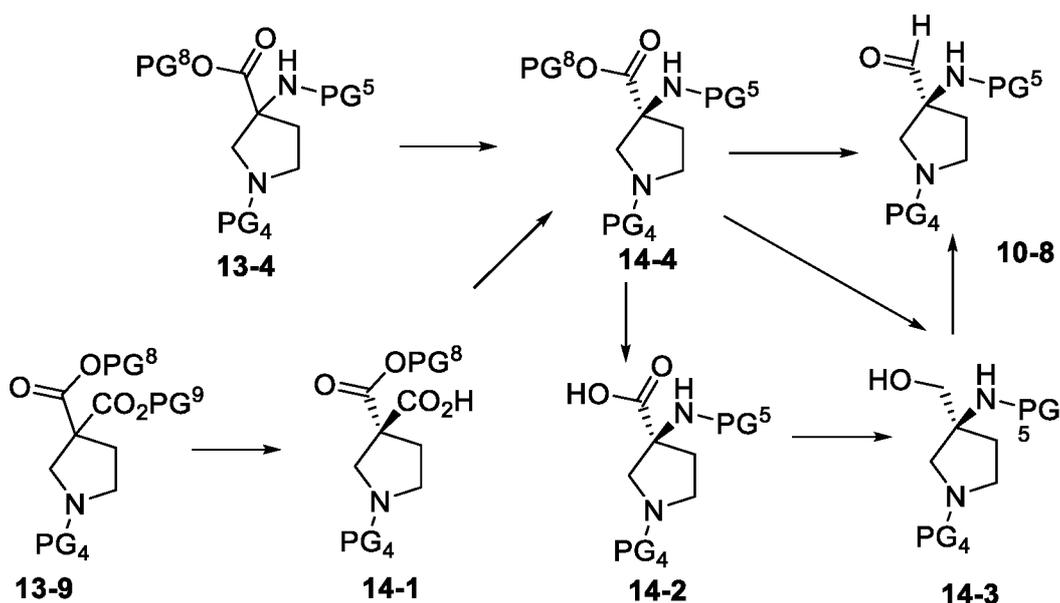
Схема 13



На схеме 14 описывается способ синтеза соединений формулы **10-8** (подтипа соединений **9-10**, у которых определена стереохимическая конфигурация) и родственных промежуточных соединений. Рацемические варианты или смеси соединений формулы **13-4** можно разделить на индивидуальные энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию или обращенно-фазовую хроматографию с применением колонки с хиральным носителем, или, когда PG^4 или PG^5 представляет собой защитную группу, которая не устраняет основности атома азота, с которым она связана, то также можно разделить, используя хиральную кислоту в классических условиях разделения, с получением соединений формулы **14-4**. Альтернативно, соединения формулы **13-9** можно подвергнуть воздействию различных условий биокатализа, как например, с применением эстеразы ECS03 (AB 503574) от Enzymicals, или с использованием условий, описанных в *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2663, с образованием соединений общей формулы **14-1** (подтипа соединений формулы **13-10**).

Соединения общей формулы **14-1** и **14-4** можно преобразовать в аналогичные им соединения, описанные на схеме 13, используя описанные условия без необходимости в каких-либо модификациях или изменениях условий реакции.

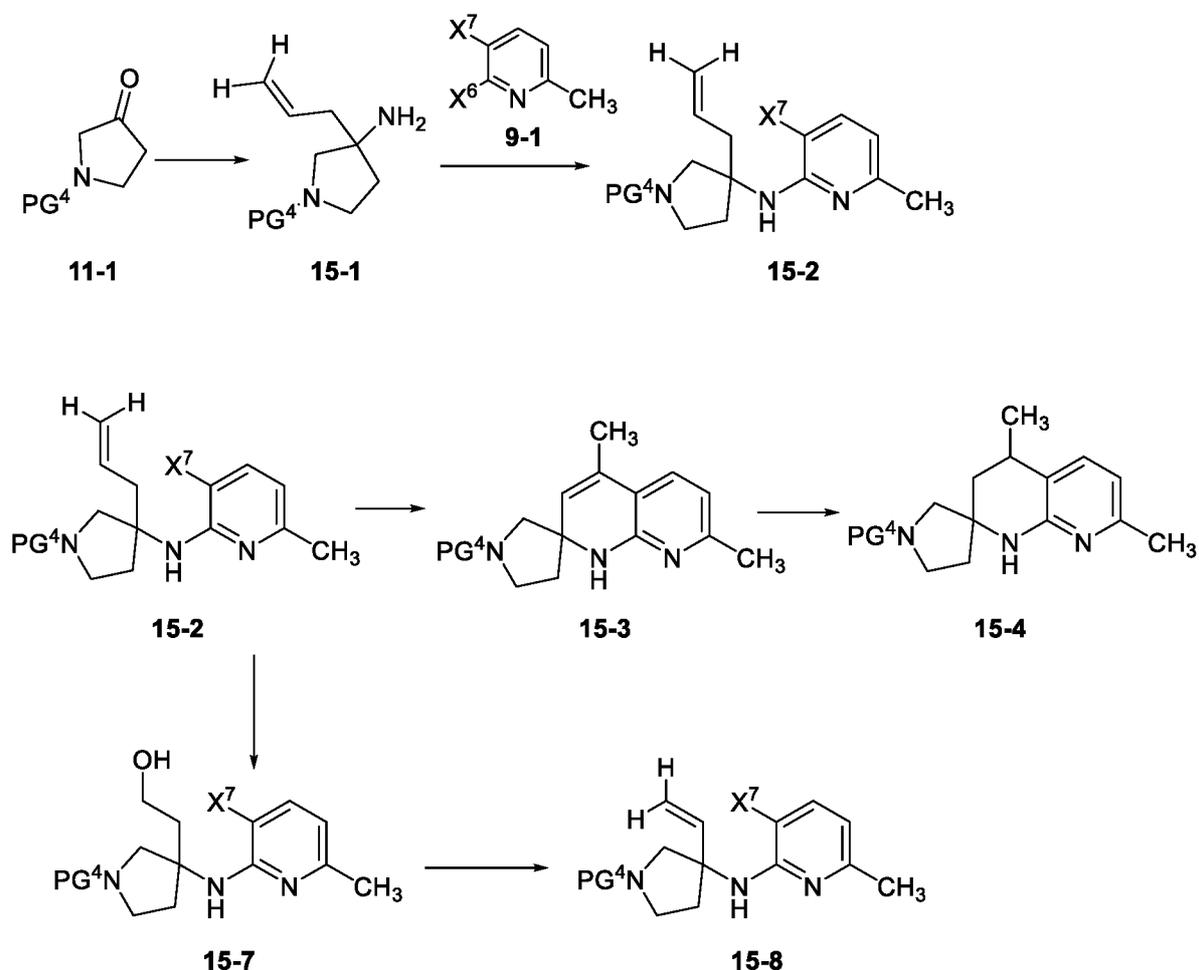
Схема 14



На схеме 15 описывается синтез соединения **15-4** (подтипа соединений формулы **8-4**, где X^1 представляет собой $\text{CH}-\text{CH}_3$). Соединения формулы **11-1** можно привести во взаимодействие с аммиаком и бораллиловым реагентом, как описано в *Chem. Commun.*, **2005**, *44*, 5551, с образованием соединений формулы **15-1**. Соединения формулы **15-1** можно привести во взаимодействие способом, аналогичным описанному для превращения соединений формул **9-12** в соединения **9-15**, с получением соединений формулы **15-2**. Соединения **15-2** можно привести во взаимодействие способом, аналогичным способу превращения соединений формул **9-15** в соединения **9-5**, с получением соединений формулы **15-3**, при этом одновременно происходит перегруппировка внутреннего олефина, как показано. Соединения формулы **15-3** можно преобразовать в соединения формулы **15-4**, используя способы, аналогичные описанным для превращения соединений формулы **9-5** в соединения **9-4**. Альтернативно, соединения формулы **15-2** можно привести во взаимодействие, применяя условия озонлиза в присутствии боргидрида натрия или другие условия окислительного расщепления, с получением соединений формулы **15-7**. Соединения формулы **15-7** можно привести во взаимодействие в условиях, в которых гидроксильная группа преобразуется до олефина, таких как использование метансульфонилхлорида или *n*-толуолсульфонилхлорида с последующей обработкой сильным основанием, либо с

использованием условий элиминирования по Грико под действием арилселеноцианата в присутствии триалкилфосфина, с получением соединений формулы **15-8** (представляющих собой подтип соединений формулы **9-15**, где PG^5 представляет собой H).

Схема 15

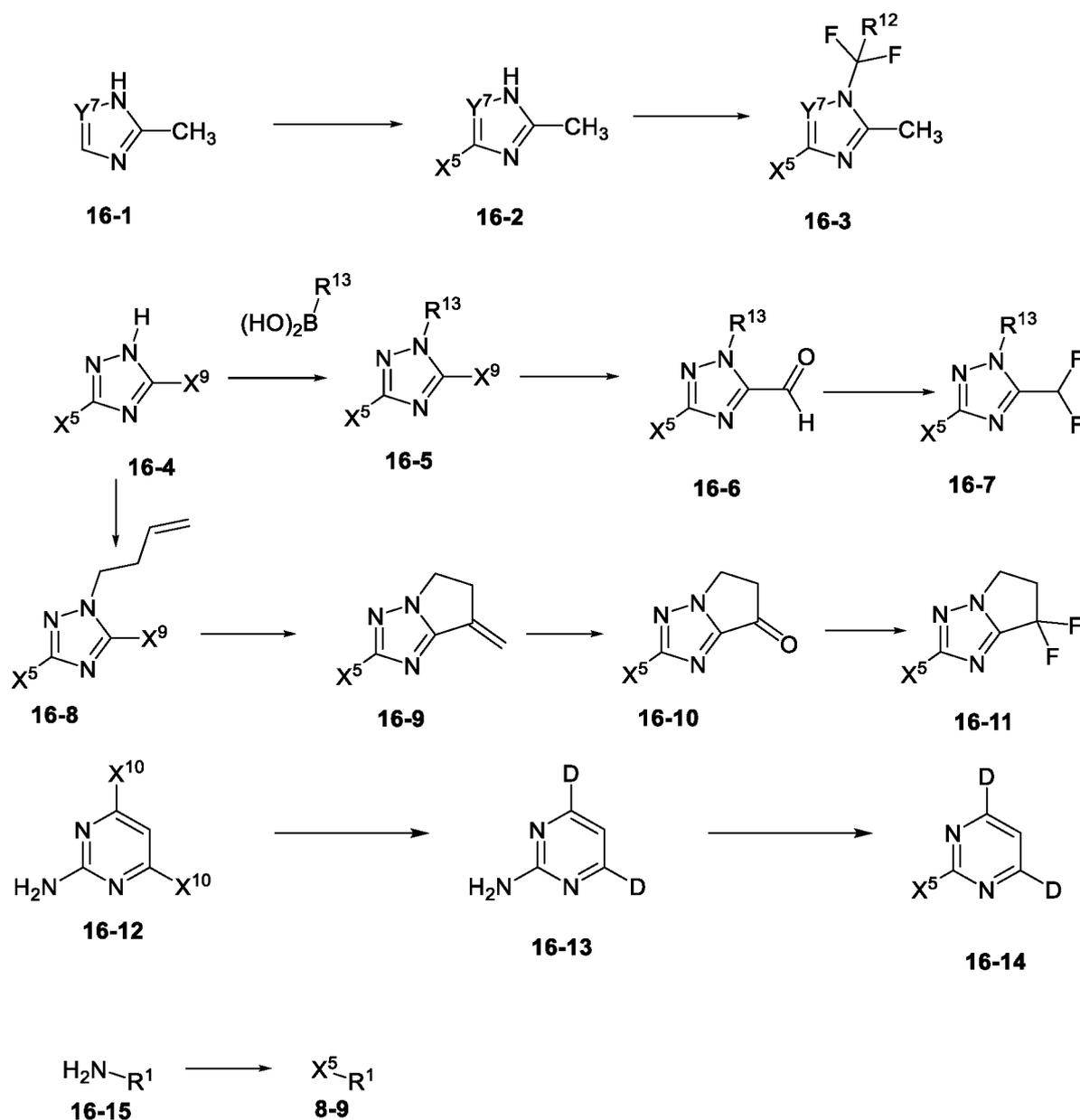


На схеме 16 описывается синтез соединений формулы **16-3** (где Y^7 представляет собой N или CH), **16-7**, **16-11** и **16-14**, все они представляют собой подтипы соединений **8-9**, которых может не быть в продаже. Соединения формулы **16-1** можно привести во взаимодействие с источником электрофильного галогена в условиях, аналогичных превращению соединений формул **8-1** в соединения **8-3**, с образованием соединений формулы **16-2**. Соединения формулы **16-2** можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных превращению соединений формул **7-2** в соединения **7-3** (когда R^{12} представляет собой H) или соединений формул **7-2** в соединения **7-4** (когда R^{12} представляет собой F), с получением соединений формулы **16-3**. Соединения формулы **16-4** (где X^9 может представлять собой галоген, то есть обладать такой же реакционной

способностью, что и X^5 , или может обладать большей реакционной способностью, вследствие чего X^9 представляет собой Br, когда X^5 представляет собой Cl, или X^9 представляет собой I, когда X^5 представляет собой Br или Cl) можно привести во взаимодействие в условиях реакции типа Чана-Лама с циклопропилбороновой кислотой (когда R^{13} представляет собой циклопропил), и в присутствии источника меди, такого как ацетат меди(II) или другие источники, и соответствующих лигандов, таких как 2,2'-бипиридин, и ряда каких-либо оснований, таких как карбонаты или амины, и соокислителя типа кислорода, который может быть добавлен или привнесен из воздуха, с получением соединений формулы **16-5**. Соединения формулы **16-5** (которые могут быть приобретены, например, где R^{13} представляет собой метил, или получены так, как описано в настоящей заявке или в литературе) можно привести во взаимодействие в условиях обмена металл-галоген, как например, в присутствии хлорида изопропилмагния, *n*-бутиллития, магния или других, и погасить добавлением источника карбонила, таким как *N,N*-диметилформамид, морфолин-4-карбальдегид или другие, с получением соединений формулы **16-6**. Соединения формулы **16-6** можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных превращению соединений формул **7-7** в соединения **7-8**, с получением соединений формулы **16-7**. Соединения формулы **16-4** можно привести во взаимодействие с 4-галоген-1-бутеном в присутствии основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия, гидрид натрия, диизопропиламид лития или другие, с получением соединений формулы **16-8**. Соединения формулы **16-8** можно привести во взаимодействие в условиях, подобных условиям реакции Хека, как описано для превращения соединений формулы **9-15** в соединения **9-5**, с получением соединений формулы **16-9**. Соединения формулы **16-9** могут вступать во взаимодействие из нескольких стадий аналогично тому, как описано для последовательности, согласно которой соединения формулы **7-6** превращаются в соединения **7-7** и далее в соединения **7-8**, с образованием соединений формулы **16-10** и **16-11**. Соединения формулы **16-12** (где X^{10} может представлять собой Cl, Br или I, OTf или другие) могут взаимодействовать в присутствии палладия-на-угле или других обычных катализаторов и газообразного дейтерия (или другого источника дейтерида, такого как дейтерированный формиат, в условиях гидрирования с переносом водорода) с образованием соединений формулы **16-13**. Соединения формулы **16-13** можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных условиям типа реакции Зандмейера, описанных для превращения соединений формулы **12-8** в соединения **9-1**, с получением соединений формулы **16-14**.

Альтернативно, соединения формулы **16-15** можно привести во взаимодействие в условиях, аналогичных условиям типа реакции Зандмейера, описанных для превращения соединений формулы **12-8** в соединения **9-1**.

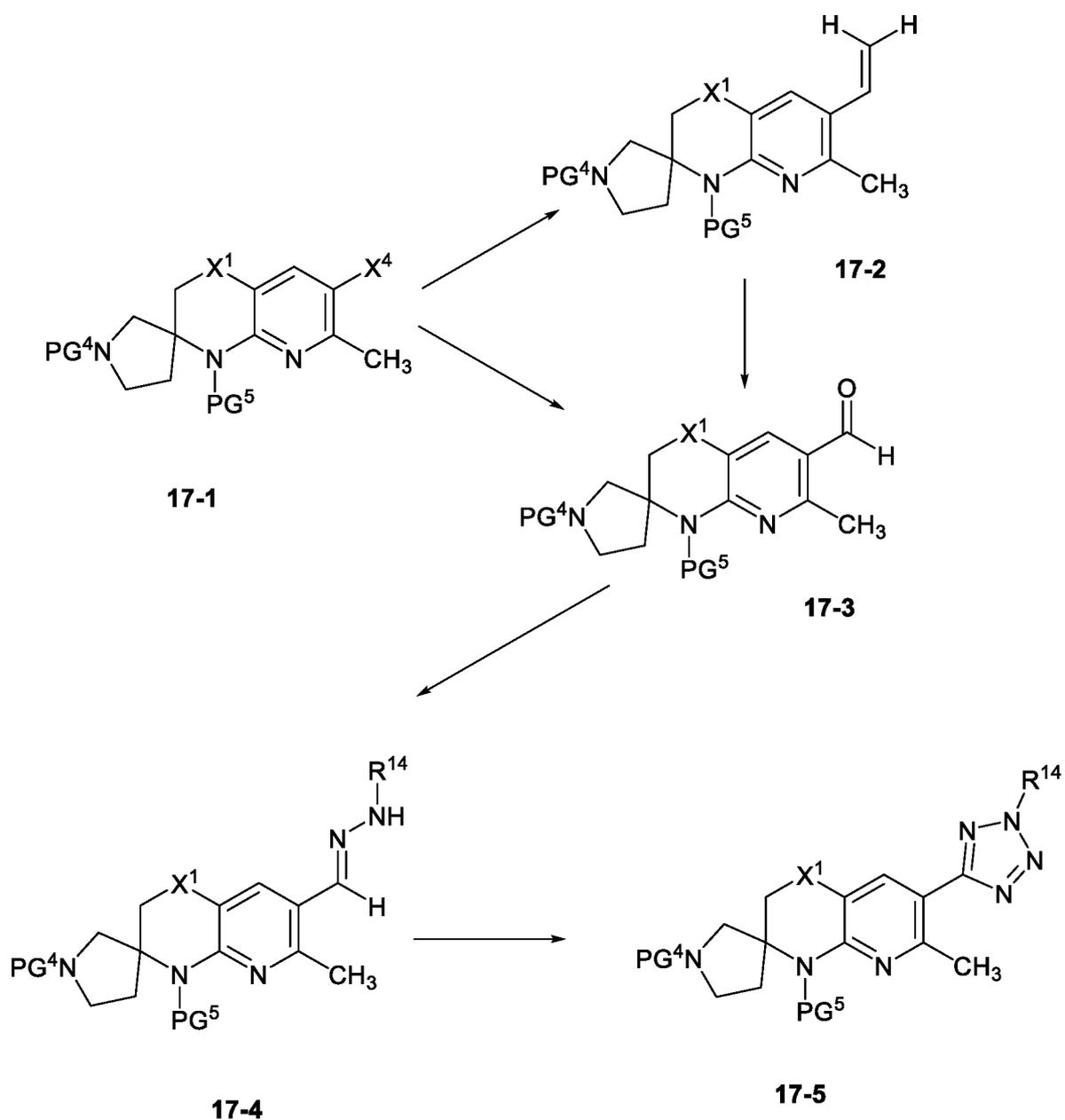
Схема 16



На схеме 17 описывается способ синтеза соединений формулы **17-5**, являющихся подтипом соединений формулы **8-4**, где R^1 обозначает тетразол, замещенный группой R^{14} , которая возможно может представлять собой замещенную алкильную или арильную группу. Соединения формулы **17-1** можно привести во взаимодействие в условиях аналогичного превращения, описанного для процедур синтеза соединений формулы **7-5** с образованием соединений формул **7-6** и **7-7**, с получением соединений формулы **17-2** и

17-3. Альтернативно, соединения формулы **17-1** можно преобразовать в соединения формулы **17-3** непосредственным образом, аналогично превращению соединений формулы **16-5** в соединения формулы **16-6**. Соединения формулы **17-3** можно привести во взаимодействие с замещенными гидразинами в стандартных условиях реакции конденсации, применяя кислотный или основной катализ, с образованием соединений формулы **17-4**. Соединения формулы **17-4** можно привести во взаимодействие с диазосоединениями, такими как диэтил- или ди-*tert*-бутилазодикарбоксилат, в присутствии источников гипервалентного йода, таких как [бис(трифторацетокси)иод]бензол или другие, с получением соединений формулы **17-5**.

Схема 17



Подробное описание отдельных стадий реакций приведено ниже в разделе Примеры. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что для синтеза данных соединений можно использовать и другие пути синтеза. Хотя конкретные исходные вещества и реагенты обсуждаются ниже, для получения различных производных и/или условий реакции можно легко осуществить замену на другие исходные вещества и реагенты. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, можно дополнительно модифицировать с учетом данного описания, используя общепринятые химические методы, хорошо известные специалистам в данной области техники.

КОМБИНИРУЕМЫЕ АГЕНТЫ

Соединения по настоящему изобретению можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или более чем одним дополнительным терапевтическим агентом. Под термином «введенный в комбинации» или «комбинированная терапия» понимают, что соединение по настоящему изобретению и один или более чем одним дополнительный терапевтический агент вводят млекопитающему, подвергаемому лечению, одновременно. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить в один и тот же момент времени или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен по отдельности, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. Фразы «одновременно выполняемое введение», «совместное введение», «одновременное введение» и «вводимые одновременно» означают, что соединения вводят в комбинации. Таким образом, способы предупреждения и лечения, описанные в настоящей заявке, включают применение комбинируемых агентов.

Комбинируемые агенты вводят млекопитающему в терапевтически эффективном количестве. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом эффективно для лечения желаемого заболевания/расстройства/состояния (например, кахексии, анорексии, нервной анорексии, тошноты; рвоты, снижения прибавки массы тела и отставания в физическом развитии, саркопении, истощения мышечной ткани, старческой астении; остеопороза, потери костной массы, боли, тревоги, депрессии или гипертензии).

В некоторых воплощениях соединение по настоящему изобретению может быть введено вместе с одним или несколькими другими агентами, такими как орлистат, TZD

(2,4-тиазолидиндион) и другие инсулин-сенсibiliзирующие агенты, аналоги FGF21 (фактор роста фибробластов 21), метформин, сложные этиловые эфиры омега-3-кислот (например, ловаза), фибраты, ингибиторы HMG-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коферментА-редуктазы), эзетимиб, пробукол, урсодезоксихолевая кислота, агонисты TGR5 (рецептор желчных кислот 5), агонисты FXR (фарнезоидный X-рецептор), витамин E, бетаин, пентоксифиллин, антагонисты CB1 (каннабиноидный рецептор-1), карнитин, *N*-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, лоркасерин, комбинация налтрексона с бупропионом, ингибиторы SGLT2 (натрий-зависимый переносчик глюкозы) (включая дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, тофоглифлозин, эртуглифлозин, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 и LX4211, а также упомянутые в WO2010023594), фентермин, топирамат, агонисты рецепторов GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1), агонисты рецепторов GIP (желудочный ингибирующий полипептид), двойные агонисты рецептора GLP-1/рецептора глюкагона (например, ОРК88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), двойные агонисты рецептора GLP-1/рецептора GIP (например, тирзепатид (LY3298176), NN9423), блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), ингибитор киназы дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (**BCKDK**), ингибитор кетогексокиназы (КНК), ингибитор ASK1, ингибиторы киназы дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью (ингибиторы **BCKDK**), ингибиторы CCR2 (С-С-хемокиновый рецептор 2) и/или CCR5, ингибиторы PNPLA3, ингибиторы DGAT1 (диацилглицерол-*O*-ацилтрансфераза 1), ингибиторы DGAT2, аналог FGF21, аналоги FGF19, агонисты PPAR (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), агонисты FXR, активаторы АМПК (АМФ-активируемая протеинкиназа; например, ETC-1002 (бемпедоевая кислота)), ингибиторы SCD1 (стеароил-КоА-десатураза-1) или ингибиторы МРО (миелопероксидаза).

Типичные агонисты рецепторов GLP-1 включают лираглутид, албиглутид, эксенатид, албиглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, эфпегленатид, агонисты, описанные в WO2018109607, агонисты, описанные в заявке РСТ/IB2019/054867, поданной 11 июня 2019 г., и агонисты, описанные в заявке РСТ/IB2019/054961, поданной 13 июня 2019 г., в том числе следующие:

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-3-(1,3-оксазол-2-илметил)-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-4-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(пиридин-3-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-5-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-хлор-2-фторфенил)-7-фтор-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-7-фтор-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*R*)-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*S*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[(2*R*)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-({4-[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил]пиперидин-1-ил}метил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту, DIAST-X2;

2-[(4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{2-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{2-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{3-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиразин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-(6-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-(6-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиримидин-4-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-(6-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиримидин-4-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-(6-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-5-фторпиридин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-(6-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]-3-фторпиридин-2-ил}-6-азаспиро[2.5]окт-1-ил)-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-[(4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиримидин-4-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]-5-фторпиримидин-4-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту;

2-{[(2*S*)-4-{2-[(4-хлор-2-фторбензил)окси]пиримидин-4-ил}-2-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту; и

2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторбензил)окси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2*S*)-оксетан-2-илметил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

Типичные ингибиторы АСС включают 4-(4-[(1-изопропил-7-оксо-1,4,6,7-тетрагидро-1'*H*-спиро[индазол-5,4'-пиперидин]-1'-ил)карбонил]-6-метоксипиридин-2-ил)бензойную кислоту, гемкабен и фирсокостат (GS-0976) и их фармацевтически приемлемые соли.

Типичные агонисты FXR включают тропифексор (2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-({5-циклопропил-3-[2-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-карбоновую кислоту), цилофексор (GS-9674), обетихоловую кислоту, LY2562175, Met409, TERN-101 и EDP-305 и их фармацевтически приемлемые соли.

Типичные ингибиторы КНК включают [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]уксусную кислоту и ее фармацевтически приемлемые соли.

Типичные ингибиторы DGAT2 включают (S)-2-(5-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)пиридин-3-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (в том числе его кристаллические формы (Форму 1 и Форму 2)). См. патент США № 10071992.

Типичные ингибиторы ВСКДК включают ингибиторы, описанные в заявке США с серийным № 62/868057, поданной 28 июня 2019 г. и заявке США с серийным № 62/868542, поданной 28 июня 2019 г., в том числе следующие:

- 5-(5-хлор-4-фтор 3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 5-(5-хлор-3-дифторметилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 5-(5-фтор-3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 5-(5-хлор-3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 5-(3,5-дихлортиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 5-(4-бром-3-метилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 5-(4-бром-3-этилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 5-(4-хлор-3-этилтиофен-2-ил)-1*H*-тетразол;
 - 3-хлор-5-фтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту;
 - 3-бром-5-фтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту;
 - 3-(дифторметил)-5-фтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту;
 - 5,6-дифтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту; и
 - 3,5-дифтортиено[3,2-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту;
- или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых воплощениях соединение по настоящему изобретению может быть введено вместе с одним или несколькими антидиабетическими средствами. Подходящие антидиабетические средства включают инсулин, метформин, агонисты рецепторов GLP-1 (описанные в настоящей заявке выше), ингибитор ацетил-КоА карбоксилазы (АСС) (описанный в настоящей заявке выше), ингибиторы SGLT2 (описанные в настоящей

заявке выше), ингибиторы моноацилглицерин-О-ацилтрансферазы, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE)-10, активаторы AMPK (например, ETC-1002 (бемпедоевая кислота)), сульфонилмочевины (например, ацетогексамид, хлорпропамид, диабинец, глибенкламид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид, глипентид, гликвидон, глизоламид, толазамид и толбутамид), меглитинид, ингибиторы α -амилазы (например, тендамистат, трестатин и AL-3688), ингибитор α -глюкозидгидролазы (например, акарбозу), ингибиторы α -глюкозидазы (например, адипозин, камиглибоза, эмиглитат, миглитол, воглибоза, прадимицин-Q и салбостатин), агонисты PPAR γ (например, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон, энглитазон, изаглитазон, пиоглитазон и розиглитазон), агонисты PPAR α/γ (например, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, МК-0767 и SB-219994), ингибиторы протеинтирозинфосфатазы-1B (PTP-1B) (например, тродусквемин, экстракт из морских губок *Hyrtilios sp.* и соединения, описанные в Zhang, S. et al., *Drug Discovery Today*, 12(9/10), 373-381 (2007)), активаторы SIRT-1 (сиртуина-1) (например, ресвератрол, GSK2245840 или GSK184072), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-IV) (например, упомянутые в WO2005116014, ситаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, дутоглиптин, линаглиптин и саксаглиптин), стимуляторы секреции инсулина, ингибиторы окисления жирных кислот, A2-антагонисты, ингибиторы c-Jun-N-концевой киназы (JNK), активаторы глюкокиназы (GKa), как например, описанные в WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, МК-0599, TAK-329, AZD5658 или GKM-001, инсулин, миметики инсулина, ингибиторы гликогенфосфорилазы (например, GSK1362885), агонисты рецептора VPAC2 (вазоактивный интестинальный пептид 2), модуляторы рецепторов глюкагона, как например, описанные в Demong, D.E. et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 119-137, модуляторы GPR119 (G-белок-связанный рецептор 119), в частности, агонисты, как например, описанные в WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2009, 44, 149-170 (например, MBX-2982, GSK1292263, APD597 и PSN821), производные или аналоги FGF21, как например, описанные в Kharitonov, A. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, 10(4), 359-364, модуляторы рецепторов TGR5 (также называемых GPBAR1 (G-белок-связанный рецептор 1 желчных кислот)), в частности, такие агонисты, которые описаны в Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396, и INT777, агонисты GPR40, как например,

описанные в Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, включая ТАК-875, но не ограничиваясь этим, модуляторы GPR120, в частности, агонисты, высокоаффинные активаторы рецепторов никотиновой кислоты (HM74A) и ингибиторы SGLT1, такие как GSK1614235. Дополнительный репрезентативный перечень антидиабетических средств, которые могут быть объединены с соединениями по настоящему изобретению, можно найти, например, в описании к WO2011005611, начиная со страницы 28, строки 35, по страницу 30, строку 19.

Другие антидиабетические средства могут включать ингибиторы или модуляторы ферментов карнитинпальмитоилтрансфераз, ингибиторы фруктозо-1,6-дифосфатазы, ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы TORC2 (transducer of regulated CREB activity 2), ингибиторы CCR2 и/или CCR5, ингибиторы изоформ PKC (протеинкиназа C) (например, PKC α , PKC β 1, PKC β 2), ингибиторы синтетазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитоилтрансферазы, модуляторы GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3 (калиевый канал, подтип 1.3), ретинолсвязывающий белок 4, глюкокортикоидный рецептор, соматостатиновые рецепторы (например, SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5), ингибиторы или модуляторы PDHK2 или PDHK4 (киназа пируватдегидрогеназы 2 или 4), ингибиторы MAP4K4 (митоген-активируемая киназа киназы 4 протеинкиназы 4), модуляторы семейства интерлейкина 1 (IL1), включая IL1бета, модуляторы RXRальфа (ретиноидный X-рецептор альфа). Кроме того, подходящие антидиабетические средства включают механизмы, перечисленные в Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010, 20(12), 1627-51.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены вместе с агентами против сердечной недостаточности, такими как ингибиторы ACE (ангиотензин-превращающий фермент) (например, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (например, кандесартан, лозартан, валсартан), ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина (сакубитрил/валсартан), блокатор i_f каналов (синусового узла) ивабрадин, блокирующие агенты бета-адренергических рецепторов (например, бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол), антагонисты альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон), гидралазин и изосорбида динитрат, диуретики (например, фуросемид, буметанид, торасемид, хлортиазид, амилорид, гидрохлортиазид, индапамид, метолазон, триамтерен) или дигоксин.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены вместе с агентами, снижающими содержание холестерина или липидов, включая приведенные далее типичные агенты: ингибиторы HMG-КоА-редуктазы (например, правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, НК-104 (также известный как итавастатин, или нисвастатин, или нисбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, или атавастатин, или визастатин)); ингибиторы скваленсинтетазы; фибраты (например, гемфиброзил, пемафибрат, фенофибрат, клофибрат); вещества, усиливающие экскрецию желчных кислот (такие как квестран, колестипол, колесевелам); ингибиторы АСАТ (ацил-КоА-холестерол-ацилтрансфераза); ингибиторы МТР (микросомальный белок-переносчик триглицеридов); ингибиторы липоксигеназы; ингибиторы всасывания холестерина (например, эзетимиб); ассоциированные с никотиновой кислотой агенты (например, ниацин, ниакор, ниацин медленного действия (slo-niacin®)); жирные омега-3-кислоты (например, эпанова, рыбий жир, эйкозапентаеновую кислоту); ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (например, обидетрапиб) и модуляторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (например, алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб, ALN-PCS (инклизуман)).

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с антигипертензивными средствами, и такая антигипертензивная активность легко определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, посредством измерений кровяного давления). Примеры подходящих антигипертензивных средств включают: альфа-адренергические блокаторы; бета-адренергические блокаторы; блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин); вазодилататоры (например, гидралазин), диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид, бензтиазид, этакриновую кислоту, трикринафен, хлорталидон, торасемид, фуросемид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон); ингибиторы ренина; ингибиторы АСЕ (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазаприл, делаприл, пентоприл, хинаприл, рамиприл, лизиноприл); антагонисты рецепторов АТ-1 (ангиотензин-1) (например, лозартан, ирбесартан, валсартан); антагонисты рецепторов ET (эндотелина) (например, ситаксентан, атрсентан и соединения, описанные в патентах США №№ 5612359 и 6043265); двойной антагонист

ET/АП (например, соединения, описанные в WO 00/01389); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторы вазопептидаз (двойные ингибиторы NEP-ACE) (например, гемопатрилат и нитраты). Типичным средством против стенокардии является ивабрадин.

Примеры подходящих блокаторов кальциевых каналов (L-типа или T-типа) включают дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин и мибефрадил.

Примеры подходящих сердечных гликозидов включают дигиталис и убаин.

В одном из воплощений соединение по изобретению может быть введено совместно с одним или несколькими диуретиками. Примеры подходящих диуретиков включают (а) петлевые диуретики, такие как фуросемид (такой как LASIX™), торасемид (такой как DEMADDEX™), буметанид (такой как BUMEX™) и этакриновая кислота (такая как EDECRIN™); (б) тиазидные диуретики, такие как хлортиазид (такой как DIURIL™, ESIDRIX™ или HYDRODIURIL™), гидрохлортиазид (такой как MICROZIDE™ или ORETIC™), бензтиазид, гидрофлуметиазид (такой как SALURON™), бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, политиазид, трихлорметиазид и индапамид (такой как LOZOL™); (в) фталимидиновые диуретики, такие как хлорталидон (такой как HYGROTON™) и метолазон (такой как ZAROXOLYN™); (г) хиназолиновые диуретики, такие как хинетазон; и (д) калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен (такой как DYRENIUM™) и амилорид (такой как MIDAMOR™ или MODURETIC™).

В другом воплощении соединение по изобретению может быть введено совместно с петлевым диуретиком. В еще одном воплощении петлевой диуретик выбран из фуросемида и торасемида. В еще одном воплощении одно или несколько соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей могут быть введены совместно с фуросемидом. В еще одном воплощении одно или несколько соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей могут быть введены совместно с торасемидом, который возможно может представлять собой форму торасемида с регулируемым или модифицированным высвобождением.

В другом воплощении соединение по изобретению может быть введено совместно с тиазидным диуретиком. В еще одном воплощении тиазидный диуретик выбран из группы, состоящей из хлортиазида и гидрохлортиазида. В еще одном воплощении одно или несколько соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей могут быть введены совместно с хлортиазидом. В еще одном воплощении одно или несколько

соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей могут быть введены совместно с гидрохлортиазидом.

В другом воплощении одно или несколько соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей могут быть введены совместно с фталимидиновым диуретиком. В еще одном воплощении фталимидиновый диуретик представляет собой хлорталидон.

Примеры подходящих антагонистов рецепторов минералокортикоидов включают спиронолактон и эплеренон.

Примеры подходящих ингибиторов фосфодиэстеразы включают: ингибиторы PDE III (такие как цилостазол); и ингибиторы PDE V (такие как силденафил).

Специалистам в данной области техники будет известно, что соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы вместе с другими сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными терапиями, включая PCI (чрескожное коронарное вмешательство), стентирование, применение стентов с лекарственным покрытием, лечение стволовыми клетками и применение медицинских устройств, таких как имплантируемые кардиостимуляторы, дефибрилляторы, или ресинхронизирующую терапию сердца.

В частности, в случае предоставления в виде однократной дозирочной единицы, существует возможность химического взаимодействия между объединенными в комбинацию активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединены в однократной дозирочной единице, то на их основе готовят такую композицию, чтобы несмотря на объединение этих активных ингредиентов в однократной дозирочной единице, физический контакт между активными ингредиентами был сведен к минимуму (то есть, снижен). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильной оболочкой. В результате нанесения энтеросолюбильного покрытия на один из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между активными ингредиентами комбинации, но помимо этого можно регулировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте, с тем чтобы один из этих компонентов не высвобождался в желудке, а в значительной степени высвобождался в отделах кишечника. Кроме того, один из активных ингредиентов может быть покрыт веществом, которое обеспечивает длительное высвобождение при прохождении через желудочно-кишечный тракт, а также сводит к минимуму физический контакт между

активными ингредиентами комбинации. Кроме того, на длительно высвобождающийся компонент можно нанести дополнительное энтеросолюбильное покрытие, с тем чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один подход предполагает включение в композицию комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером, обеспечивающим длительное высвобождение и/или высвобождение в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как сорт гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) с низкой вязкостью, или другими соответствующими веществами, известными в данной области техники, для дальнейшего разъединения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера, препятствующего взаимодействию с другим компонентом.

Эти, а также другие пути сведения к минимуму контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, независимо от того, вводят ли их в разовой лекарственной форме или вводят в отдельных формах, но одновременно одним и тем же способом, будут легко понятны специалистам в данной области техники после ознакомления с описанием настоящего изобретения.

При лечении в форме комбинированной терапии, как соединения по настоящему изобретению, так и другие лекарственные терапевтические средства вводят млекопитающим (например, людям, мужского или женского пола) традиционными способами. Соединение формулы I или его соль адаптированы для терапевтического применения в качестве агентов, оказывающих антагонистическое воздействие на (в том числе ингибирующих) MC4R у млекопитающих, в частности, у людей, и поэтому полезны для лечения различных состояний (например, описанных в настоящей заявке), при которых такое действие подразумевается.

Заболевание/расстройство/состояние, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии с настоящим изобретением, включает, но не ограничивается этим кахексию (например, кахексию, ассоциированную с раком, СПИД, CHF и/или СКД); анорексию/нервную анорексию (например, анорексию у пожилых, анорексию, ассоциированную с химиотерапией и/или лучевой терапией); тошноту; рвоту; уменьшение массы тела (например, непроизвольное уменьшение массы тела); снижение прибавки массы тела и отставание в физическом развитии; саркопению; истощение мышечной ткани; старческую астению; остеопороз; поражения костей (например, потерю костной массы); боль; нейропатическую боль; тревогу; депрессию; гипертензию;

недостаточность питания; ожирение; сексуальную дисфункцию; и воспалительное заболевание.

Введение соединений по настоящему изобретению может быть выполнено любым способом, с использованием которого соединение по настоящему изобретению доставляется системно и/или местно. Эти способы включают пероральные пути, парентеральные, интрадуоденальные пути, трансбуккальные, интраназальные и так далее. В общем случае, соединения по настоящему изобретению вводят перорально, но можно использовать и парентеральное введение (например, внутривенное, внутримышечное, подкожное или интрамедуллярное), например, в том случае, когда пероральное введение не соответствует целевому назначению, или когда пациент не способен проглотить лекарственное средство.

Пероральная суточная доза соединений по настоящему изобретению для введения пациентам-людям может находиться, например, в диапазоне от 0,01 мг до 5000 мг, и это значение несомненно зависит от способа и частоты введения, болезненного состояния, а также возраста и состояния здоровья пациента и так далее. Можно использовать пероральную суточную дозу в диапазоне от 1 мг до 2000 мг (например, от 3 мг до 2000 мг). Другая пероральная суточная доза находится в диапазоне от 5 мг до 1000 мг. Для удобства соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде единичной лекарственной формы. При желании, чтобы повысить общую суточную дозу, за одни сутки можно принимать многократные дозы единичной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма, например, может представлять собой таблетку или капсулу, содержащую примерно 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 500 или 1000 мг соединения по настоящему изобретению. Общую суточную дозу можно вводить в виде однократной дозы или разделенных доз, и по усмотрению врача она может находиться вне пределов типичных диапазонов, приведенных в данном описании.

При инфузионной терапии суточная доза соединений по изобретению для введения пациентам-людям может находиться в диапазоне от 1 мг до 2000 мг, и это значение несомненно зависит от способа и частоты введения, болезненного состояния, а также возраста и состояния здоровья пациента и так далее. Другая суточная доза при инфузионной терапии находится в диапазоне от 5 мг до 1000 мг. Общую суточную дозу можно вводить в виде однократной дозы или разделенных доз, и по усмотрению врача

она может находиться вне пределов типичных диапазонов, приведенных в данном описании.

В соответствии со способами лечения по изобретению соединение по настоящему изобретению или комбинацию соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтического агента (обозначаемую в данном описании как «комбинация») вводят субъекту, нуждающемуся в таком лечении, предпочтительно в форме фармацевтической композиции. Согласно относящемуся к комбинациям аспекту изобретения соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один другой фармацевтический агент (например, другой агент против кахексии или анорексии) можно вводить либо по отдельности, либо в составе фармацевтической композиции, содержащей и то, и другое. Обычно предпочтительно, чтобы такое введение было пероральным.

Если комбинацию соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одного другого фармацевтического агента вводят вместе, то такое введение может быть последовательным во времени или одновременным. В некоторых воплощениях используется одновременное введение лекарственных комбинаций. В случае отдельного или последовательного введения соединения по настоящему изобретению и дополнительный фармацевтический агент можно вводить в любом порядке, и каждый из них может быть введен в независимом от частоты или дозы режиме. В некоторых воплощениях такое введение может быть пероральным. В некоторых воплощениях такое введение может быть пероральным и одновременным. Если соединение по настоящему изобретению и дополнительный фармацевтический агент вводят последовательно, то введение каждого из них может быть выполнено одинаковыми или разными способами.

В соответствии со способами по изобретению соединение по настоящему изобретению или комбинацию можно вводить в форме фармацевтической композиции. Соответственно, соединение по настоящему изобретению или комбинацию можно вводить пациенту по отдельности или вместе в любой традиционной лекарственной форме для перорального, ректального, трансдермального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного), интрацестерального, интравагинального, внутрибрюшинного, местного (например, в форме порошка, мази, крема, спрея или лосьона), трансбуккального или назального (например, в форме спрея, капель или средства для ингаляции) введения.

Соединения по изобретению или комбинации можно вводить отдельно или вводить в смеси с одним или более чем одним подходящим фармацевтическим эксципиентом, адьювантом, разбавителем или носителем, известным в данной области техники и выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. На основе соединения по изобретению или комбинации могут быть приготовлены композиции для получения лекарственных форм с немедленным, отсроченным, модифицированным, длительным, прерывистым или регулируемым высвобождением в зависимости от требуемого пути введения и специфичности профиля высвобождения, в соответствии с терапевтическими потребностями.

Как правило, фармацевтическая композиция содержит соединение по изобретению или комбинацию в количестве, находящемся в диапазоне от примерно 1% до примерно 75%, 80%, 85%, 90% или даже 95% (по массе) композиции, обычно в диапазоне от примерно 1%, 2% или 3% до примерно 50%, 60% или 70%, чаще в диапазоне от примерно 1%, 2% или 3% до менее чем 50%, как например, приблизительно 25%, 30% или 35%.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций с конкретным количеством активного соединения известны специалистам в данной области техники. В качестве примеров см. Remington, J.P., *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, Md. 20^{0e} изд., 2000.

Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, обычно включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для повторного разведения в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. Примеры подходящих водных и неводных носителей или разбавителей (в том числе растворителей и наполнителей) включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобное), подходящие их смеси, триглицериды, в том числе растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Предпочтительным носителем является сложный эфир каприловой/каприновой кислоты марки Miglyol.RTM. с глицерином или пропиленгликолем (например, Miglyol.RTM. 812, Miglyol.RTM. 829, Miglyol.RTM. 840), поставляемый Condea Vista Co., Крэнфорд, Нью-Джерси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, посредством применения покрытия, как например, из лецитина, посредством сохранения требуемого

размера частиц в случае дисперсий и посредством применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции для парентеральной инъекции также могут содержать эксципиенты, такие как консерванты, увлажняющие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Предотвращение загрязнения композиций микроорганизмами может быть осуществлено с использованием различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и тому подобного. Также может оказаться желательным включение изотонических агентов, например, сахаров, хлорида натрия и тому подобного. Пролонгированное всасывание инъекционных фармацевтических композиций может быть обусловлено посредством применения агентов, способных замедлять всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, жевательные конфеты, пастилки, пилюли, порошки и препараты в виде множества частиц (гранулы). В таких твердых лекарственных формах соединение по настоящему изобретению или комбинация находится в смеси по меньшей мере с одним инертным эксципиентом, разбавителем или носителем. Подходящие эксципиенты, разбавители или носители включают такие вещества, как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или (а) один или несколько наполнителей или сухих разбавителей (например, микрокристаллическую целлюлозу (доступную в виде Avicel™ от FMC Согр.), крахмалы, лактозу, сахарозу, маннит, кремниевую кислоту, ксилит, сорбит, декстрозу, гидрофосфат кальция, декстрин, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, полиэтиленгликоль, жирные кислоты со средней длиной цепи, оксид титана, оксид магния, оксид алюминия и тому подобное); (б) одно или несколько связующих веществ (например, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, гуммиарабик, этилцеллюлозу, поливиниловый спирт, пуллулан, прежелатинизированный крахмал, агар, трагакант, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозу, аравийскую камедь и тому подобное); (в) один или несколько смачивающих агентов (например, глицерин и тому подобное); (г) один или несколько разрыхлителей (например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновую кислоту, некоторые сложные по составу силикаты, карбонат натрия, лаурилсульфат натрия, натрия крахмала гликолят (доступный в виде Explotab™ от Edward Mendell Co.),

перекрестно сшитый поливинилпирролидон, натриевую соль кроскармелозы А-типа (доступную в виде Ac-di-sol™), полакрилин калия (ионообменный полимер) и тому подобное); (д) один или несколько замедлителей растворения (например, парафин и тому подобное); (е) один или несколько ускорителей всасывания (например, четвертичные аммониевые соединения и тому подобное); (ж) один или несколько увлажняющих агентов (например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и тому подобное); (з) один или несколько абсорбентов (например, каолин, бентонит и тому подобное); и/или одно или несколько смазывающих веществ (например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, полиоксилстеарат, цетанол, гидрогенизированное касторовое масло, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, диметилполисилоксан, микрокристаллический воск, желтый пчелиный воск, белый пчелиный воск, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и тому подобное). В случае капсул и таблеток лекарственные формы также могут содержать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких или твердых желатиновых капсулах, заполняемых с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы и гранулы, могут быть приготовлены с нанесением покрытий и оболочек, таких как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в данной области техники. Они также могут содержать придающие непрозрачность агенты и также могут иметь такой состав, что они будут высвобождать соединение по настоящему изобретению и/или дополнительный фармацевтический агент с задержкой. Примерами герметизирующих составов, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Лекарственное средство также может быть в микроинкапсулированной форме, если целесообразно, с одним или более чем одним из упомянутых выше эксципиентов.

В случае таблеток активный агент обычно будет составлять меньше 50% (по массе) композиции, например, меньше примерно 10%, в частности, 5% или 2,5% (по массе). Преобладающую часть композиции составляют наполнители, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества и возможно, ароматизаторы. Состав этих эксципиентов хорошо известен в данной области техники. Зачастую наполнители/разбавители будут содержать смеси двух или более двух веществ из

следующих компонентов: микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы (всех типов), крахмала и дикальцийфосфата. Смеси наполнителей/разбавителей обычно составляют меньше 98% композиции и предпочтительно меньше 95%, например, 93,5%. Предпочтительные разрыхлители включают Ac-di-sol™, Explotab™, крахмал и лаурилсульфат натрия. Если присутствует разрыхлитель, то обычно он составляет меньше 10% композиции или меньше 5%, например, приблизительно 3%. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния. Если присутствует смазывающее вещество, то обычно оно будет составлять меньше 5% композиции или меньше 3%, например, приблизительно 1%.

Таблетки могут быть изготовлены с применением стандартных способов таблетирования, например, прямого прессования либо влажного, сухого гранулирования или гранулирования из расплава, способа затвердевания расплава и экструзии. Сердцевины таблеток могут быть моно- или многослойными, и на них могут быть нанесены соответствующие покрытия, известные в данной области техники.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо соединения по настоящему изобретению или комбинации жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солубилизирующие агенты и эмульгаторы, как например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло из зародышей пшеницы, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло и тому подобное), Miglyol.R™. (поставляемый CONDEA Vista Co., Cranford, N.J.), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана или смеси этих веществ и тому подобное.

Помимо таких инертных разбавителей композиция также может включать в себя такие эксципиенты, как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Пероральные жидкие формы соединений по изобретению или комбинаций включают растворы, где активное соединение растворено полностью. Примеры растворителей включают все фармацевтически приемлемые растворители, подходящие для перорального введения, в частности, такие, в которых соединения по изобретению

показывают хорошую растворимость, например, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, съедобные масла и системы на основе глицерина и глицеридов. Системы на основе глицерина и глицеридов могут включать, например, продукты следующих торговых марок (и соответствующие непатентованные продукты): Captex™ 355 EP (глицерил-трикаприлат/капрат, от Abitec, Columbus, Ohio), Crodamol™ GTC/C (среднецепочечный триглицерид, от Croda, Cowick Hall, UK) или Labrafac™ CC (среднецепочечные триглицериды, от Gattefosse), Captex™ 500P (глицерилтриацетат, т.е. триацетин, от Abitec), Capmul™ MCM (среднецепочечные моно- и диглицериды, от Abitec), Migyol™ 812 (триглицерид каприловой/каприновой кислот, от Condea, Cranford, N.J.), Migyol™ 829 (триглицерид каприловой/каприновой/янтарной кислот, от Condea), Migyol™ 840 (дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля, от Condea), Labrafil™ M1944CS (олеилмакрогол-6-глицериды, от Gattefosse), Peseol™ (глицерилмоноолеат, от Gattefosse) и Maisine™ 35-1 (глицерилмоноолеат, от Gattefosse). Особый интерес представляют масла триглицеридов со средней длиной цепи (примерно C₈-C₁₀) Эти растворители часто составляют преобладающую часть композиции, т.е. больше примерно 50%, обычно больше примерно 80%, например, приблизительно 95% или 99%. Адьюванты и вспомогательные вещества также могут быть включены вместе с растворителями, главным образом в качестве маскирующих вкус агентов, агентов, придающих приятный вкус и аромат, антиоксидантов, стабилизаторов, модификаторов консистенции и вязкости и солюбилизаторов.

Суспензии, помимо соединения по настоящему изобретению или комбинации, могут дополнительно содержать носители, такие как суспендирующие агенты, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и тому подобное.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представлены в виде суппозиториев, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения по настоящему изобретению или комбинации с подходящими не вызывающими раздражения эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и поэтому будут расплавляться в прямой кишке или вагинальной полости с высвобождением тем самым активного(ых) компонента(ов).

Лекарственные формы для местного введения соединений по настоящему изобретению или комбинаций включают мази, кремы, лосьоны, порошки и спреи. Лекарственные средства готовят в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом, разбавителем или носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть востребованы.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут обладать слабой растворимостью в воде, например, меньше чем приблизительно 1 мкг/мл. В связи с этим, жидкие композиции в солюбилизующих неводных растворителях, таких как масла триглицеридов со средней длиной цепи, обсуждавшиеся выше, представляют собой предпочтительную лекарственную форму для этих соединений.

Аморфные твердые дисперсии, в том числе дисперсии, образованные методом распылительной сушки, также представляют собой предпочтительную лекарственную форму для слаборастворимых соединений по изобретению. Под «аморфной твердой дисперсией» понимают твердое вещество, в котором по меньшей мере часть слаборастворимого соединения находится в аморфной форме и диспергирована в водорастворимом полимере. Под «аморфным» подразумевается, что слаборастворимое соединение не является кристаллическим. Под «кристаллическим» подразумевается, что соединение демонстрирует дальний порядок в трех измерениях, т.е. имеется по меньшей мере 100 повторяющихся единиц в каждом измерении. Таким образом, подразумевается, что термин «аморфный» включает в себя не только вещество, которое по существу не имеет порядка, но также и вещество, которое может иметь некоторую небольшую степень упорядоченности, но данный порядок имеется менее чем в трех измерениях и/или только на коротких расстояниях. Аморфное вещество может быть охарактеризовано методами, известными в данной области техники, такими как кристаллография с применением дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD), твердотельная ЯМР или термические методы, например, дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Предпочтительно, чтобы по меньшей мере основная часть (т.е. по меньшей мере примерно 60 масс.%) слаборастворимого соединения в аморфной твердой дисперсии находилась в аморфном состоянии. Соединение может находиться внутри аморфной твердой дисперсии в относительно чистых аморфных доменах или участках в виде твердого раствора соединения, гомогенно распределенного по всему полимеру, или в любой комбинации этих состояний или тех состояний, которые лежат в промежутке

между ними. Предпочтительно, чтобы аморфная твердая дисперсия по существу была гомогенной, вследствие чего аморфное соединение будет диспергировано как можно более однородно по всему полимеру. Используемый в данном описании термин «по существу гомогенный» означает, что доля соединения, которое находится в относительно чистых аморфных доменах или участках внутри аморфной твердой дисперсии, относительно невелика, порядка менее 20 мас.% и предпочтительно менее 10 мас.% от общего количества лекарственного средства.

Водорастворимые полимеры, подходящие для использования в составе аморфных твердых дисперсий, должны быть инертными в том смысле, что они не вступают в химическую реакцию со слабо растворимым соединением неблагоприятным образом, являются фармацевтически приемлемыми и характеризуются по меньшей мере некоторой растворимостью в водном растворе при физиологически релевантных значениях pH (например, при 1-8). Полимер может быть нейтральным или ионизируемым и должен иметь растворимость в водной среде, составляющую по меньшей мере 0,1 мг/мл по меньшей мере для части диапазона pH 1-8.

Водорастворимые полимеры, подходящие для применения по настоящему изобретению, могут быть целлюлозными или нецеллюлозными. В водном растворе такие полимеры могут быть нейтральными или ионизируемыми. Среди них предпочтительны ионизируемые и целлюлозные полимеры, при этом более предпочтительны ионизируемые целлюлозные полимеры.

Типичные водорастворимые полимеры включают стеарат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), карбоксиметилэтилцеллюлозу (СМЕС), фталат ацетата целлюлозы (САР), тримеллитат ацетата целлюлозы (САТ), поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), метилцеллюлозу (МС), блок-сополимеры на основе этиленоксида и пропиленоксида (РЕО/РРО, также известные как полоксамеры) и их смеси. Особо предпочтительные полимеры включают HPMCAS, HPMC, HPMCP, СМЕС, САР, САТ, PVP, полоксамеры и их смеси. Наиболее предпочтительным полимером является HPMCAS. См. публикацию заявки на европейский патент № 0901786 A2, описание которой включено в данное описание посредством ссылки.

Аморфные твердые дисперсии могут быть приготовлены согласно любому методу образования аморфных твердых дисперсий, в результате которого по меньшей

мере основная часть (по меньшей мере примерно 60%) слаборастворимого соединения будет находиться в аморфном состоянии. Такие методы включают механические методы, термические методы и методы с использованием растворителей. Типичные механические методы включают измельчение и экструзию; методы плавления включают методы высокотемпературного сплавления, модифицированного растворителем сплавления и затвердевания из расплава; а методы с использованием растворителей включают осаждение путем удаления растворителя, нанесение покрытия распылением и распылительную сушку. См., например, следующие патенты США, соответствующие описания которых включены в данное описание посредством ссылки: №№ 5456923 и 5939099, в которых описывается образование дисперсий способами экструзии; №№ 5340591 и 4673564, в которых описывается образование дисперсий способами измельчения; и №№ 5707646 и 4894235, в которых описывается образование дисперсий способами затвердевания из расплава. В предпочтительном способе аморфная твердая дисперсия образуется посредством распылительной сушки, как описывается в публикации заявки на европейский патент № 0901786 A2. Согласно этому способу соединение и полимер растворяют в растворителе, таком как ацетон или метанол, и затем растворитель быстро удаляют из раствора распылительной сушкой с образованием аморфной твердой дисперсии. Аморфные твердые дисперсии могут быть получены с содержанием соединения вплоть до примерно 99 масс.%, например, 1 масс.%, 5 масс.%, 10 масс.%, 25 масс.%, 50 масс.%, 75 масс.%, 95 масс.% или 98 масс.%, как будет необходимо.

Саму твердую дисперсию можно использовать в качестве лекарственной формы, или она может служить в качестве продукта производственного назначения (MUP) при приготовлении других лекарственных форм, таких как капсулы, таблетки, растворы или суспензии. Примером водной суспензии является водная суспензия высушенной распылительной сушкой дисперсии 1:1 (масс./масс.) соединение/HPMCAS-HF, содержащей соединение в концентрации 2,5 мг/мл в 2%-ном полисорбате-80. В общем случае твердые дисперсии для применения в составе таблетки или капсулы будут смешаны с другими эксципиентами или адьювантами, обычно используемыми в таких лекарственных формах. Например, типичный наполнитель для капсул содержит высушенную распылительной сушкой дисперсию 2:1 (масс./масс.) соединение/HPMCAS-MF (60%), лактозу (с повышенной сыпучестью) (15%),

микрористаллическую целлюлозу (например, Avicel.sup.(R0-102) (15,8%), натрия крахмал (7%), лаурилсульфат натрия (2%) и стеарат магния (1%).

Компания Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Токио, Япония, выпускает полимеры НРМСАС низкого, среднего и высокого сортов в виде Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoat.sup.(R)-MF и Aqoat.sup.(R)-HF, соответственно. Как правило, предпочтительны более высокие сорта MF и HF.

Для удобства соединения по настоящему изобретению (или комбинацию) можно вводить в питьевой воде, вследствие чего терапевтическая дозировка соединения будет поступать в организм вместе с ежедневным потреблением воды. Соединение можно дозировать непосредственно в питьевую воду, предпочтительно в форме жидкого водорастворимого концентрата (такого как водный раствор растворимой в воде соли).

Эти соединения также можно вводить животным, не являющимся людьми, например, в случае подробно описанных выше показаний. Точная вводимая дозировка каждого активного ингредиента будет варьировать в зависимости от любого числа факторов, включая, но не ограничиваясь этим, тип животного и тип подвергаемого лечению болезненного состояния, возраст животного и путь(и) введения.

Используют дозировку комбинируемых фармацевтических агентов, предназначенных для применения в сочетании с соединениями формулы I или их солями, которая является эффективной для подвергаемого лечению показания. Такие дозировки могут быть определены в стандартных анализах, таких как анализы, упомянутые выше и приведенные в данном описании. Комбинируемые агенты можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке.

Эти дозировки рассчитаны на среднестатистического субъекта-человека весом примерно от 60 кг до 70 кг. Врач сможет легко определить дозы для субъектов, вес которых попадает за пределы этого диапазона, таких как младенцы и люди пожилого возраста.

Режимы введения можно корректировать для получения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить единственный болюс, можно вводить несколько разделенных доз в течение некоторого периода времени или дозу можно уменьшать или увеличивать пропорционально в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Особенно предпочтительно приготовление парентеральных композиций в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и единообразия дозирования. Термин «единичная лекарственная форма», использованный в данном

описании, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных дозировок для подлежащих лечению млекопитающих; при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного соединения, рассчитанное с целью получения желаемого терапевтического эффекта вместе с необходимым фармацевтически приемлемым носителем. Технические требования для единичных лекарственных форм по изобретению обусловлены (а) уникальными характеристиками химиотерапевтического агента и конкретным терапевтическим или профилактическим эффектом, который должен быть достигнут, и (б) ограничениями, присущими технологии приготовления смесей на основе такого активного соединения, для лечения реакции у индивидов, и напрямую зависят от них.

Так, специалисту в данной области будет понятно, с учетом приведенного в настоящей заявке описания, что дозу и режим введения корректируют в соответствии с методами, хорошо известными в области терапии. То есть, можно легко установить максимальную переносимую дозу и также можно определить эффективное количество, обеспечивающее детектируемую терапевтическую пользу пациенту, сообразно временным требованиям к введению каждого агента с целью обеспечения получения пациентом детектируемой терапевтической пользы. Соответственно, несмотря на то, что в данном описании в качестве примера приведены определенные дозовые диапазоны и режимы введения, эти примеры никоим образом не ограничивают дозу и режим введения, которые могут быть предложены пациенту при осуществлении на практике настоящего изобретения.

Следует отметить, что величины дозировок могут варьировать в зависимости от типа и тяжести подлежащего облегчению состояния и могут включать однократные или многократные дозы. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта со временем следует проводить корректировку специальных режимов введения с учетом индивидуальных потребностей и профессионального суждения лица, осуществляющего введение или контролирующего введение композиций, и что диапазоны дозировок, приведенные в данном описании, являются всего лишь типичными и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы с учетом фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты, и/или полученные в лабораторных условиях показатели. Таким образом, настоящее изобретение охватывает индивидуальное для пациента

увеличение дозы, которое определяет специалист в данной области. Определение надлежащих дозировок и режимов для введения химиотерапевтического агента хорошо известно в релевантной области техники, и понятно, что оно будет выполнено специалистом в данной области при условии ознакомления с рекомендациями, изложенными в данном описании.

Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для использования в качестве лекарственного средства (такого как таблетка в стандартной дозировке или капсула в стандартной дозировке). В другом воплощении настоящее изобретение включает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства (такого как таблетка в стандартной дозировке или капсула в стандартной дозировке) для лечения одного или более чем одного из состояний, идентифицированных ранее в приведенных выше разделах, в которых обсуждаются способы лечения.

Фармацевтическую композицию по изобретению можно изготавливать, упаковывать или продавать в нерасфасованной форме, в виде однократной стандартной дозы или в виде множества однократных стандартных доз. Используемый в данном описании термин «стандартная доза» означает дискретное количество фармацевтической композиции, содержащей предварительно заданное количество активного ингредиента. Как правило, количество активного ингредиента равно дозировке активного ингредиента, которая будет введена субъекту, или подходящей части такой дозировки, в частности, например, половине или одной трети от такой дозировки.

Такие агенты и соединения по изобретению могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми разбавителями, такими как физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и тому подобное. Конкретный режим введения, т.е. доза, временные интервалы и повторяемость, будет зависеть от конкретного индивида и анамнеза болезни этого индивида.

Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и могут содержать буферы, например, на основе фосфата, цитрата и других органических кислот; соли, такие как хлорид натрия; антиоксиданты, в том числе аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензилхлорид аммония; хлорид

гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; феноловый, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и *m*-крезол); низкомолекулярные (состоящие менее чем примерно из 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины (Ig); гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, в том числе глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как ион натрия; комплексы с металлами (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как Tween™, PLUSONICSS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Липосомы, содержащие такие агенты и/или соединения по изобретению, готовят способами, известными в данной области техники, как например, описано в патентах США №№ 4485045 и 4544545. Липосомы с повышенным временем циркуляции описаны в патенте США № 5013556. В частности, пригодные липосомы могут быть созданы методом испарения с обращением фаз, при этом в их липидный состав входят фосфатидилхолин, холестерин и производное фосфатидилэтаноламина и ПЭГ (PEG-PE). Липосомы пропускают через фильтры с определенным размером пор, получая липосомы желаемого диаметра.

Кроме того, эти агенты и/или соединения по изобретению могут быть заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, методами коацервации или посредством межфазной полимеризации, например, в микрокапсулы на основе гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы на основе поли(метилметакрилата), соответственно, в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы описаны в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20-ое изд., Mack Publishing (2000).

Можно использовать препараты с длительным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с длительным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих соединение по изобретению, и эти матрицы могут быть в виде изделий с определенной формой, например, пленок или

микрокапсул. Примеры матриц для длительного высвобождения включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, неразлагаемый этилен-винилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, как например, используемые в LUPRON DEPO™ (инъецируемых микросферах, составленных из сополимера молочной кислоты-гликолевой кислоты и лейпролида ацетата), изобутират ацетата сахарозы и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Композиции, используемые для внутривенного введения, должны быть стерильными. Это легко достигается, например, путем фильтрования через мембраны для стерильной фильтрации. Обычно, соединения по изобретению помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, в пакет или флакон для внутривенных растворов, снабженный пробкой, поддающейся прокалыванию иглой для подкожных инъекций.

Подходящие эмульсии могут быть приготовлены с использованием имеющихся в продаже жировых эмульсий, таких как Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ и Lipiphysan™. Активный ингредиент можно либо растворить в предварительно смешанной эмульсионной композиции, либо альтернативно его можно растворить в масле (например, соевом масле, сафлоровом масле, хлопковом масле, кунжутном масле, кукурузном масле или миндальном масле) и эмульсии, образующейся при смешивании с фосфолипидом (например, фосфолипидами из яиц, соевыми фосфолипидами из соевых бобов или соевым лецитином) и водой. Очевидно, что для корректировки тоничности эмульсии можно добавлять другие ингредиенты, например, глицерин или глюкозу. Подходящие эмульсии обычно будут содержать до 20% масла, например, от 5 до 20%. Жировая эмульсия может содержать капли жира размером от 0,1 до 1,0 мкм, в частности, от 0,1 до 0,5 мкм, и иметь pH в диапазоне 5,5-8,0.

Эмульсионные композиции могут представлять собой композиции, приготовленные путем смешивания соединения по изобретению с эмульсией Intralipid™ или ее компонентами (соевым маслом, фосфолипидами из яиц, глицерином и водой).

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, приведенные выше. В некоторых

воплощениях композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для достижения локального или системного эффекта. Предпочтительно, чтобы композиции в стерильных фармацевтически приемлемых растворителях можно было распылять путем применения газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно через распылительное устройство, или распылительное устройство может быть присоединено к предохраняющей маске, тенту или аппарату для дыхания, создающему положительное перемежающееся давление. Композиции в форме раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, доставляющих композицию соответствующим образом.

На основе соединения по изобретению могут быть приготовлены композиции для перорального, трансбуккального, интраназального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального введения или в форме, подходящей для введения посредством ингаляции. На основе соединений по изобретению также могут быть приготовлены композиции для длительной доставки.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций, содержащих определенное количество активного ингредиента, известны или будут очевидны, с учетом данного описания, специалистам в этой области техники. В качестве примеров способов приготовления фармацевтических композиций см. Remington, *The Sciences and Practice of Pharmacy*, 20-ое издание (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать 0,1%-95% соединения(ий) по настоящему изобретению, предпочтительно 1%-70%. В любом случае вводимая композиция будет содержать количество соединения(ий) по изобретению в количестве, эффективном для лечения заболевания/состояния у подвергаемого лечению субъекта.

Поскольку настоящее изобретение имеет аспект, относящийся к лечению заболеваний/состояний, описанных в настоящей заявке, комбинацией активных ингредиентов, которые можно вводить по отдельности, то данное изобретение также относится к комбинированию отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Такой набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство либо соль такого соединения или пролекарства и второе соединение, которое описано выше. Набор содержит средство для размещения в нем отдельных композиций, такое как контейнер, секционный флакон или секционный пакет из фольги.

Обычно набор содержит указания для введения отдельных компонентов. Форма набора имеет особое преимущество тогда, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), вводят с разными интервалами дозирования или, когда лечащим врачом предписано провести титрование индивидуальных компонентов комбинации.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной индустрии и широко используются для упаковки фармацевтических единичных лекарственных форм (таблеток, капсул и тому подобного). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно плотного материала, покрытого пленкой предпочтительно из прозрачного пластичного материала. В процессе упаковывания в полимерной пленке формируют ячейки. Эти ячейки имеют размер и форму таблеток или капсул, подлежащих упаковыванию. Далее таблетки или капсулы помещают в эти ячейки, и лист относительно плотного материала герметично спаивают с полимерной пленкой с лицевой стороны этой пленки, находящейся на противоположной стороне по отношению к расположению сформированных ячеек. В результате таблетки или капсулы оказываются герметично укупоренными в этих ячейках между полимерной пленкой и данным листом. Предпочтительно, прочность листа должна быть такой, чтобы таблетки или капсулы можно было удалять из блистерной упаковки путем надавливания вручную на ячейки, в результате чего в листе в месте ячейки образуется отверстие. Затем таблетку или капсулу можно извлечь через указанное отверстие.

При желании к набору может быть придана памятка, например, в виде чисел, наряду с таблетками или капсулами, при этом данные числа соответствуют дням в схеме лечения, в которые таблетки или капсулы, отмеченные таким образом, следует принимать. Другим примером такой памятки является календарь, отпечатанный на карточке, например, как приведено ниже, «первая неделя: понедельник, вторник и т.д., ... вторая неделя: понедельник, вторник» и так далее. Другие варианты памяток будут очевидны. «Суточная доза» может представлять собой одну таблетку или капсулу, либо в заданные сутки необходимо принимать несколько пилюль или капсул. Кроме того, суточная доза соединения по настоящему изобретению может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно быть отражено в памятке.

В другом конкретном воплощении изобретения предложен диспенсер, сконструированный для последовательного дозирования суточных доз в порядке их предполагаемого применения. Предпочтительно, чтобы диспенсер был снабжен памяткой, чтобы дополнительно способствовать соблюдению схемы лечения. Примером такой памятки является механический счетчик, показывающий количество суточных доз, которые введены. Другим примером такой памятки является питающаяся от батарейки микросхема памяти, соединенная с жидкокристаллической индикаторной панелью или снабженная звуковым сигналом напоминания, которая, например, считывает дату, когда была принята последняя суточная доза, и/или напоминает субъекту, когда следует принимать следующую дозу.

Кроме того, поскольку настоящее изобретение имеет аспект, относящийся к лечению заболеваний/состояний, описанных в настоящей заявке, комбинацией активных ингредиентов, которые можно вводить совместно, то данное изобретение также относится к комбинированию отдельных фармацевтических композиций в разовой лекарственной форме, такой как (но не ограничиваясь этим) таблетка или капсула для однократного приема, бислойная или многослойная таблетка или капсула, либо посредством применения отдельных компонентов или составных частей таблетки или капсулы.

Активный ингредиент может быть доставлен в виде раствора в водном или неводном разбавителе с добавлением или без добавления дополнительных растворителей, соразтворителей, эксципиентов или агентов комплексообразования, выбранных из фармацевтически приемлемых разбавителей, эксципиентов, наполнителей или носителей.

На основе активного ингредиента может быть приготовлена композиция в виде твердой дисперсии или в виде самоэмульгирующей системы доставки лекарственных средств (SEDDS) вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

На основе активного ингредиента может быть приготовлена композиция в виде таблетки или капсулы с немедленным высвобождением или регулируемым (например, задержанным, отсроченным или длительным) высвобождением. Альтернативно, активный ингредиент можно доставлять в виде одного только активного ингредиента, находящегося внутри оболочки капсулы, без дополнительных эксципиентов.

ПРИМЕРЫ

Далее показан синтез различных соединений по настоящему изобретению. Дополнительные соединения, включенные в объем данного изобретения, могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в этих примерах, либо по отдельности, либо в сочетании с методами, общеизвестными в данной области техники. Все исходные вещества в этих разделах Подготовительные примеры и Примеры либо имеются в продаже, либо могут быть получены способами, известными в данной области техники или изложенными в данном описании.

Реакции проводили на воздухе или, если применяли чувствительные к кислороду или влаге реагенты или промежуточные соединения, то в атмосфере инертного газа (азота или аргона). Там, где это целесообразно, оборудование для проведения реакций сушили в условиях динамического вакуума, применяя устройство для подачи горячего воздуха, и использовали безводные растворители, обычно продукты серии Sure-Seal™ от Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, или продукты серии DriSolv™ от EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). В некоторых случаях имеющиеся в продаже растворители пропускали через колонки, упакованные 4Å молекулярными ситами, пока не достигали следующих стандартов контроля качества (QC), касающихся содержания воды: а) меньше 100 млн⁻¹ для дихлорметана, толуола, *N,N*-диметилформамида и тетрагидрофурана; б) меньше 180 млн⁻¹ для метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. В случае очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами и подвергали дистилляции непосредственно перед применением. Другие имеющиеся в продаже растворители и реагенты использовали без дополнительной очистки. Что касается процедур синтеза с отсылкой к методикам из других мест разделов Примеры или Способы, то реакционные условия (продолжительность реакции и температура) могут варьировать. Обычно продукты сушили под вакуумом, после чего передавали на следующие стадии реакции или подвергали биологическому тестированию.

Если указано, то реакционные смеси нагревали посредством облучения микроволнами, используя микроволновое излучение от Biotage Initiator или Personal Chemistry Emrys Optimizer. Мониторинг развития реакций проводили, используя анализы с применением тонкослойной хроматографии (TLC), жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LCMS), высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) и/или газовой хроматографии-масс-спектрометрии (GCMS).

TLC проводили на пластинах, предварительно покрытых силикагелем с индикатором флуоресценции (длина волны возбуждения 254 нм), и визуализировали в УФ свете и/или с использованием окрашиваний йодом, перманганатом калия, хлоридом кобальта(II), фосфомолибденовой кислотой и/или цериймолибдатом аммония. Данные LCMS получали на приборах серии Agilent 1100 с автосэмплером от Leap Technologies, используя колонки с C18-носителем Gemini, градиенты ацетонитрил/вода и в качестве модификаторов либо трифторуксусную кислоту, либо муравьиную кислоту, либо гидроксид аммония. Анализ элюента с колонки проводили, используя ZQ масс-спектрометр от Waters со сканированием в режимах как положительных, так и отрицательных ионов в диапазоне от 100 до 1200 Да. Также использовали другие похожие приборы. Данные HPLC обычно получали на приборе серии Agilent 1100, используя указанные колонки, градиенты ацетонитрил/вода и в качестве модификаторов либо трифторуксусную кислоту, либо гидроксид аммония. Данные GCMS получали, используя термостат 6890 от Hewlett Packard с инжектором HP 6890, колонкой HP-1 (12 м x 0,2 мм x 0,33 мкм) и гелием в качестве газа-носителя. Анализ образца проводили на масс-селективном детекторе HP 5973 со сканированием в диапазоне от 50 до 550 Да, используя ионизацию электронами. Процедуры очистки проводили посредством жидкостной хроматографии умеренного давления (MPLC), используя приборы CombiFlash Companion от Isco, IntelliFlash 280 от AnaLogix, SP1 от Biotage или Isolera One от Biotage и предварительно упакованные диоксидом кремния картриджи RediSep от Isco или Snap от Biotage. Процедуры очистки на хиральных носителях выполняли посредством хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC), обычно используя приборы от Berger или Thar; колонки, такие как колонки ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD или -OJ; и смеси CO₂ с метанолом, этанолом, 2-пропанолом или ацетонитрилом, как таковые или модифицированные трифторуксусной кислотой или пропан-2-амином. Детекцию в УФ свете использовали для запуска сбора фракций. Что касается процедур синтеза с отсылкой к методикам из других мест разделов Примеры или Способы, то процедуры очистки могут варьировать: в общем случае растворители и соотношения растворителей, использованных для элюентов/градиентов, выбирали с целью получения соответствующих значений фактора удерживания (Rf) или времени удерживания.

Масс-спектрометрические данные приводятся с учетом результатов LCMS анализов. Масс-спектрометрию (MS) проводили, применяя источники химической

ионизации при атмосферном давлении (APCI), электрораспылительной ионизации (ESI), ионизации электронным ударом (EI) или ионизации рассеянием электронов (ES). Химические сдвиги в случае спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) выражают числом частей на миллион относительно тетраметилсилана и регистрируют на спектрометрах от Varian, Bruker или Jeol, работающих при 300, 400, 500 или 600 МГц. Химические сдвиги выражают числом частей на миллион (млн^{-1} , δ) по отношению к статочным пикам от дейтерированных растворителей (для хлороформа $7,26 \text{ млн}^{-1}$; CD_2HOD $3,31 \text{ млн}^{-1}$; ацетонитрила- d_2 $1,94 \text{ млн}^{-1}$; диметилсульфоксида- d_6 $2,50 \text{ млн}^{-1}$; D_2O (дейтерированной воды) $4,79 \text{ млн}^{-1}$). Формы пиков описаны так, как приведено ниже: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; quin, квинтет; m, мультиплет; br s, широкий синглет; app, предположительный. Обычно данные аналитической SFC получали на аналитическом приборе от Berger, как описано выше. Данные по оптическому вращению получали на поляриметре модели 343 от PerkinElmer, используя ячейку с размером грани 1 дм. Микроанализы выполняли в компании Quantitative Technologies Inc., и полученные данные находились в пределах 0,4% от рассчитанных значений.

Если не указано иное, химические реакции проводили при комнатной температуре (примерно 23 градуса по шкале Цельсия).

Если не указано иное, все реактивы получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки или получали, используя методы, известные из литературы.

Термины «концентрировали», «упаривали» и «концентрировали в вакууме» относятся к удалению растворителя при пониженном давлении на роторном испарителе с температурой бани меньше 60°C . Сокращение «мин» и «ч» означают «минуты» и «часы», соответственно. Термин «TLC» относится к тонкослойная хроматография, «комнатная температура или температура окружающей среды» означает температуру от 18 до 25°C , «GCMS» относится к газовой хроматографии-масс-спектрометрии, «LCMS» относится к жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии, «UPLC» относится к сверхэффективной жидкостной хроматографии, а «HPLC» относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии, «SFC» относится к сверхкритической флюидной хроматографии.

Гидрирование может быть выполнено в шейкере Парра под давлением газообразного водорода или в реакторе для гидрирования в потоке H-Cube от ThalesNano

при полном содержании водорода и скорости потока в диапазоне 1-2 мл/мин при указанной температуре.

Времена удерживания при HPLC, UPLC, LCMS, GCMS и SFC измеряли, используя методы, указанные в разделе Методики.

В некоторых примерах проводили процедуры хирального разделения, чтобы разделить энантиомеры или диастереомеры определенных соединений по изобретению (в некоторых примерах разделенные энантиомеры обозначены как ENT-1 и ENT-2 в соответствии с порядком их элюирования; аналогичным образом, разделенные диастереомеры обозначены как DIAST-1 и DIAST-2 в соответствии с порядком их элюирования). В некоторых примерах измеряли оптическое вращение энантиомера, используя поляриметр. Согласно обнаруженным для него данным по вращению (или данным о его удельном вращении), энантиомер с правосторонним вращением обозначали как (+)-энантиомер, а энантиомер с левосторонним вращением обозначали как (-)-энантиомер. На принадлежность к рацемическим соединениям указывает либо отсутствие изображенной или описанной стереохимической конфигурации, либо присутствие знака (+/-), расположенного рядом со структурой; в этом последнем случае показанная стереохимическая конфигурация представляет всего лишь один из двух энантиомеров, которые составляют рацемическую смесь.

Соединениям и промежуточным соединениям, описанным ниже, названия присваивали, используя правило об именовании, предусмотренное в ACD/ChemSketch 2017.2.1, версия файла C40H41, сборка 99535 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada). Правило об именовании, предусмотренное в ACD/ChemSketch 2017.2.1, хорошо известно специалистами в данной области техники, и считается, что правило об именовании, предусмотренное в ACD/ChemSketch 2017.2.1, в целом согласуется с рекомендациями IUPAC (Международного союза по теоретической и прикладной химии) по номенклатуре в органической химии и правилами индексации от Химической реферативной службы (CAS).

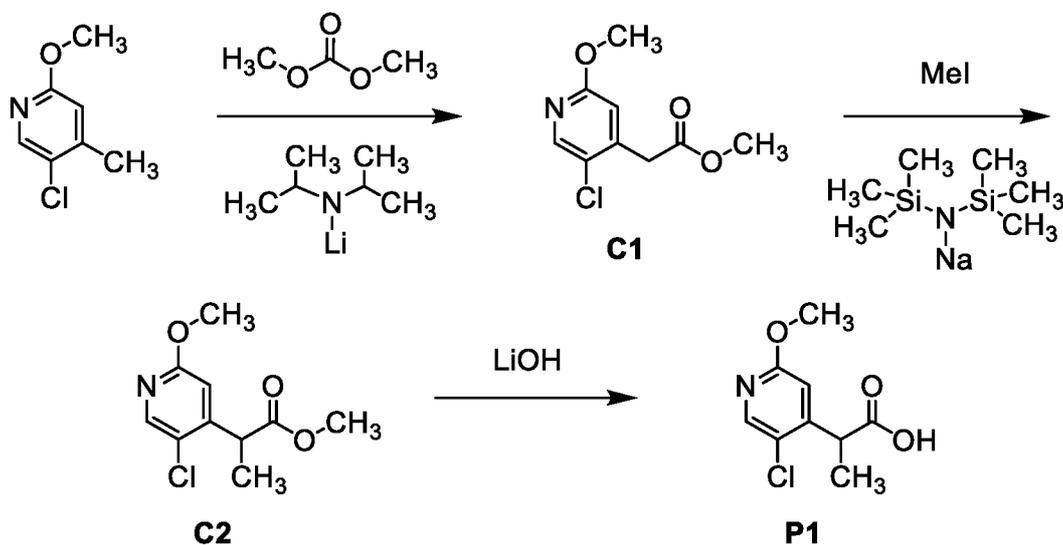
Спектры ^1H ЯМР для многих из представленных в настоящей заявке соединений указывают на обнаружение смеси ротамеров, образованных вследствие наличия амидных и/или карбаматных функциональных групп, и они были сведены в таблицы, чтобы отразить присутствие более чем одного ротамера.

ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

В подготовительных примерах *P1-P33* описываются способы получения некоторых исходных веществ или промежуточных соединений, использованных для получения конкретных соединений по изобретению.

Подготовительный пример P1

2-(5-Хлор-2-метокси-4-ил)пропановая кислота (P1)



Стадия 1. Синтез метил-(5-хлор-2-метокси-4-ил)ацетата (C1)

Раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (2 М; 1,9 л; 3,8 моль) добавляли по каплям при -30°C к раствору 5-хлор-2-метокси-4-метилпиридина (197 г; 1,25 моль) в тетрагидрофуране (1,4 л). После перемешивания реакционной смеси при -30°C в течение 1 часа по каплям добавляли диметилкарбонат (338 г; 3,75 моль); по окончании добавления реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 часа. Затем ее выливали в соляную кислоту (0,5 М; 7 л; 3,5 моль) и экстрагировали этилацетатом (2 x 1,5 л); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-20% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C1** в виде желтого масла. Выход: 203 г; 0,941 моль; 75%. LCMS m/z 216,1 (наблюдали изотопную линию хлора) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез метил-2-(5-хлор-2-метокси-4-ил)пропаноата (C2)

К раствору соединения **C1** (175 г; 0,812 моль) в тетрагидрофуране (1,2 л) при -78°C по каплям добавляли раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (2 М; 455 мл; 0,910 моль). Реакционную смесь перемешивали при

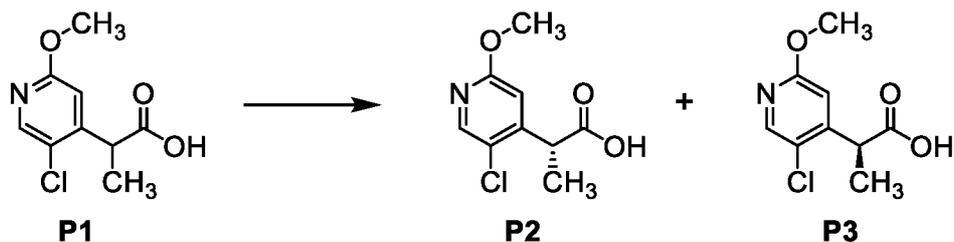
-78°C в течение 1 часа, после чего по каплям добавляли раствор иодметана (172,6 г; 1,216 моль) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C и перемешивание продолжали при этой температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **C2** в виде коричневого масла. На основании результатов ЯМР и LCMS анализов было установлено, что это соединение содержало примесь некоторого количества диметилированного побочного продукта метил-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-метилпропаноата. Выход: 136 г; не более 0,592 моль; не более 73%. LCMS m/z 230,1 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4), только для пика продукта: δ 8.10 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)пропановой кислоты (P1)

К раствору соединения **C2** (168 г; 0,732 моль) в тетрагидрофуране (1 л) при 25°C по каплям добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (61,4 г; 0,146 моль) в воде (300 мл) при 25°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего ее концентрировали в вакууме. Водный остаток выливали в воду (500 мл) и промывали *трет*-бутил-метиловым эфиром (2 x 500 мл). Затем pH водного слоя подводили до 4, добавляя 3 М соляную кислоту, и экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **P1** в виде белого твердого вещества. Выход: 122 г; 0,566 моль; 77%. LCMS m/z 216,1 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.06 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Подготовительные примеры P2 и P3

(2R)-2-(5-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)пропановая кислота (P2) и (2S)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)пропановая кислота (P3)



Разделение соединения **P1** (5,00 г; 23,2 ммоль) на составляющие его энантимеры проводили, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IG, 30 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 95:5 двуокись углерода/метанол; скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым энантиомер, представляющий собой масло, которое отвердевало при стоянии, обозначали как соединение **P2**, а элюирующийся вторым энантиомер, как **P3**.

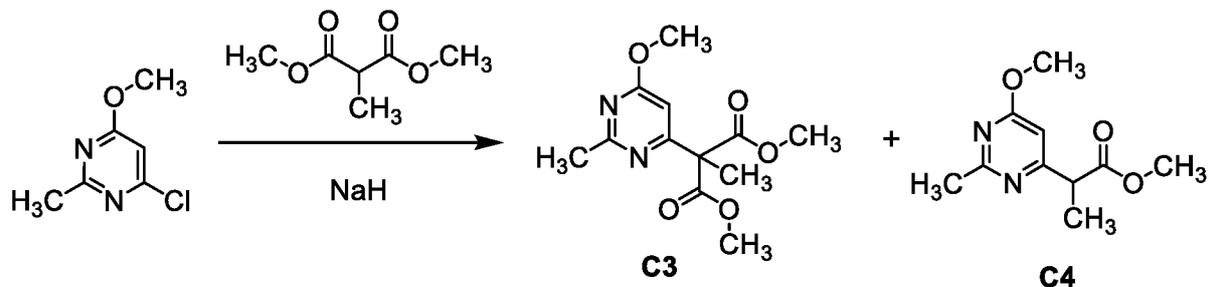
Указанную абсолютную стереохимическую конфигурацию устанавливали посредством рентгеноструктурного анализа кристалла соединения **15**, которое синтезировали, используя эту партию соединения **P2** (см. ниже, *пример 15, альтернативная стадия 3*).

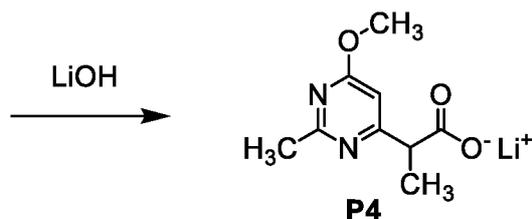
Соединение **P2**. Выход: 2,4 г; 11,1 ммоль; 48%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.12 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания: 3,98 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak IG, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол; градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5%-60% В в течение 8 минут; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Соединение **P3**. Выход: 2,4 г; 11,1 ммоль; 48%. Время удерживания: 4,22 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **P2**).

Подготовительный пример P4

2-(6-Метокси-2-метилтиримидин-4-ил)пропаноат лития (P4)





Стадия 1. Синтез диметил-(6-метокси-2-метилтиримидин-4-ил)(метил)пропандиоата (C3) и метил-2-(6-метокси-2-метилтиримидин-4-ил)пропаноата (C4)

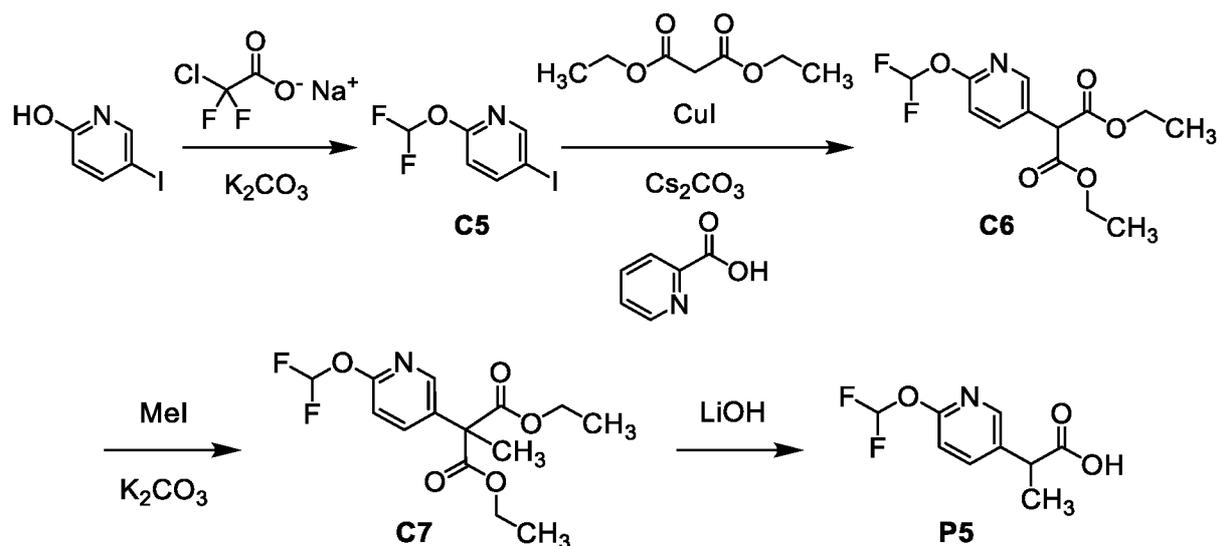
Гидрид натрия (60%-ный в минеральном масле; 1,14 г; 28,5 ммоль) добавляли к раствору диметилметилпропандиоата (5,53 г; 37,8 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (25 мл). Через 30 минут добавляли 4-хлор-6-метокси-2-метилпиримидин (3,00 г; 18,9 ммоль), после чего реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Затем ее разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-10% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт (2,60 г) в виде желтого масла. На основании результатов ЯМР и LCMS анализов было установлено, что оно представляет собой неочищенную смесь соединений **C3** и **C4**, которую переносили непосредственно на следующую стадию. LCMS m/z 211,1 и 269,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4), характерные пики: δ 6.68 (s), 6.60 (s), 3.96 (s), 3.94 (s), 3.81 (q, $J = 7,2$ Гц), 3.75 (s), 3.68 (s), 2.54 (s), 2.52 (s), 1.79 (s), 1.47 (d, $J = 7,3$ Гц).

Стадия 2. Синтез 2-(6-метокси-2-метилтиримидин-4-ил)пропаноата лития (P4)

Раствор соединений **C3** и **C4** (с предыдущей стадии; 2,60 г; не менее 18,9 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (1,22 г; 29,1 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (45 мл) и воды (15 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 часов. После концентрирования реакционной смеси в вакууме остаток подвергали лиофилизации, получая соединение **P4** в виде белого твердого вещества. Выход: 2,3 г; 11 ммоль; 58% за 2 стадии. LCMS m/z 197,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6.66 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P5

2-[6-(Дифторметокси)тиридин-3-ил]пропановая кислота (P5)



Стадия 1. Синтез 2-(дифторметокси)-5-йодтиридина (C5)

Хлор(дифтор)ацетат натрия (4,62 г; 30,3 ммоль) и карбонат калия (5,58 г; 40,4 ммоль) добавляли при 25°C к раствору 5-йодпиридин-2-ола (4,46 г; 20,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Затем ее разбавляли водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Поле хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-8% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение C5 в виде масла. Выход: 2,10 г; 7,75 ммоль; 38%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.39 (br d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7.97 (dd, $J = 8,6; 2,3$ Гц, 1H), 7.40 (t, $J_{\text{HF}} = 72,6$ Гц, 1H), 6.74 (br d, $J = 8,6$ Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез диэтил-[6-(дифторметокси)тиридин-3-ил]пропандиоата (C6)

Смесь соединения C5 (1,9 г; 7,0 ммоль), диэтилпропандиоата (1,68 г; 10,5 ммоль), иодида меди(I) (133 мг; 0,698 ммоль), пиридин-2-карбоновой кислоты (172 мг; 1,40 ммоль) и карбоната цезия (7,42 г; 22,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водным раствором хлорида аммония (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-15% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение C6 в виде бесцветного масла (2,4 г). По данным ^1H ЯМР анализа это вещество содержало оставшийся диэтилпропандиоат; часть этого образца переносили непосредственно на следующую стадию. LCMS m/z 304,0

[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), только пики продукта: δ 8.14 (br s, 1H), 7.90 (br d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7.45 (t, *J*_{HF} = 72,9 Гц, 1H), 6.92 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 4H, предположительно; частично перекрытый пиком оставшегося диэтилпропандиоата), 1.31-1.24 (m, 6H, предположительно; частично перекрытый пиком оставшегося диэтилпропандиоата).

Стадия 3. Синтез диэтил-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил](метил)пропандиоата (С7)

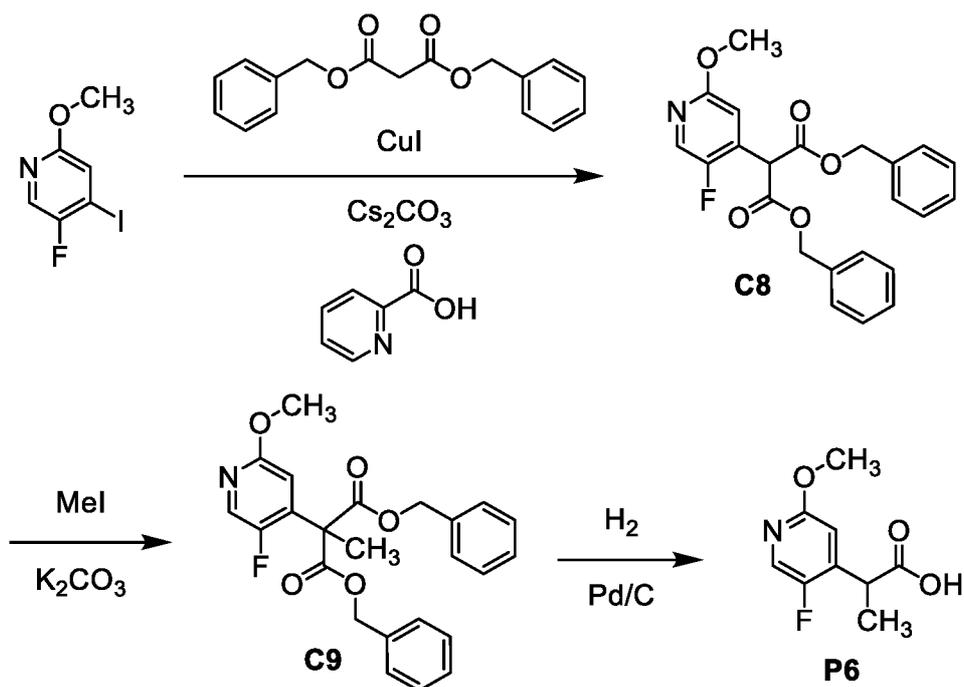
К раствору соединения **С6** (с предыдущей стадии; 750 мг; не более 2,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) добавляли карбонат калия (1,03 г; 7,45 ммоль). По каплям добавляли иодметан (527 мг; 3,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Затем ее объединяли с реакционной смесью после аналогичной реакции с использованием соединения **С6** (250 мг; не более 0,73 ммоль), выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-15% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **С7** в виде масла. Совокупный выход: 738 мг; 2,33 ммоль; 80% за 2 стадии. LCMS *m/z* 318,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.20 (br s, 1H), 7.81 (br d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7.45 (t, *J*_{HF} = 72,9 Гц, 1H), 6.90 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4.30-4.18 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

Стадия 4. Синтез 2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]пропановой кислоты (P5)

К раствору соединения **С7** (738 мг; 2,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 25°C добавляли раствор гидроксида лития (279 мг; 11,6 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, после чего ее разбавляли водой (100 мл) и промывали дихлорметаном (3 x 50 мл). Эти органические слои отбрасывали. После подведения pH водного слоя до 5 путем добавления 5 М соляной кислоты проводили экстрагирование дихлорметаном (3 x 50 мл); объединенные органические слои концентрировали в вакууме, получая соединение **P5** в виде твердого вещества. Выход: 337 мг; 1,55 ммоль; 67%. LCMS *m/z* 218,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.15 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8,5; 2,5 Гц, 1H), 7.51 (t, *J*_{HF} = 73,2 Гц, 1H), 6.94 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 3.78 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1.49 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Подготовительный пример P6

2-(5-Фтор-2-метокситиридин-4-ил)пропановая кислота (P6)



Стадия 1. Синтез дибензил-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропандиоата (C8)

Эту реакцию проводили параллельно в трех партиях. К раствору дибензилпропандиоата (607 г; 2,13 моль) в тетрагидрофуране (1,5 л) при 25°C добавляли пиридин-2-карбоновую кислоту (35,0 г; 284 ммоль), затем иодид меди(I) (27,1 г; 142 ммоль) и далее свежемолотый карбонат цезия (1,39 кг; 4,27 моль). После нагревания реакционной смеси до 70°C ее обрабатывали, добавляя по каплям раствор 5-фтор-4-иод-2-метоксипиридина (360 г; 1,42 моль) в тетрагидрофуране (800 мл), после чего перемешивание продолжали в течение 16 часов при 70°C.

На этом этапе эти три реакционные смеси объединяли, охлаждали до 25°C и фильтровали через диатомовую землю. Фильтровальную набивку промывали этилацетатом (3 x 500 мл) и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, поддерживая внутреннюю температуру ниже 40°C. Остаток растворяли в этилацетате (2 л), последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (500 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40°C. После хроматографии на силикагеле (градиент: 1%-8% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение C8 (1,87 кг) в виде желтого масла. По данным ¹H ЯМР анализа это вещество содержало примесь дибензилпропандиоата; часть этого вещества использовали на следующей стадии. LCMS *m/z* 410,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), только пики продукта: δ 8.01 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7.40-7.25 (m, 10H,

предположительно; частично перекрытый пиком оставшегося дибензилпропандиоата), 6.83 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5.20 (AB кватрет, $J_{AB} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 11,9$ Гц, 4H), 5.00 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез дибензил-(5-фтор-2-метоксиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (С9)

Эту реакцию проводили параллельно в двух партиях. Раствор соединения **С8** (с предыдущей стадии; 575 г; не более 1,31 моль) в ацетонитриле (1,5 л) перемешивали в бане с ледяной водой в течение 20 минут, после чего добавляли карбонат калия (582 г; 4,21 моль). Перемешивание продолжали в течение еще 10 минут. Затем в реакционную смесь добавляли иодметан (302 г; 2,13 моль) при 0°C и реакцию оставляли протекать до тех пор, пока LCMS анализ не показывал превращение в соединение **С9**. Далее две реакционные смеси объединяли, фильтровали через диатомовую землю и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (2 x 1 л). Объединенные фильтраты концентрировали при 40°C и остаток распределяли между этилацетатом (2 л) и водой (500 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 1 л), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 40°C. Полученный неочищенный продукт растворяли в петролейном эфире (1,5 л) и перемешивали при 0°C в течение 2 часов; твердое вещество собирали фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток переносили в петролейный эфир (500 мл), затем охлаждали до 0°C, получая дополнительное количество твердого вещества, которое выделяли фильтрованием. Две партии твердого вещества объединяли, суспендировали в петролейном эфире (800 мл) и перемешивали при 20°C в течение 16 часов. После сбора фильтрованием получали соединение **С9** в виде желтого твердого вещества. Выход: 670 г; 1,58 моль; 60% за 2 стадии. LCMS m/z 423,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.94 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7.36-7.20 (m, 10H), 6.54 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5.18 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

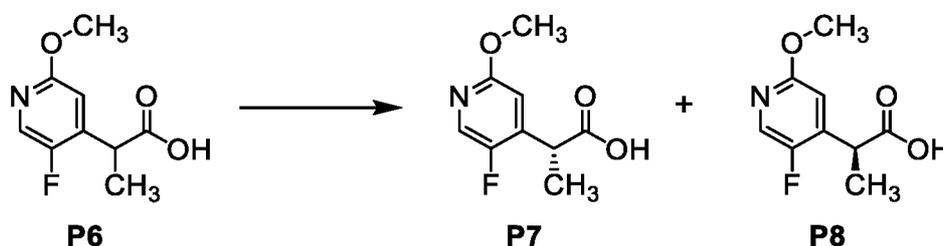
Стадия 3. Синтез 2-(5-фтор-2-метоксиридин-4-ил)пропановой кислоты (Р6)

Эту реакцию проводили параллельно в четырех партиях. К раствору соединения **С9** (200 г; 472 ммоль) в этилацетате (1 л) при 25°C добавляли 10%-ный палладий на угле (влажный; 40 г). Смесь дегазировали под вакуумом и затем продували азотом; этот цикл вакуумирования-продувки проводили в общей сложности три раза. Смесь еще раз дегазировали под вакуумом и затем продували водородом; этот цикл вакуумирования-

продукции также проводили в общей сложности три раза. Смесь гидрировали (30 ф/кв. дюйм (206,8 кПа)) при 50°C в течение 16 часов. Данные четыре реакционные смеси объединяли, фильтровали через набивку с диатомовой землей и фильтрат концентрировали в вакууме при 45°C. После хроматографии на силикагеле (градиент: 10%-20% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **P6** в виде белого твердого вещества. Совокупный выход: 270 г; 1,36 ммоль; 72%. LCMS m/z 199,7 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3.97 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Подготовительные примеры P7 и P8

(2R)-2-(5-Фтор-2-метоксиридин-4-ил)пропановая кислота (**P7**) и (2S)-2-(5-фтор-2-метоксиридин-4-ил)пропановая кислота (**P8**)



Разделение соединения **P6** (700 г; 3,51 моль) на составляющие его энантиомеры проводили, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak AD-H, 50 x 250 мм, 5 мкм от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/2-пропанол; скорость потока: 250 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым энантиомер обозначали как соединение **P7**, а элюирующийся вторым энантиомер как **P8**; оба выделяли в виде твердых веществ.

Соединение **P7**. Выход: 260 г; 1,30 моль; 37%. Время удерживания: 3,17 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол; градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5%-60% В в течение 8 минут; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Соединение **P8**. Выход: 400 г; 2,01 моль; 57%. Время удерживания: 3,36 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **P7**).

Указанные абсолютные стереохимические конфигурации для соединений **P7** и **P8** устанавливали на основании сравнения с образцом соединения **P7**, синтезированного в альтернативном подготовительном примере (№ 1) **P7**; конфигурацию данного

вещества устанавливали посредством исследования с применением рентгеновской кристаллографии происходящего из него соединения **14** (см. ниже).

Время удерживания для соединения **P7** из *подготовительных примеров P7 и P8*: 2,86 минуты.

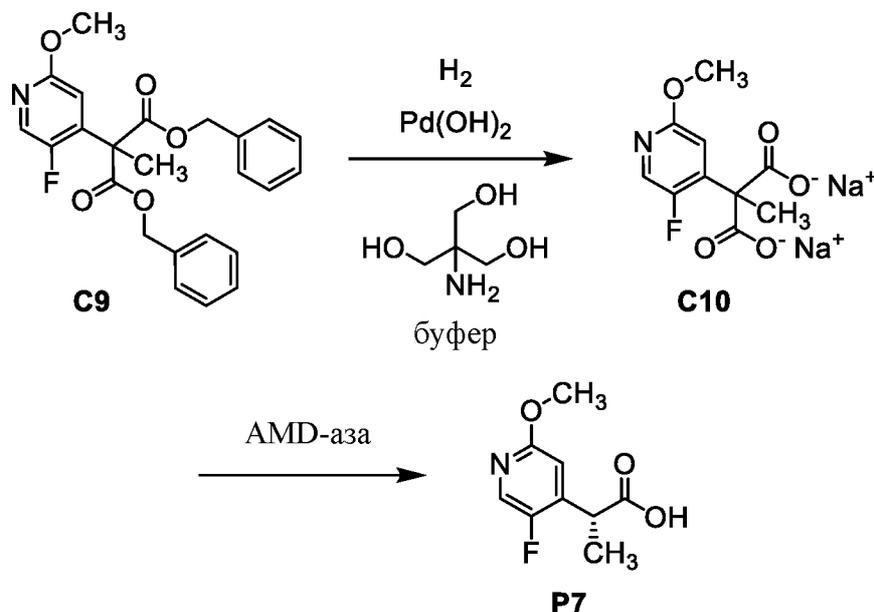
Время удерживания для соединения **P7** из *альтернативного примера получения (№ 1) P7*: 2,86 минуты.

Время удерживания для рацемической смеси соединений **P7** и **P8**: 2,87 и 3,16 минуты.

Эти три анализа проводили, используя один и тот же метод анализа: колонка: Chiralpak IG, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол; градиент: 5% В в течение 1 минуты, затем 5%-60% В в течение 7 минут; скорость потока: 3 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

Альтернативный подготовительный пример (№ 1) P7

(2R)-2-(5-Фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропановая кислота (**P7**)



Стадия 1. Синтез динатриевой соли (5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (C10)

1,0 М буферный раствор с pH 8,0 готовили следующим образом: pH раствора 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (триса; 121 г; 1,00 моль) в воде (900 мл) подвели до 8,0, добавляя соляную кислоту (37,5 масс. %-ную; приблизительно 40 мл), и затем объем довели до 1 л, добавляя воду.

В реактор для гидрирования загружали гидроксид палладия на угле (10%-ный;

5,00 г). В него добавляли раствор соединения **C9** (50,0 г; 118 ммоль) в толуоле (50 мл; 1 объем); для промывки колбы использовали дополнительное количество толуола (50 мл) и его также добавляли в реакционную смесь. Добавляли смесь водного раствора гидроксида натрия (2,0 М; 118 мл; 236 ммоль), описанного выше буферного раствора с рН 8,0 (1,0 М; 250 мл; 250 ммоль) и воды (132 мл) и полученную смесь продували азотом (3,5 бар (350 кПа)), затем водородом (3,5 бар (350 кПа)); этот процесс продувки осуществляли в общей сложности три раза. После подведения температуры смеси до 20°C при перемешивании при 100 об./мин давление в ней повышали с помощью водорода до 3,45 бар (345 кПа), после чего скорость перемешивания увеличивали до 750 об./мин. После гидрирования в течение 4 часов при 20°C скорость перемешивания уменьшали до 250 об./мин и реакционную смесь продували три раза азотом (3,5 бар (350 кПа)). Катализатор удаляли посредством фильтрования и реактор промывали водой (100 мл), которую затем использовали для промывки осадка на фильтре. Водную фазу объединенных фильтратов (590 мл; рН 8,2), содержащую соединение **C10**, переносили непосредственно на следующую стадию. LCMS m/z 244,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Синтез (2R)-2-(5-фтор-2-метоксиуридин-4-ил)пропановой кислоты (P7)

В сосуд с рубашкой (с температурой рубашки, установленной на 20°C) емкостью 2 л с верхнеприводной мешалкой загружали соединение **C10** (водный раствор с предыдущей стадии; не более 118 ммоль) и скорость перемешивания устанавливали при 200 об./мин. Затем в реактор загружали раствор содержащего AMD-азу порошка лиофилизированного бесклеточного экстракта из *Bordetella bronchiseptica* (1,75 г) (эта арилмалонатдекарбоксилаза (AMD-аза) из *Bordetella bronchiseptica* представляет собой фермент дикого типа, описанный в литературе под номером доступа Q05115, который рекомбинантно экспрессировали в *E. coli* и загружали в виде порошка лиофилизированного бесклеточного экстракта. Ссылки на литературу: S. K. Gatzmeyer et al., *Chem. Cat. Chem.*, **2016**, 8, 916-921; K. Okrasa et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 7691-7694) в воде (17,5 мл) вместе с водой после промывки сосуда из-под фермента (5 мл). Через 15 часов скорость перемешивания снижали до 100 об./мин и рН реакционной смеси подводили до рН 6,0, поэтапно добавляя соляную кислоту (4,0 М; порции по 5 мл; 38 мл). На этом этапе смесь перемешивали в течение 1,5 часа до прекращения выделения газа, после чего ее подкисляли до рН не более 2,0 путем добавления дополнительного количества соляной кислоты (4,0 М; в общей сложности 85 мл). Добавляли *трет*-бутил-

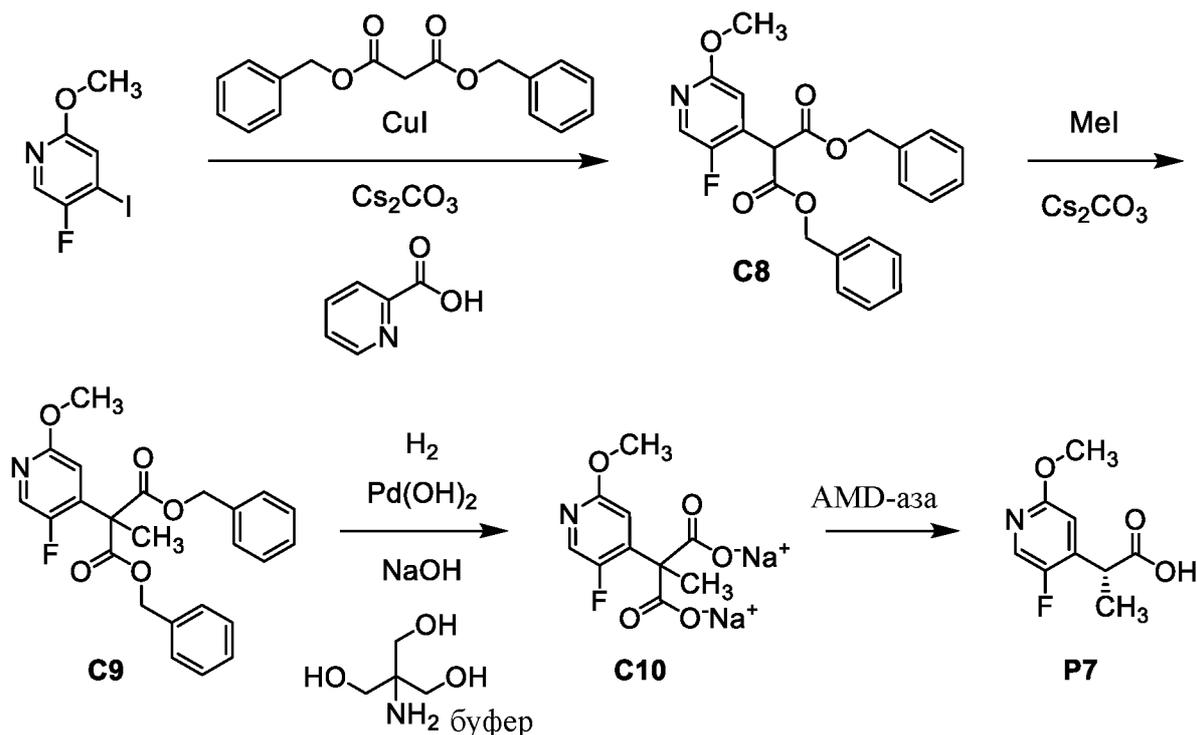
метилловый эфир (300 мл) и перемешивание продолжали при 200 об./мин в течение 15 минут. Затем смесь фильтровали через диатомовую землю (25 г), используя воронку Бюхнера и фильтровальную бумагу; реактор промывали *трет*-бутил-метилловым эфиром (100 мл), который затем использовали для промывки осадка на фильтре. Водный слой объединенных фильтратов экстрагировали аналогичным образом *трет*-бутил-метилловым эфиром (300 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия (50 г) и фильтровали; осадок на фильтре промывали *трет*-бутил-метилловым эфиром (25 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме при 30°C с получением масла, которое отвердевало при вакуумной сушке в течение ночи, получая соединение **P7** в виде беловатого твердого вещества. Выход: 18,88 г; 94,8 ммоль, 80% за 2 стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.4-10.3 (br s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6.70 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 3.97 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

После объединения соединения **P7** с предыдущей стадии (18,6 г; 93,4 ммоль) и соединения **P7** (24,9 г; 125 ммоль) из аналогичной реакции с использованием соединения **C10** вместе с AMD-азой получали светло-розовое твердое вещество с энантиомерным избытком 98,5%. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7.94 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6.74 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 3.93 (q, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H). Время удерживания: 2,86 минуты (колонка: Chiralpak IG, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол; градиент: 5% В в течение 1 минуты, затем 5%-60% В в течение 7 минут; скорость потока: 3 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Указанную абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения **P7** устанавливали на основании превращения этой партии соединения **P7** в соединение из примера 14; абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения **14** устанавливали посредством рентгеноструктурного анализа монокристалла (см. ниже).

Альтернативный подготовительный пример (№ 2) P7

(2R)-2-(5-Фтор-2-метоксиуридин-4-ил)пропановая кислота (P7)



Стадия 1. Синтез дибензил-(5-фтор-2-метокситиридин-4-ил)пропандиоата (C8)

Смесь пиридин-2-карбоновой кислоты (24,6 г; 0,200 моль), иодида меди(I) (19,1 г; 0,100 моль) и карбоната цезия (977 г; 3,00 моль) в тетрагидрофуране (1,26 л; 5 объемов) нагревали до внутренней температуры от 60°C до 70°C , после чего добавляли раствор 5-фтор-4-иод-2-метоксипиридина (253 г; 1,00 моль) и дибензилпропандиоата (426 г; 1,50 моль) в тетрагидрофуране (250 мл; 1 объем). После нагревания реакционной смеси при температуре 60°C - 70°C в течение приблизительно 3-6 часов ее оставляли охлаждаться до температуры 15°C - 30°C и фильтровали через диатомовую землю (250 г). Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (500 мл; 2 объема) и объединенные фильтраты, содержащие соединение **C8**, использовали непосредственно на следующей стадии. Репрезентативный спектр ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.00 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7.40-7.24 (m, 10H, предположительно; частично перекрытый пиком оставшегося диэтилпропандиоата), 6.82 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5.20 (AB кваттет, $J_{\text{AB}} = 12,3$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 14,9$ Гц, 4H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез дибензил-(5-фтор-2-метокситиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (C9)

Иодметан (284 г; 2,00 моль) медленно добавляли к смеси при 10°C - 20°C карбоната цезия (977 г; 3,00 моль) и раствора соединения **C8** (с предыдущей стадии; раствора в тетрагидрофуране; не более 1,00 моль). После перемешивания реакционной смеси при

10°C-20°C в течение приблизительно 10-12 часов ее фильтровали через диатомовую землю (250 г). Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (500 мл; 1,2 объема) и объединенные фильтраты концентрировали до 1-2 объемов. Полученную смесь разбавляли пропан-2-илацетатом (1,25 л; 3,1 объема), последовательно промывали водой (750 мл; 1,8 объема), водным раствором хлорида аммония (20%-ным; 750 мл) и водным раствором хлорида натрия (20%-ным; 750 мл) и концентрировали в вакууме. Оставшийся растворитель заменяли на гептан и продукт оставляли для осаждения из гептана (2-3 объема) при 15°C-25°C. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растирали со смесью гептана (450 мл) и пропан-2-ил-ацетата (50 мл), получая соединение **C9** в виде твердого вещества. Проводили три серии химических реакций, соответствующих стадиям 1 и 2, и конечные партии соединения **C9** объединяли. Выход: 675 г; 1,59 моль; приблизительно 53% за 2 стадии. Репрезентативный спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7.39-7.21 (m, 10H), 6.75 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 5.21 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез динатриевой соли (5-фтор-2-метоксиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (C10)

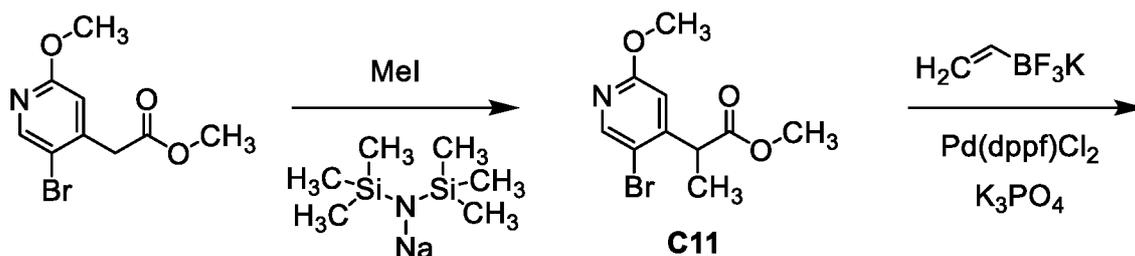
Буферный раствор (рН 8,0; 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (трис; 121 г; 1,00 моль) и концентрированная соляная кислота (46 мл; 0,23 объема) в воде (1 л; 5 объемов)) и гидроксид палладия на угле (10%-ный; 20 г) добавляли к смеси при 15°C-25°C соединения **C9** (200 г; 0,472 моль) и толуола (400 мл; 2 объема). Добавляли раствор гидроксида натрия (38,8 г; 0,970 моль) в воде (1 л; 5 объемов), после чего смесь перемешивали в течение приблизительно 10-20 минут. После продувания реактора азотом, затем продувания водородом реакцию смесь перемешивали при 15°C-30°C под давлением водорода в емкости (приблизительно 10 л) до тех пор, пока HPLC анализ не показал наличия не более 0,5% соединения **C9** (приблизительно через 22 часа). (Время удерживания: 11,44 минуты. Условия HPLC: колонка: ZORBAX Eclipse Plus C18, 4,6 x 100 мм; 3,5 мкм, от Agilent Technologies; подвижная фаза А: 0,1%-ная фосфорная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В в течение 3 минут, затем 5%-100% В в течение 9 минут, затем 100% В в течение 3 минут; скорость потока: 1,5 мл/минута). Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (2,6 объема); водный слой фильтрата, содержащий соединение **C10**, переносили непосредственно на следующую стадию.

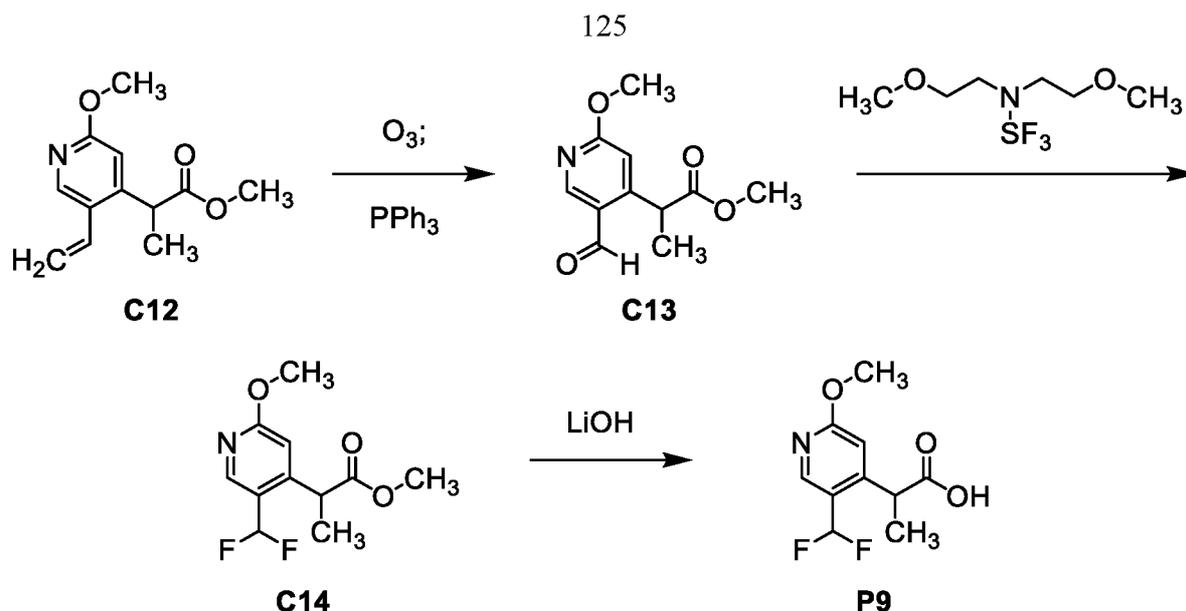
Стадия 4. Синтез (2R)-2-(5-фтор-2-метокситиридин-4-ил)пропановой кислоты (P7)

Смесь AMD-азы (7 г) в воде (70 мл; 0,35 объема) и соединения **C10** (с предыдущей стадии; в виде раствора в воде; не более 0,472 моль) перемешивали при 15°C-30°C до тех пор, пока HPLC анализ не показал наличия не более 0,5% соединения **C10** (приблизительно через 16 часов) (время удерживания: 5,80 минуты. Условия HPLC идентичны описанным на стадии 3 синтеза динатриевой соли (5-фтор-2-метокситиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (**C10**)). Затем медленно добавляли соляную кислоту (4,0 М), пока pH реакционной смеси не достигал 6,0, после чего перемешивание продолжали в течение 1,5 часа. Затем pH подводили до значения не выше 2,0 (в диапазоне от 1,5 до 2,0), дополнительно добавляя соляную кислоту (4,0 М). После добавления *трет*-бутил-метилового эфира (1,2 л; 6 объемов) смесь фильтровали через диатомовую землю (100 г) и водную фазу фильтрата экстрагировали *трет*-бутил-метиловым эфиром (800 мл; 4 объема). Объединенные органические слои промывали водным раствором хлорида натрия (15%-ным; 600 мл; 3 объемами) и концентрировали до 2-2,5 объемов при температуре не выше 45°C и давлении не более -0,08 МПа. Добавляли *n*-гептан (600 мл; 3 объема) и смесь концентрировали до 3-5 объемов при температуре не выше 45°C и давлении не более -0,08 МПа; эту процедуру разбавления гептаном/концентрирования проводили в общей сложности 3 раза. После перемешивания полученной смеси при 0°C-10°C в течение приблизительно 1-2 часов собирали осадок посредством фильтрования, получая соединение **P7** в виде беловатого твердого вещества с энантимерным избытком 99,8%. Выход: 80,0 г; 0,402 моль, 85% за 2 стадии. Репрезентативный спектр ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 11.68 (v br (очень широкий) s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 6.70 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 3.97 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H).

Подготовительный пример P9

2-[5-(Дифторметил)-2-метокситиридин-4-ил]пропановая кислота (P9)





Стадия 1. Синтез метил-2-(5-бром-2-метоксипиридин-4-ил)пропаноата (C11)

Раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (2 М; 1 мл; 2 ммоль) по каплям добавляли к раствору метил-(5-бром-2-метоксипиридин-4-ил)ацетата (415 мг; 1,60 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при температуре -78°C . После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 1 часа по каплям добавляли раствор иодметана (0,5 мл; 8 ммоль). По окончании добавления реакционную смесь нагревали до -30°C и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 3 часов, после чего ее разбавляли водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, поддерживая температуру ниже 45°C . После очистки хроматографией на силикагеле (элюент: смесь 1:3 этилацетат/петролейный эфир) получали соединение **C11** в виде бесцветного масла. Выход: 376 мг; 1,37 ммоль; 86%. LCMS m/z 276,0 (наблюдали изотопную линию брома) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез метил-2-(5-этенил-2-метоксипиридин-4-ил)пропаноата (C12)

Смесь соединения **C11** (376 мг; 1,37 ммоль), винилтрифторбората калия (460 мг; 3,43 ммоль), $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (201 мг; 0,275 ммоль) и фосфата калия (872 мг; 4,11 ммоль) в N,N -диметилформамиде (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь фильтровали; фильтрат выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-30% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C12** в виде бесцветного масла. Выход: 188 мг; 0,850 ммоль; 62%. LCMS m/z 222,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.21 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 17,3; 10,9$ Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.56 (br d, $J = 17,3$ Гц, 1H), 5.32 (br d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез метил-2-(5-формил-2-метоксиридиин-4-ил)пропаноата (C13)

Раствор соединения **C12** (195 мг; 0,881 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до -78°C и затем обрабатывали струей обогащенного озоном кислорода с сохранением синей окраски. Через 5 минут реакционную смесь барботировали струей сухого азота до исчезновения синей окраски, после чего добавляли трифенилфосфин (439 мг; 1,67 ммоль). Полученную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 часов, на этом этапе ее объединяли с реакционной смесью после аналогичной реакции, проведенной с использованием соединения **C12** (63 мг; 0,28 ммоль), и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-30% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C13** в виде бесцветного масла. Совокупный выход: 124 мг; 0,555 ммоль; 48%. LCMS m/z 224,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез метил-2-[5-(дифторметил)-2-метоксиридиин-4-ил]пропаноата (C14)

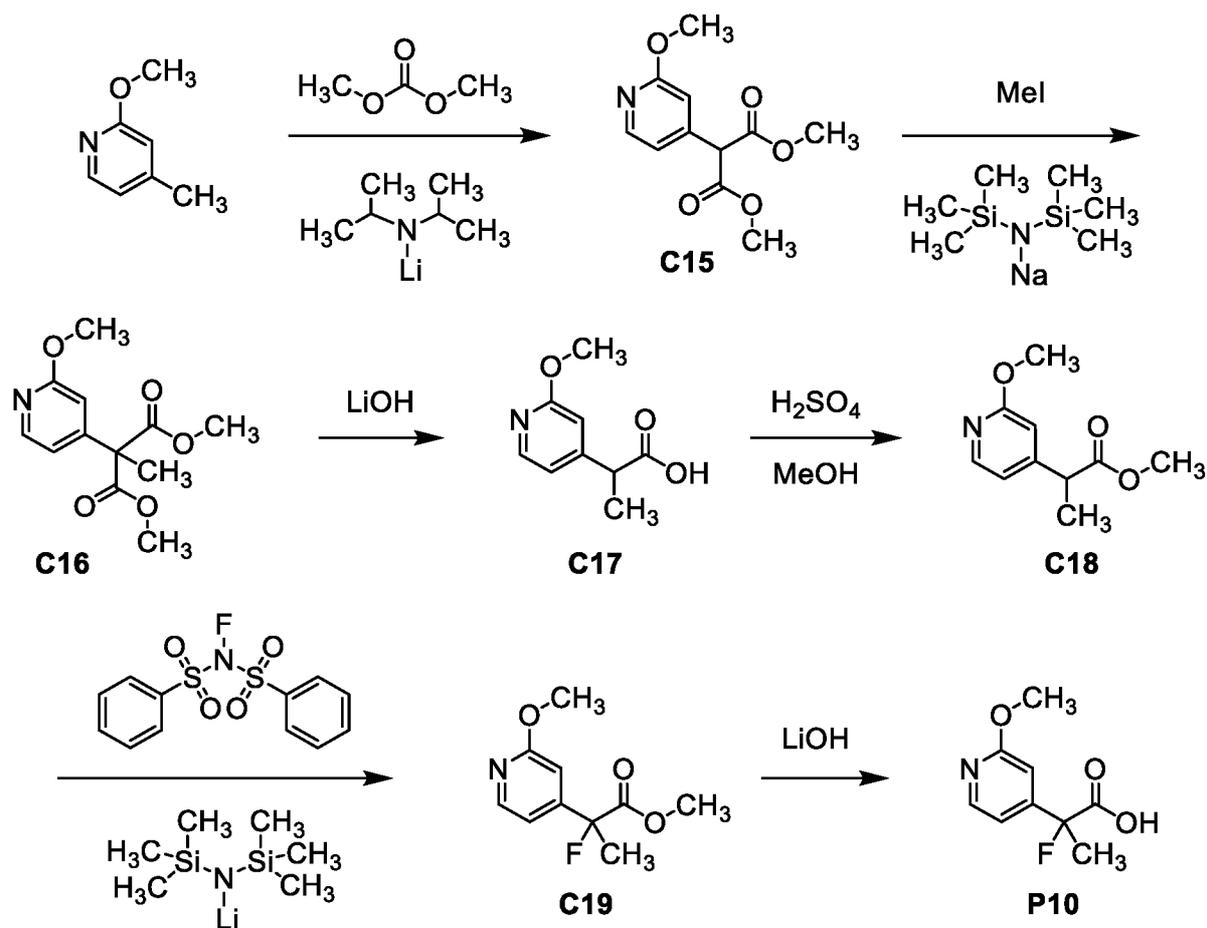
К раствору соединения **C13** (124 мг; 0,555 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторид [бис(2-метоксиэтил)амино]серы (614 мг; 2,78 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 16 часов ее выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-20% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C14** в виде бесцветного масла. Выход: 110 мг; 0,449 ммоль; 81%. LCMS m/z 246,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (t, $J_{HF} = 54,5$ Гц, 1H), 4.11 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез 2-[5-(дифторметил)-2-метоксиридиин-4-ил]пропановой кислоты (P9)

К раствору соединения **C14** (145 мг; 0,591 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли раствор гидроксида лития (43 мг; 1,8 ммоль) в воде (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов, после чего ее концентрировали в вакууме и промывали *трет*-бутил-метиловым эфиром (2 x 5 мл). Значение pH водного слоя подводили до 5, добавляя 2 М соляную кислоту, и затем экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные этилацетатные слои промывали водой (3 x 10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **P9** в виде желтого масла. Выход: 132 мг; 0,571 ммоль; 97%. LCMS m/z 232,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.26 (s, 1H), 6.96 (t, $J_{HF} = 54,4$ Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.12 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P10

2-Фтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)пропановая кислота (P10)



Стадия 1. Синтез диметил-(2-метоксипиридин-4-ил)пропандиоата (C15)

К раствору 2-метокси-4-метилпиридина (5,00 г; 40,6 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -10°C добавляли диизопропиламид лития (2 М раствор в тетрагидрофуране;

81,2 мл; 162 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при -10°C в течение 1,5 часа добавляли диметилкарбонат (14,6 г; 162 ммоль) и перемешивание продолжали при -10°C в течение 1,5 часа. Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и оставляли перемешиваться в течение 16 часов, после чего ее гасили, добавляя водный раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-20% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C15** в виде желтого масла. Выход: 4,92 г; 20,6 ммоль; 51%. LCMS m/z 240,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.17 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (s, 6H).

Кроме того, в результате хроматографической очистки получали продукт моноацилирования метил-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетат. Выход: 1,29 г; 7,12 ммоль; 18%. LCMS m/z 182,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.11 (br d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6.81 (dd, $J = 5,4; 1,5$ Гц, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).

Стадия 2. Синтез диметил-(2-метоксипиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (C16)

Бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 14,0 мл; 28,0 ммоль) добавляли при -78°C к раствору соединения **C15** (4,47 г; 18,7 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 1 часа добавляли иодметан (1,40 мл; 22,5 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до -40°C , перемешивали в течение 2 часов, нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 16 часов, после чего ее гасили водным раствором хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C16** в виде желтого масла. Выход: 3,29 г; 13,0 ммоль; 70%. LCMS m/z 254,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.15 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6.88 (br d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6.74 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 1.83 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пропановой кислоты (C17)

Раствор соединения **C16** (3,28 г; 13,0 ммоль) и гидроксида лития (1,24 г; 51,8 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (20 мл) и воды (10 мл) перемешивали при 45°C в течение 5 часов. LCMS анализ показал превращение в соединение **C17**: LCMS m/z 182,1

$[M+H]^+$, и реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая соединение **C17** в виде белого твердого вещества (2,40 г). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4. Синтез метил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)пропаноата (C18)

Смесь соединения **C17** (с предыдущей стадии; 2,40 г; не более 13,0 ммоль) и серной кислоты (2,5 мл) в метаноле (25 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, промывали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **C18** в виде бесцветного масла. Выход: 1,56 г; 7,99 ммоль; 61% за 2 стадии. LCMS m/z 196,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.10 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6.81 (dd, $J = 5,4; 1,5$ Гц, 1H), 6.67 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1.47 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез метил-2-фтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)пропаноата (C19)

К раствору соединения **C18** (500 мг; 2,56 ммоль) в тетрагидрофуране (13 мл) при -78°C добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М раствор в тетрагидрофуране; 3,33 мл; 3,33 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 30 минут добавляли раствор *N*-(бензолсульфонил)-*N*-фторбензолсульфонамида (969 мг; 3,07 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 3 часов, после чего ее гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C19** в виде желтого масла. Выход: 400 мг; 1,88 ммоль; 73%. LCMS m/z 214,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.18 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 5,5; 1,6$ Гц, 1H), 6.88 (br d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.89 (d, $J_{HF} = 22,3$ Гц, 3H).

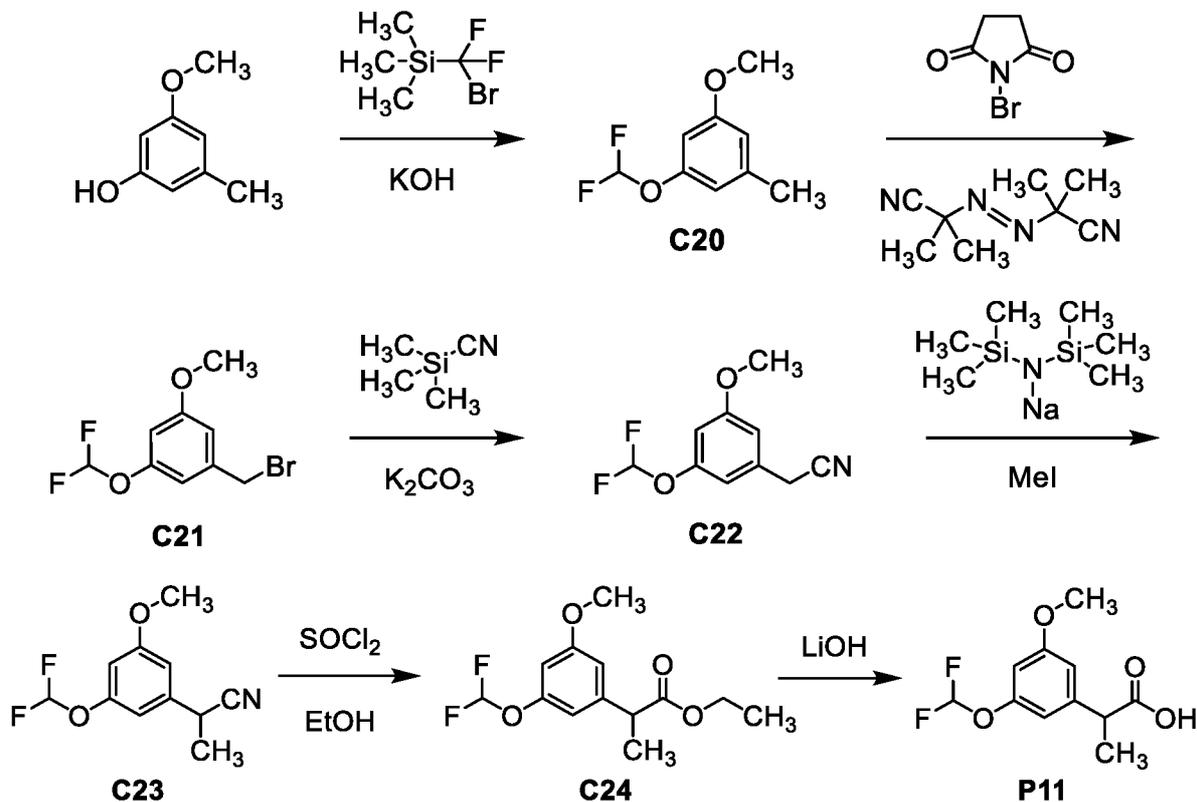
Стадия 6. Синтез 2-фтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)пропановой кислоты (P10)

Раствор соединения **C19** (400 мг; 1,88 ммоль) и гидроксида лития (89,9 мг; 3,75 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (10 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 45°C в течение 4 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (12 мл) и pH подвели до 6, добавляя 3 М соляную кислоту. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая

соединение **P10** в виде желтого масла. Выход: 300 мг; 1,51 ммоль; 80%. LCMS m/z 200,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9.9-9.4 (br s, 1H), 8.21 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7.08 (dd, $J = 5,6$; 1,6 Гц, 1H), 6.95 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.92 (d, $J_{HF} = 22,2$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P11

2-[3-(Дифторметокси)-5-метоксибензил]пропановая кислота (**P11**)



Стадия 1. Синтез 1-(дифторметокси)-3-метокси-5-метилбензола (**C20**)

Водный раствор гидроксида калия (20%-ный раствор; 60,9 г; 217 ммоль) и [бром(дифтор)метил](триметил)силана (11,3 мл; 72,7 ммоль) последовательно добавляли при $0^\circ C$ к раствору 3-метокси-5-метилфенола (5,00 г; 36,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл). После перемешивания реакционной смеси при $0^\circ C$ в течение 4,5 часа ее разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-5% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C20** в виде бесцветного масла. Выход: 6,27 г; 33,3 ммоль; 92%. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6.76 (t, $J_{HF} = 74,4$ Гц, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-(бромметил)-3-(дифторметокси)-5-метоксибензола (**C21**)

Смесь соединения **C20** (3,00 г; 15,9 ммоль), 2,2'-азобисизобутиронитрила (262 мг; 1,60 ммоль) и *N*-бромсукцинимид (2,84 г; 15,9 ммоль) в тетрахлорметане (90 мл) перемешивали при 80°C в течение 8 часов. После концентрирования в вакууме получали соединение **C21** в виде желтого масла. Выход: 4,0 г; 15 ммоль; 94%. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄), только пики продукта, характерные пики: δ 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез [3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]ацетонитрила (C22)

К раствору соединения **C21** (4,0 г; 15 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) последовательно добавляли карбонат калия (3,11 г; 22,5 ммоль) и триметилсилилцианид (2,2 г; 22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, после чего LCMS анализ показал наличие соединения **C22**: LCMS *m/z* 214,1 [M+H]⁺. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-30% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C22** в виде желтого масла. Выход: 1,20 г; 5,63 ммоль; 38%. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 6.84 (t, *J*_{HF} = 73,9 Гц, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.68-6.66 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез 2-[3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]пропаннитрила (C23)

Превращение соединения **C22** (3,00 г; 14,1 ммоль) в соединение **C23** проводили, используя методику, описанную для синтеза соединения **C16** из соединения **C15** в *подготовительном примере P10*. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-5% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C23** в виде желтого масла. Выход: 1,00 г; 4,40 ммоль; 31%. LCMS *m/z* 228,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 6.85 (t, *J*_{HF} = 73,9 Гц, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез этил-2-[3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]пропаноата (C24)

Тионилхлорид (5,3 мл; 73 ммоль) добавляли по каплям в раствор соединения **C23** (900 мг; 3,96 ммоль) в этаноле (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов, после чего ее разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

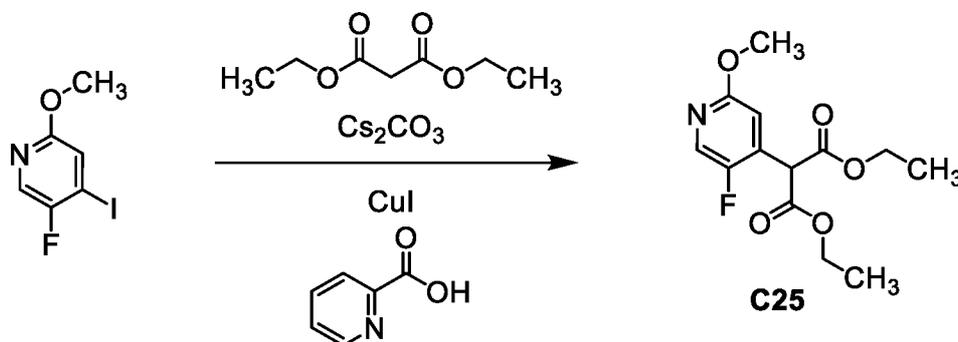
водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-6% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C24** (700 мг; 2,55 ммоль; 64%) в виде желтого масла. Выход: 700 мг; 2,55 ммоль; 64%. LCMS m/z 275,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6.80 (t, $J_{HF} = 74,2$ Гц, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.65 (br s, 1H), 6.59 (dd, $J = 2,2; 2,2$ Гц, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.44 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.20 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

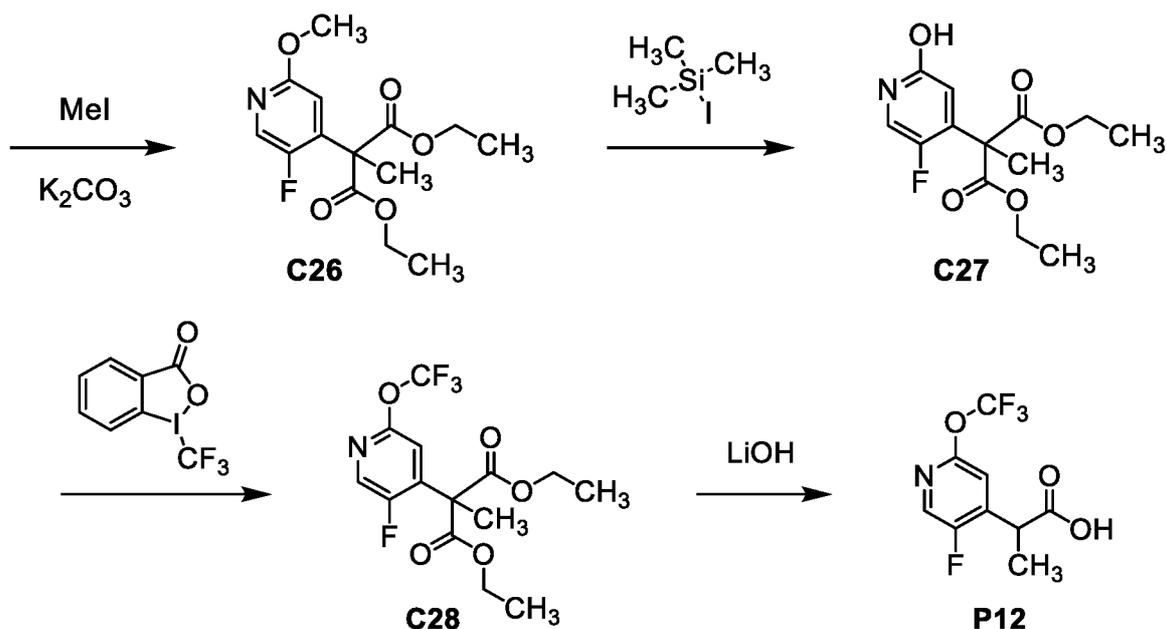
Стадия 6. Синтез 2-[3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]пропановой кислоты (P11)

К раствору соединения **C24** (700 мг; 2,55 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (535 мг; 12,8 ммоль) в воде (10 мл). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 16 часов ее концентрировали в вакууме, разбавляли водой (20 мл) и промывали дихлорметаном (3 x 25 мл). Эти органические слои отбрасывали. pH водного слоя подводили до значения, приблизительно равного 2, используя 2 М соляную кислоту; затем его экстрагировали дихлорметаном (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **P11** в виде желтого масла. Выход: 628 мг; 2,55 ммоль; количественный. LCMS m/z 247,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6.79 (t, $J_{HF} = 74,2$ Гц, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 2,2; 2,2$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.44 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P12

2-[5-Фтор-2-(трифторметокси)тиридин-4-ил]пропановая кислота (P12)





Стадия 1. Синтез диэтил-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропандиоата (C25)

Взаимодействие 5-фтор-4-иод-2-метоксипиридина (3,45 г; 13,6 ммоль) с диэтилпропандиоатом (3,28 г; 20,5 ммоль) проводили, используя способ, описанный для синтеза соединения C6 из соединения C5 в *подготовительном примере P5*. После очистки с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-15% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение C25 в виде бесцветного масла. Выход: 2,80 г; 9,82 ммоль; 72%. LCMS *m/z* 286,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.00 (br s, 1H), 6.84 (br d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

Стадия 2. Синтез диэтил-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (C26)

К раствору соединения C25 (2,80 г; 9,82 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат калия (4,07 г; 29,4 ммоль), затем по каплям добавляли иодметан (2,09 г; 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 суток, после чего LCMS анализ показал превращение в соединение C26: LCMS *m/z* 300,1 [M+H]⁺. Реакционную смесь выливали в воду (1 л) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение C26 в виде желтого масла. Выход: 2,25 г; 7,52 ммоль; 77%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.95 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6.58 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4.30-4.22 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

Стадия 3. Синтез диэтил-(5-фтор-2-гидрокситиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (C27)

Триметилсилилиодид (7,52 г; 37,6 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения **C26** (2,25 г; 7,52 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов, после чего LCMS анализ показал превращение в соединение **C27**: LCMS m/z 286,1 $[M+H]^+$. Реакционную смесь выливали в водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором дитионита натрия (200 мл), фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-15% метанола в дихлорметане), получая соединение **C27** в виде белого твердого вещества. Выход: 685 мг; 2,40 ммоль; 32%. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.29-7.26 (m, 1H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 6.43 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4.35-4.19 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7,1$ Гц, 6H).

Стадия 4. Синтез диэтил-[5-фтор-2-(трифторметокси)тиридин-4-ил](метил)пропандиоата (C28)

Раствор 1-трифторметил-1,2-бензидоксол-3-(1H)-она (759 мг; 2,40 ммоль) и соединения **C27** (685 мг; 2,40 ммоль) в нитрометане (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После удаления растворителя в вакууме остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-20% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C28** в виде бесцветного масла. Выход: 283 мг; 0,801 ммоль; 33%. LCMS m/z 354,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.13 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 4.34-4.22 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7,1$ Гц, 6H).

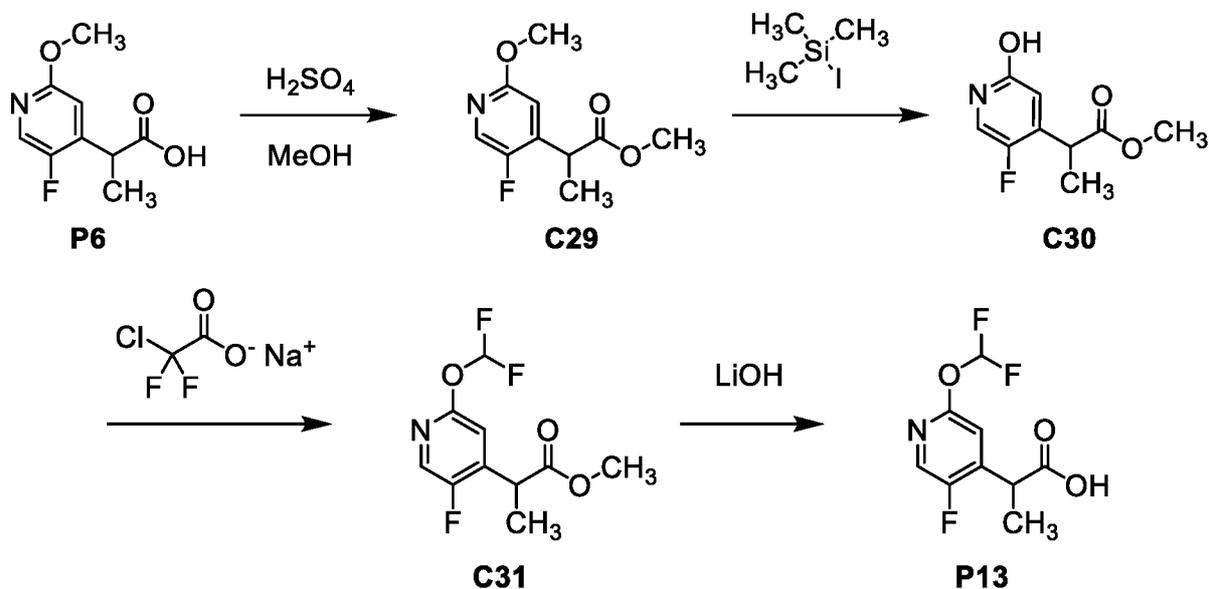
Стадия 5. Синтез 2-[5-фтор-2-(трифторметокси)тиридин-4-ил]пропановой кислоты (P12)

К раствору соединения **C28** (300 мг; 0,849 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли раствор гидроксида лития (102 мг; 4,26 ммоль) в воде (3 мл) при 25°C. После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 16 часов ее объединяли с реакционной смесью после аналогичной реакции, проведенной с использованием соединения **C28** (50 мг; 0,14 ммоль), разбавляли водой (100 мл) и промывали дихлорметаном (3 x 50 мл). Эти органические слои отбрасывали. Значение pH водного слоя подводили до 5, добавляя 5 М соляную кислоту, и экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл); объединенные дихлорметановые слои концентрировали в вакууме, получая

соединение **P12** в виде белого твердого вещества. Совокупный выход: 230 мг; 0,909 ммоль; 92%. LCMS m/z 254,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.17 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4.05 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1.53 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P13

2-[2-(Дифторметокси)-5-фтортиридин-4-ил]пропановая кислота (P13)



Стадия 1. Синтез метил-2-(5-фтор-2-метокситиридин-4-ил)пропаноата (C29)

Серную кислоту (0,2 мл) добавляли к раствору соединения **P6** (1,80 г; 9,04 ммоль) в метаноле (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 12 часов, после чего ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) до тех пор, пока значение pH не достигало 8, и затем его экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **C29** в виде бесцветного масла. Выход: 1,85 г; 8,68 ммоль; 96%. LCMS m/z 214,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.94 (br s, 1H), 6.65 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3.93 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез метил-2-(5-фтор-2-гидрокситиридин-4-ил)пропаноата (C30)

Раствор соединения **C29** (700 мг; 3,28 ммоль) и триметилсилилиодида (1,97 г; 9,85 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 4 часов. После концентрирования реакционной смеси в вакууме остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане), получая соединение **C30** в виде бледно-коричневого масла. Выход: 550 мг; 2,76 ммоль; 84%.

LCMS m/z 200,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.99 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3.99 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез метил-2-[2-(дифторметокси)-5-фтортиридин-4-ил]пропаноата (C31)

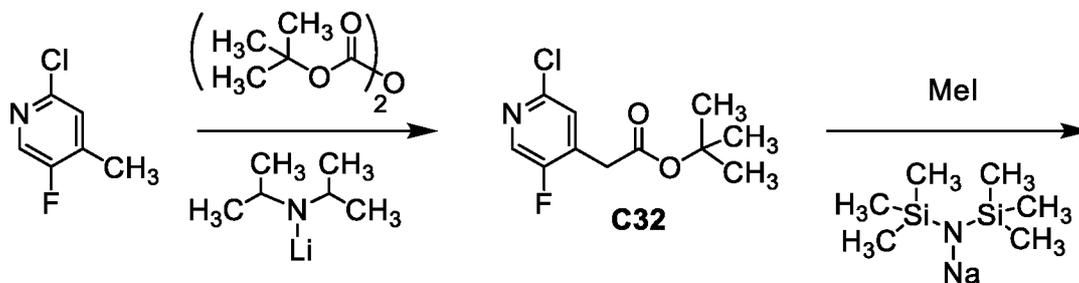
Смесь соединения **C30** (580 мг; 2,91 ммоль) и хлор(дифтор)ацетата натрия (888 мг; 5,82 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-30% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C31** в виде бесцветного масла. Выход: 550 мг; 2,21 ммоль; 76%. LCMS m/z 250,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.99 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7.36 (t, $J_{HF} = 72,9$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3.99 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

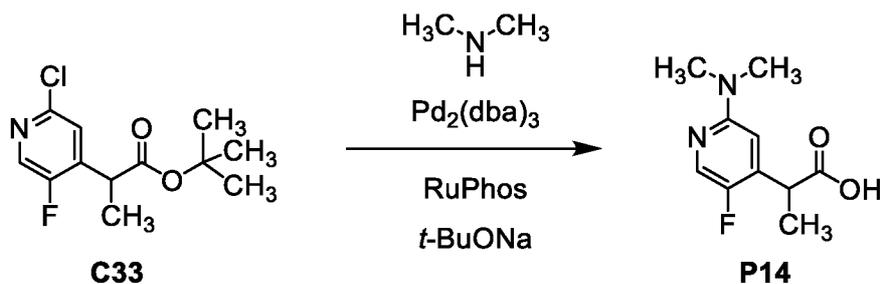
Стадия 4. Синтез 2-[2-(дифторметокси)-5-фтортиридин-4-ил]пропановой кислоты (P13)

Раствор моногидрата гидроксида лития (455 мг; 10,8 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к раствору соединения **C31** (1,00 г; 4,01 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов, после чего концентрировали при пониженном давлении и водный остаток промывали дихлорметаном (3 x 10 мл). Затем pH водного слоя подводили до 7, добавляя 1 М соляную кислоту, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные этилацетатные слои концентрировали в вакууме, получая соединение **P13** в виде бесцветного масла. Выход: 830 мг; 3,53 ммоль; 88%. LCMS m/z 236,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.99 (br s, 1H), 7.35 (t, $J_{HF} = 72,8$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3.98 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.52 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P14

2-[2-(Диметиламино)-5-фтортиридин-4-ил]пропановая кислота (P14)





Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)ацетата (C32)

Диизопропиламид лития (2 М раствор в тетрагидрофуране; 50,5 мл; 101 ммоль) добавляли при -78°C к раствору 2-хлор-5-фтор-4-метилпиридина (4,90 г; 33,7 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл). После перемешивания реакционной смеси при -50°C в течение 1 часа ее охлаждали до -78°C и добавляли раствор ди-*tert*-бутилдикарбоната (8,51 мл; 37,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). Затем реакционную смесь нагревали до -30°C , перемешивали в течение 2 часов и разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C32** в виде масла. Выход: 4,90 г; 19,9 ммоль; 59%. LCMS m/z 246,1 (наблюдали изотопную линию хлора) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.21 (br s, 1H), 7.29 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)пропаноата (C33)

Превращение соединения **C32** (4,60 г; 18,7 ммоль) в соединение **C33** проводили, используя способ, описанный для синтеза соединения **C16** из соединения **C15** в *подготовительном примере P10*. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-20% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C33** в виде масла. Выход: 4,40 г; 16,9 ммоль; 90%. LCMS m/z 262,1 (наблюдали изотопную линию хлора) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.19 (br s, 1H), 7.28 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3.87 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.42 (s, 9H).

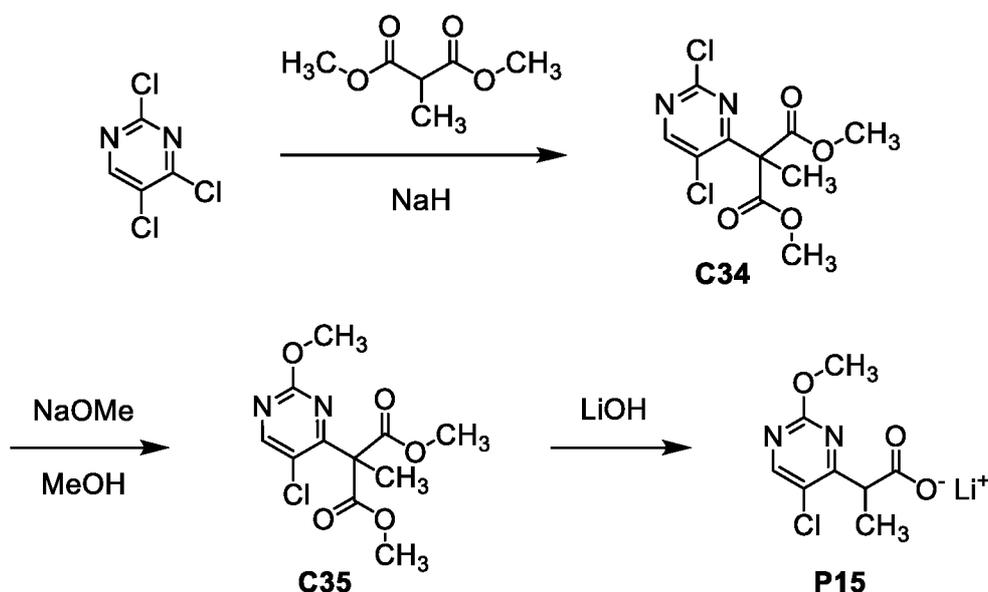
Стадия 3. Синтез 2-[2-(диметиламино)-5-фторпиридин-4-ил]пропановой кислоты (P14)

Смесь соединения **C33** (3,00 г; 11,6 ммоль), диметиламина (2 М раствора в тетрагидрофуране; 8,66 мл; 17,3 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (1,06 г; 1,16 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos; 1,08 г;

2,31 ммоль) и *трет*-бутилата натрия (3,33 г; 34,7 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После концентрирования реакционной смеси в вакууме ее разбавляли водой и промывали дихлорметаном (3 x 30 мл). Затем pH водного слоя подводили до 5, добавляя 5 М соляную кислоту, и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные этилацетатные слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане) получали соединение **P14** в виде серого твердого вещества. Выход: 700 мг; 3,30 ммоль; 28%. LCMS m/z 213,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.87 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3.90 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3.04 (s, 6H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P15

2-(5-Хлор-2-метокситиридин-4-ил)пропаноат лития (**P15**)



Стадия 1. Синтез диметил-(2,5-дихлортиридин-4-ил)(метил)пропандиоата (**C34**)

Гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле; 1,31 г; 33 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору диметилметилпропандиоата (4,78 г; 32,7 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, после чего по каплям при 0°C добавляли раствор 2,4,5-трихлорпиримидина (5,00 г; 27,3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 минут, на этом этапе реакционную смесь медленно нагревали до 25°C и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 30 минут. После добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (100 мл) смесь экстрагировали

этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем объединяли с органическим слоем, полученным после проведения аналогичной реакции с использованием 2,4,5-трихлорпиримидина (500 мг; 2,73 ммоль), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, поддерживая температуру ниже 40°C. После хроматографии на силикагеле (градиент: 10%-13% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C34** в виде бесцветного масла. Совокупный выход: 6,82 г; 23,3 ммоль; 78%. LCMS m/z 293,0 (наблюдала изотопную линию двух атомов хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.74 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 1.90 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез диметил-(5-хлор-2-метокси-пиримидин-4-ил)-(метил)пропандиоата (C35)

Раствор метилата натрия в метаноле (30%-ный раствор; 4,66 г; 26 ммоль) по каплям добавляли к раствору соединения **C34** (6,32 г; 21,6 ммоль) в метаноле (120 мл). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 2 часов ее концентрировали в вакууме, поддерживая температуру ниже 40°C, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои объединяли со слоями, полученными после проведения аналогичной реакции с использованием соединения **C34** (500 мг; 1,71 ммоль), последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 11%-15% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C35** в виде бесцветного масла. Совокупный выход: 4,00 г; 13,9 ммоль; 60%. LCMS m/z 289,0 (наблюдала изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 1.88 (s, 3H).

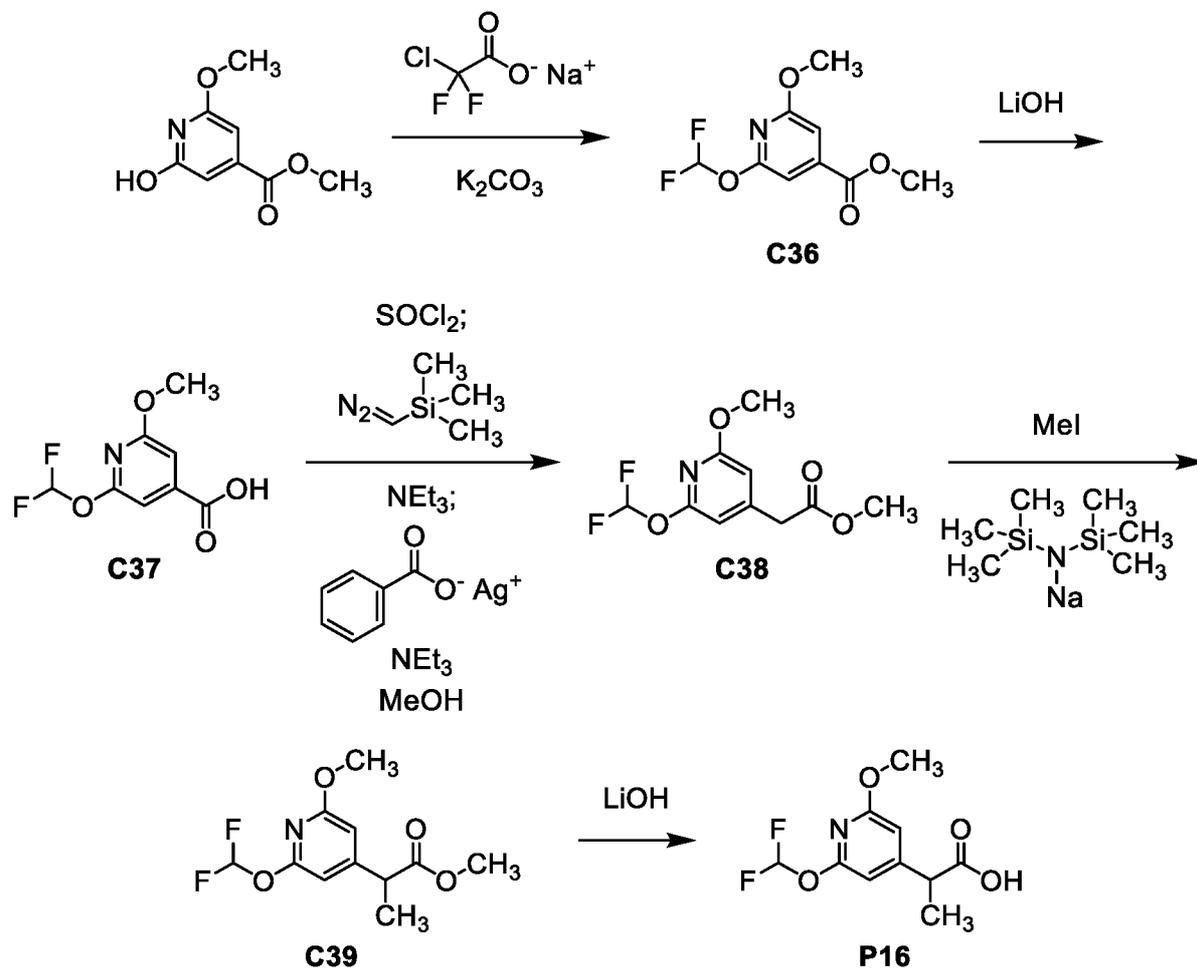
Стадия 3. Синтез 2-(5-хлор-2-метокси-пиримидин-4-ил)пропаноата лития (P15)

Раствор моногидрата гидроксида лития (1,65 г; 39,3 ммоль) в воде (20 мл) по каплям добавляли к раствору соединения **C35** (3,78 г; 13,1 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 3 часов, после чего концентрировали в вакууме. Полученную водную смесь промывали дихлорметаном и затем очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: C18; градиент: 0%-10% ацетонитрила в воде), получая соединение **P15** в виде белого твердого вещества. Выход:

1,87 г; 8,40 ммоль; 64%. LCMS m/z 217,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Подготовительный пример P16

2-[2-(Дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил]пропановая кислота (P16)



Стадия 1. Синтез метил-2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-карбоксилата (C36)

Метил-2-гидрокси-6-метоксипиридин-4-карбоксилат (900 мг; 4,91 ммоль) превращали в соединение **C36**, используя способ, описанный для синтеза соединения **C5** из 5-йодпиридин-2-ола в *подготовительном примере P5*. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-8% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C36** в виде бесцветного масла. Выход: 720 мг; 3,09 ммоль; 63%. LCMS m/z 234,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.39 (t, $J_{HF} = 73,0$ Гц, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-карбоновой кислоты (C37)

С использованием способа, описанного для синтеза соединения **P11** из соединения **24** в *подготовительном примере P11*, осуществляли гидролиз соединения **C36** (1,10 г; 4,72 ммоль), получая соединение **C37** в виде белого твердого вещества. Выход: 980 мг; 4,47 ммоль; 95%. LCMS m/z 220,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.41 (t, $J_{\text{HF}} = 72,8$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 3.95 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез метил-[2-(дифторметокси)-6-метокситиридин-4-ил]ацетата (C38)

Раствор соединения **C37** (980 мг; 4,47 ммоль) в тионилхлориде (6,49 мл; 89,0 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 2,5 часа, после чего концентрировали при пониженном давлении. После растворения полученного ацилхлорида в смеси тетрагидрофурана (8 мл) и ацетонитрила (8 мл) раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали свежеперегнанным триэтиламин (0,87 мл; 6,2 ммоль), затем (дiazометил)(триметил)силаном (2 М раствором в диэтиловом эфире; 3,35 мл; 6,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 8 часов, после чего разбавляли диэтиловым эфиром (25 мл) и последовательно промывали 10%-ным водным раствором лимонной кислоты (5 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный диазокетон. Это вещество суспендировали в метаноле (10 мл) в ультразвуковой ванне; постепенно добавляли раствор бензоата серебра (512 мг; 2,24 ммоль) в триэтиламин (1,86 мл; 13,3 ммоль) при комнатной температуре, одновременно обрабатывая реакционную смесь ультразвуком. Через 30 минут летучие вещества удаляли в вакууме и остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C38** в виде бесцветного масла. Выход: 340 мг; 1,38 ммоль; 31%. LCMS m/z 248,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.40 (t, $J_{\text{HF}} = 73,4$ Гц, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).

Стадия 4. Синтез метил-2-[2-(дифторметокси)-6-метокситиридин-4-ил]пропаноата (C39)

К раствору соединения **C38** (230 мг; 0,930 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 0,56 мл; 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем добавляли иодметан (57,9 мкл; 0,93 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2

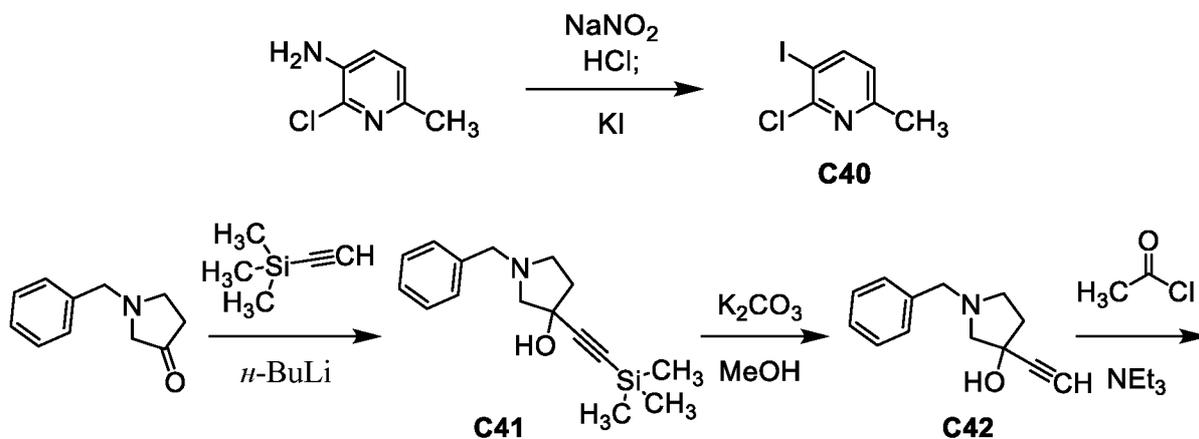
часов при -78°C . После добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (10 мл) смесь объединяли с реакционной смесью после аналогичной реакции, проведенной с использованием соединения **C38** (100 мг; 0,405 ммоль), и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-4% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C39** в виде бесцветного масла. Совокупный выход: 150 мг; 0,574 ммоль; 43%. LCMS m/z 262,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.51 (t, $J_{\text{HF}} = 73,3$ Гц, 1H), 6.50 (br d, $J = 1$ Гц, 1H), 6.43 (br d, $J = 1$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

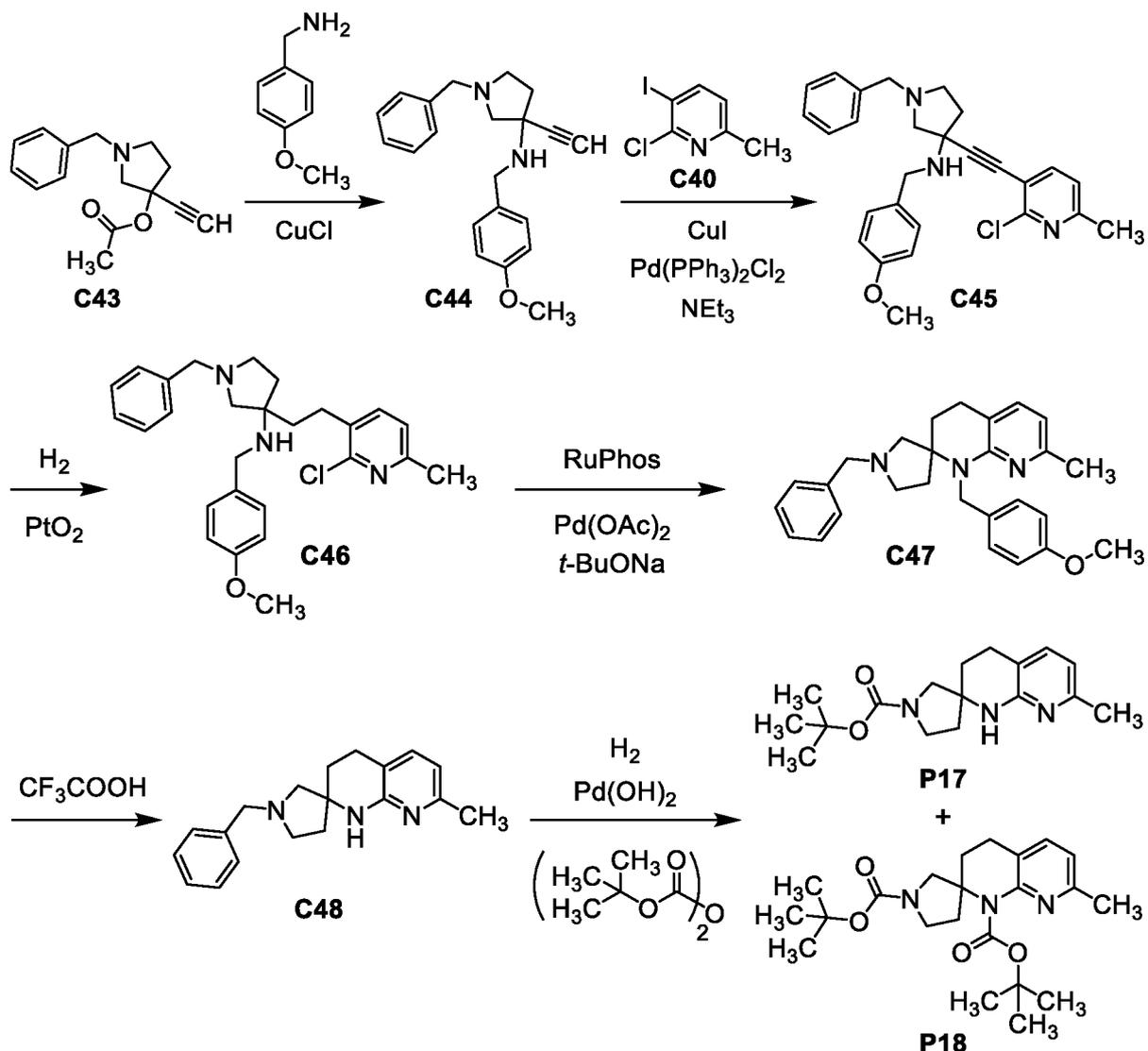
Стадия 5. Синтез 2-[2-(дифторметокси)-6-метоксипиридин-4-ил]пропановой кислоты (P16)

Гидролиз соединения **C39** (130 мг; 0,498 ммоль) проводили с применением способа, описанного для синтеза соединения **P12** из соединения **C28** в *подготовительном примере P12*, получая соединение **P16** в виде бесцветного масла. Выход: 101 мг; 0,409 ммоль; 82%. LCMS m/z 248,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.51 (t, $J_{\text{HF}} = 73,3$ Гц, 1H), 6.53 (br d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 6.46 (br d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1.44 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Подготовительные примеры P17 и P18

трет-Бутил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P17) и ди-трет-бутил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилат (P18)





Стадия 1. Синтез 2-хлор-3-иод-6-метилпиридина (C40)

К смеси 2-хлор-6-метилпиридин-3-амина (400 г; 2,80 моль) в воде (5,0 л) и соляной кислоте (5,0 М; 3,3 л; 16,5 моль) при 0°C по каплям добавляли раствор нитрита натрия (290 г; 4,20 моль) в воде (800 мл) со скоростью, при которой поддерживалась внутренняя температура реакционной смеси ниже 5°C . Реакционную смесь перемешивали с охлаждением во льду в течение 30 минут, затем охлаждали до -5°C , после чего добавляли *трет*-бутил-метилэфир (3,0 л), далее по каплям добавляли раствор иодида калия (929 г; 5,60 моль) в воде (800 мл), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 10°C . Затем реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до 25°C и перемешивание продолжали при 25°C в течение 16 часов. После подведения pH до 9 путем добавления 2 М водного раствора гидроксида натрия смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 2,0 л); объединенные органические слои

дважды промывали водным раствором сульфита натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-5% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **C40** в виде белого твердого вещества. Выход: 610 г; 2,41 моль; 86%. LCMS m/z 253,9 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.13 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2.44 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-бензил-3-[(триметилсилил)этинил]пирролидин-3-ола (C41)

Раствор *n*-бутиллития в тетрагидрофуране (2,5 М; 3,75 л; 9,4 моль) добавляли по каплям в раствор этинил(триметил)силана (1,01 кг; 10,3 моль) при $-78^\circ C$ в тетрагидрофуране (4,0 л). Реакционную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 часа, после чего по каплям добавляли раствор 1-бензилпирролидин-3-ола (1,50 кг; 8,56 моль) в тетрагидрофуране (1,5 л). По завершении добавления реакционную смесь нагревали до $20^\circ C$, перемешивали при $20^\circ C$ в течение 16 часов и далее выливали в водный раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2x 2,0 л) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **C41** в виде желтого масла. Выход: 2,25 кг; 8,23 моль; 96%. LCMS m/z 274,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.37-7.28 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.66 (AB кватер, $J_{AB} = 12,7$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 12,2$ Гц, 2H), 2.89-2.77 (m, 3H), 2.65 (ddd, $J = 9,4; 7,9; 5,5$ Гц, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 0.14 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез 1-бензил-3-этинилпирролидин-3-ола (C42)

Смесь соединения **C41** (2,77 кг; 10,1 моль) и карбоната калия (2,80 кг; 20,3 моль) в метаноле (10 л) перемешивали при $25^\circ C$ в течение 3 часов, после чего реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. После разбавления остатка этилацетатом (10 л) его фильтровали. После концентрирования этого фильтрата при пониженном давлении получали соединение **C42** в виде черного масла (2,30 кг). Это вещество переносили непосредственно на следующую стадию. LCMS m/z 202,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4), характерные пики: δ 7.37-7.28 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 3.66 (AB кватер, $J_{AB} = 12,7$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 12,7$ Гц, 2H), 2.89-2.78 (m, 3H), 2.65 (ddd, $J = 9,4; 7,9; 5,7$ Гц, 1H), 2.27 (ddd, $J = 13,3; 7,9; 6,8$ Гц, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H).

Стадия 4. Синтез 1-бензил-3-этинилпирролидин-3-илацетата (C43)

К раствору соединения **C42** (с предыдущей стадии; 2,30 кг; не более 10,1 моль) и триэтиламина (3,17 л; 22,7 моль) в дихлорметане (10 л) при 0°C по каплям добавляли ацетилхлорид (1,35 кг; 17,2 моль). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, после чего добавляли воду (10 л). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 x 3,0 л) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **C43** в виде коричневого масла (2,82 кг). Часть этого вещества использовали на следующей стадии. LCMS m/z 244,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7.38-7.23 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.77 (ddd, $J = 9,5; 7,4; 6,1$ Гц, 1H), 2.66 (ddd, $J = 9,5; 7,4; 6,5$ Гц, 1H), 2.46 (ddd, $J = 13,6; 7,4; 6,1$ Гц, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.02 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез 1-бензил-3-этинил-N-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-3-амина (C44)

Смесь соединения **C43** (с предыдущей стадии; 1,20 кг; не более 4,30 моль), 1-(4-метоксифенил)метанамина (1,35 кг; 9,84 ммоль) и хлорида меди(I) (48,8 г; 0,493 моль) в тетрагидрофуране (6,0 л) дегазировали под вакуумом и затем продували азотом; этот цикл вакуумирования-продувки проводили в общей сложности три раза. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 45 минут, после чего концентрировали в вакууме. Это вещество объединяли с веществом, полученным в трех аналогичных реакциях, проведенных с использованием соединения **C43** (с предыдущей стадии; 900 г соединения **C43**, использованного при проведении этих трех реакций; не более 3,2 моль), и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-50% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C44** в виде коричневого масла. Совокупный выход: 620 г; 1,93 моль; 26% за 3 стадии. LCMS m/z 321,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7.36-7.21 (m, 7H), 6.85 (br d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (AB кваттет, $J_{AB} = 12,7$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 9,9$ Гц, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.79 (AB кваттет, $J_{AB} = 9,8$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 37,8$ Гц, 2H), 2.27 (ddd, $J = 13,4; 7,7; 6,0$ Гц, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H).

Стадия 6. Синтез 1-бензил-3-[(2-хлор-6-метилтиридин-3-ил)этинил]-N-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-3-амина (C45)

Смесь соединения **C44** (426 г; 1,33 моль), соединения **C40** (303 г; 1,20 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (46,6 г; 66,4 ммоль) и иодида меди(I) (12,6 г; 66,2 ммоль) в триэтилаmine (2,0 л) дегазировали под вакуумом и затем продували

азотом; этот цикл вакуумирования-продувки проводили в общей сложности три раза. Реакционную смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 16 часов, после чего фильтровали; фильтрат концентрировали в вакууме и объединяли с веществом, полученным в двух аналогичных реакциях, проведенных с использованием соединения **C40** (12,17 г; 48,0 ммоль; 146 г; 0,576 моль). Полученную смесь очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 20%-50% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C45** в виде черного масла. Совокупный выход: 420 г; 0,942 моль; 52%. LCMS m/z 446,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.80 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.39-7.20 (m, 8H), 6.86 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3.87 (AB кватрет, $J_{AB} = 12,0$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 29,6$ Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (AB кватрет, $J_{AB} = 13,0$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 9,3$ Гц, 2H), 3.00 (d, компонент AB кватрета, $J = 9,9$ Гц, 1H), 2.87-2.77 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H).

Стадия 7. Синтез 1-бензил-3-[2-(2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)этил]-N-[(4-метоксифенил)метил]пирролидин-3-амина (C46)

Смесь соединения **C45** (40,0 г; 89,7 ммоль) и оксида платины(IV) (4,09 г; 18,0 ммоль) в метаноле (400 мл) гидрировали (60 ф/кв. дюйм (413,7 кПа)) при 25°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая соединение **C46** в виде черного масла. Выход: 40,5 г; предположительно количественный. LCMS m/z 450,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4), характерные пики: δ 7.61 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.38-7.23 (m, 7H), 7.17 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6.88 (br d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (AB кватрет, $J_{AB} = 12,0$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 21,6$ Гц, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

Стадия 8. Синтез 1'-бензил-1-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (C47)

Смесь соединения **C46** (400 г; 0,89 моль), ацетата палладия(II) (9,97 г; 44,4 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos; 41,5 г; 88,9 ммоль) и трет-бутилата натрия (170 г; 1,77 моль) в 1,4-диоксане (4,0 л) перемешивали при 90°C в течение 10 часов, после чего реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. После распределения остатка между этилацетатом (2 л) и водой (2 л) водный слой экстрагировали этилацетатом (1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% этилацетата в петролейном эфире),

получая соединение **C47** в виде белого твердого вещества. Выход: 195 г; 0,472 моль; 53%. LCMS m/z 414,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.38-7.21 (m, 5H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 7.17 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7.03 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6.32 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5.07-4.92 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (br AB кваттет, $J_{AB} = 13$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 40$ Гц, 2H), 2.95 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.03-1.73 (m, 3H).

Стадия 9. Синтез 1'-бензил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (C48)

К раствору соединения **C47** (190 г; 0,459 моль) в дихлорметане (1,5 л) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (523 г; 4,59 моль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Затем ее концентрировали в вакууме; остаток разбавляли этилацетатом (1,5 л), промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (1,0 л) и этот водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане), получая соединение **C48** в виде коричневого масла (179 г). Это вещество переносили непосредственно на следующую стадию. LCMS m/z 294,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9.1-8.3 (br s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 6.35 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (ddd, $J = 13,1; 8,1; 5,0$ Гц, 1H), 1.98-1.81 (m, 3H).

Стадия 10. Синтез трет-бутил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (P17) и ди-трет-бутил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилата (P18)

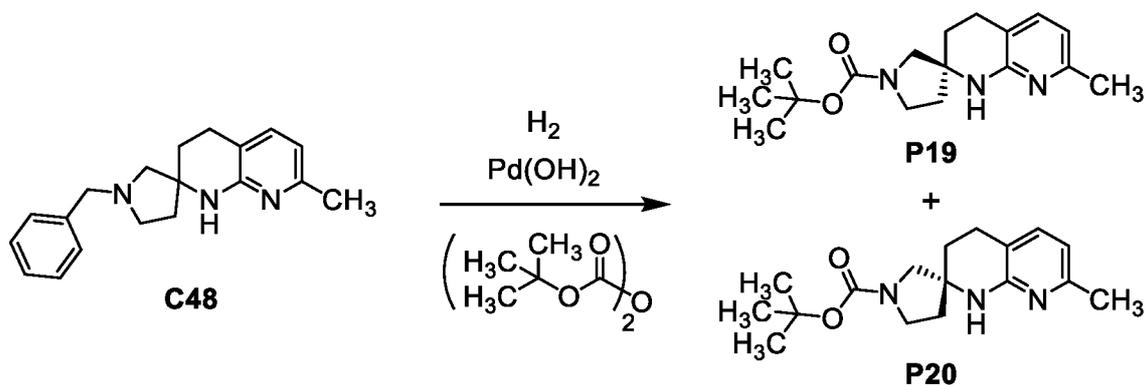
Смесь соединения **C48** (с предыдущей стадии; 179 г; не более 0,459 моль), ди-трет-бутилдикарбоната (199,7 г; 915 ммоль) и гидроксида палладия (17,9 г; 127 ммоль) в метаноле (2,0 л) и этилацетате (2,0 л) гидрировали под давлением 55 ф/кв. дюйм (379,2 кПа) при 25°C в течение 18 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через набивку диатомовой земли и фильтрат концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-50% дихлорметана в этилацетате) получали соединение **P17** и соединение **P18**, оба в виде белых твердых веществ.

Соединение **P17**. Выход: 101 г; 0,333 моль; 73% за 2 стадии. LCMS m/z 304,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.20 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6.44 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.37-3.3 (m, 2H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H), [1.48 (s) и 1.46 (s), суммарно 9H].

Соединение **P18**. Выход: 21,3 г; 52,8 ммоль; 12% за 2 стадии. LCMS m/z 404,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.49 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.02 (br d, $J = 7,7$ Гц, 1H), [3.85 (d, $J = 11,3$ Гц) и 3.75 (d, $J = 11,2$ Гц), суммарно 1H], 3.62-3.47 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 1H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.54-2.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13-1.82 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), [1.43 (s) и 1.43 (s), суммарно 9H].

Подготовительные примеры P19 и P20

трет-Бутил-(2S)-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P19) и трет-бутил-(2R)-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P20)



Ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,97 г; 18,2 ммоль) добавляли к раствору соединения **C48** (4,45 г; 15,2 ммоль) в смеси метанола (20 мл) и этилацетата (25 мл). После добавления гидроксида палладия на угле (900 мг) реакционную смесь гидрировали под давлением 80 ф/кв. дюйм (551,6 кПа) в течение 18 часов, после чего LCMS анализ показал полное превращение в соединение **P19/P20**: LCMS m/z 304,2 $[M+H]^+$. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении; остаток растворяли в этилацетате, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Разделение на составляющие энантиомеры проводили, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IB, 30 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies;

подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/[этанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле)]; скорость потока: 80 мл/минута; противодействие: 100 бар (10 МПа)). Элюирующийся первым энантиомер обозначали как соединение **P19**, а элюирующийся вторым энантиомер как **P20**. Оба выделяли в виде твердых веществ.

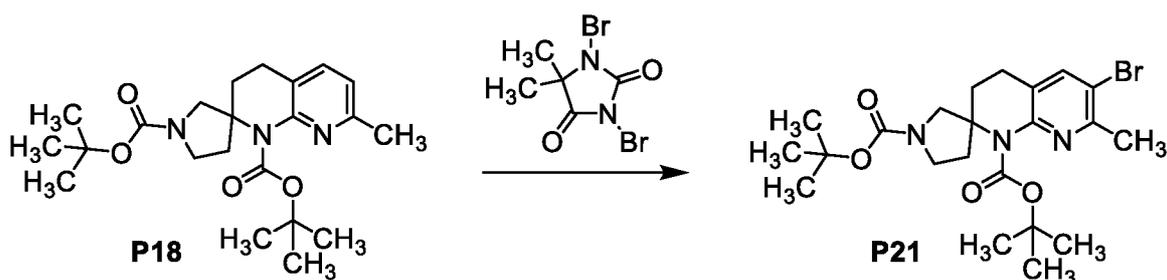
Соединение **P19**. Выход: 1,60 г; 5,27 ммоль; 35%. Время удерживания: 3,75 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak IB, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1 минуты, затем 5%-60% В в течение 8 минут; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодействие: 120 бар (12 МПа)).

Соединение **P20**. Выход: 1,50 г; 4,94 ммоль; 32%. Время удерживания: 3,96 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **P19**).

Указанные абсолютные стереохимические конфигурации устанавливали на основании превращения этой партии соединения **P19** в соединение **P23**, синтезированное в приведенном ниже *альтернативном подготовительном примере (№ 1) P23*. Абсолютную конфигурацию соединения **P23** устанавливали посредством его применения в синтезе соединения **14**, которое анализировали, применяя метод рентгеновской кристаллографии монокристалла (см. ниже).

Подготовительный пример P21

Ди-трет-бутил-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-тирролидин]-1,1'-дикарбоксилат (P21)

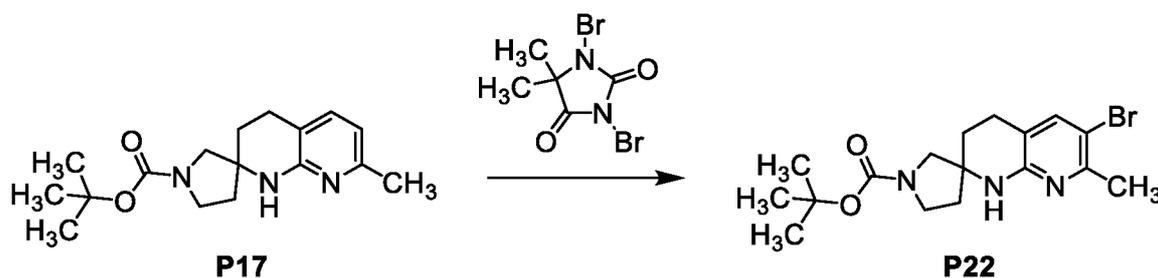


К раствору соединения **P18** (20 г; 50 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (7,09 г; 24,8 ммоль) в виде шести порций в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, после чего ее обрабатывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на

силикагеле (градиент: 0%-40% этилацетата в петролейном эфире) получали соединение **P21** в виде белого твердого вещества. Выход: 22,8 г; 47,2 ммоль; 94%. LCMS m/z 384,1 (наблюдали изотопную линию брома) $\{[M-(2\text{-метилпроп-1-ен и CO}_2)]+H\}^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.51 (br s, 1H), [3.89 (d, $J = 11,0$ Гц) и 3.73 (d, $J = 11,0$ Гц), суммарно 1H], 3.65-3.51 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), [2.87-2.56 (m) и 2.15-1.70 (m), суммарно 6H], 2.57 (s, 3H), [1.46 (s) и 1.45 (s), суммарно 18H].

Подготовительный пример P22

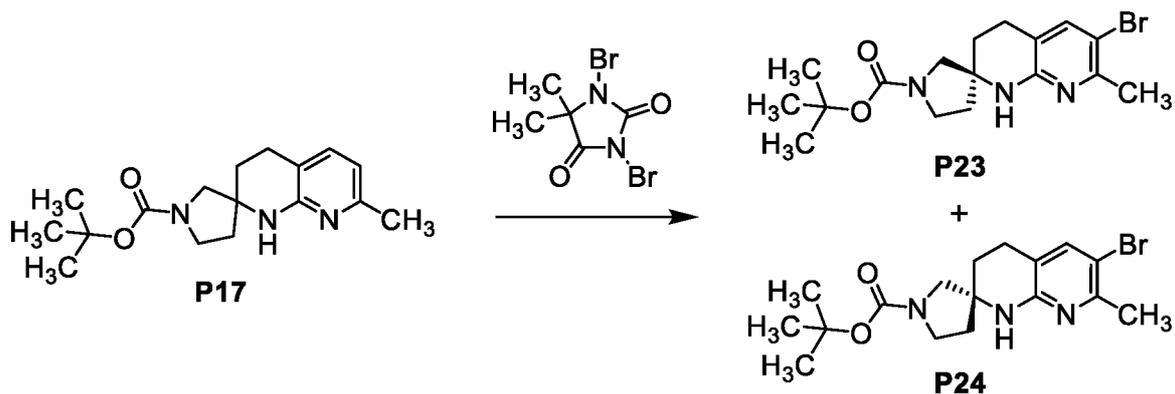
трет-Бутил-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P22)



1,3-Дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (2,47 г; 8,64 ммоль) порциями в течение 20 минут добавляли при 0°C к раствору соединения **P17** (5,25 г; 17,3 ммоль) в дихлорметане (69 мл). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 45 минут LCMS анализ показал превращение в соединение **P22**: LCMS m/z 384,3 (наблюдали изотопную линию брома) $[M+H]^+$. Через 1 час выдерживания при 0°C реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (100 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **P22** в виде твердого вещества. Выход: 6,60 г; 17,3 ммоль; количественный. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.40 (br s, 1H), 3.61-3.43 (m, 2H), 3.37-3.3 (m, 2H, предположительно; почти полностью перекрытый пиком воды), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), [1.47 (s) и 1.46 (s), суммарно 9H].

Подготовительные примеры P23 и P24

трет-Бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P23) и трет-бутил-(2R)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P24)



1,3-Дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (5,65 г; 19,8 ммоль) порциями добавляли при 0°C к раствору соединения **P17** (10,0 г; 32,9 ммоль) в дихлорметане (150 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C-5°C в течение 1 часа, после чего LCMS анализ показал, что бромирование прошло: LCMS m/z 382,3 $[M+H]^+$. Добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия (20 мл), затем воду (50 мл); полученный водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в гептане) получали рацемическую смесь соединений **P23** и **P24** в виде светло-желтой пены (11,8 г). Ее объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием соединения **P17** (7,40 г; 24,4 ммоль), получая светло-желтую пену (20,9 г; 54,6 ммоль; совокупный выход 95%), и разделяли на составляющие ее энантиомеры посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ, 50 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол/ацетонитрил, 1:1); скорость потока: 250 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым энантиомер обозначали как соединение **P23**, а элюирующийся вторым энантиомер обозначали как соединение **P24**.

Указанную абсолютную стереохимическую конфигурацию устанавливали на основании превращения этой партии соединения **P23** в соединение **P28** (см. подготовительный пример P28) и затем в соединение из примера 14; абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения **14** устанавливали посредством рентгеноструктурного анализа монокристалла (см. ниже).

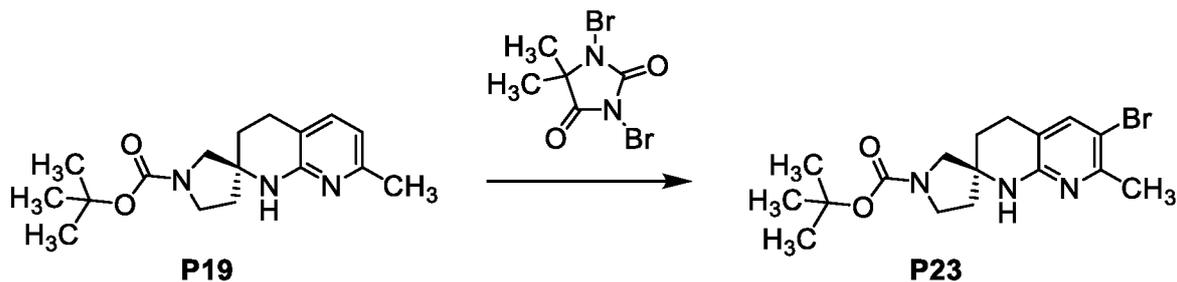
Соединение **P23**, выделенное в виде желтого масла, которое отвердевало при стоянии. Совокупный выход: 9,37 г; 24,5 ммоль; 43%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.37 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), [3.55-3.40 (m), 3.36-3.26 (m, предположительно; частично

перекрытый пиком воды) и 3.24-3.13 (m), суммарно 4H], 2.75-2.55 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), [1.40 (s) и 1.38 (s), суммарно 9H]. Время удерживания: 4,01 минуты (условия анализа: колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1 минуты, затем 5%-60% В в течение 8 минут; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Соединение **P24**. Совокупный выход: 11,8 г, где содержался этанол; скорректированная оценка: 28,4 ммоль; 50%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), характерные пики: δ 7.37 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), [1.40 (s) и 1.38 (s), суммарно 9H]. Время удерживания: 4,32 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **P23**).

Альтернативный подготовительный пример (№ 1) P23

трет-Бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P23)



1,3-Дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (625 мг; 2,19 ммоль) порциями добавляли при 0°C к раствору соединения **P19** (вещества из *подготовительных примеров P19 и P20*; 1,10 г; 3,63 ммоль) в дихлорметане (20 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа LCMS анализ показал превращение в соединение **P23**: LCMS *m/z* 384,2 (наблюдали изотопную линию брома) [M+H]⁺. Затем добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 10%-40% этилацетата в гептане), получая соединение **P23** в виде белого твердого вещества. Выход: 1,25 г; 3,27 ммоль; 90%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.33 (s, 1H), 5.15-5.01 (br s, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.43-3.25 (m, 2H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.01-1.74 (m, 4H), 1.48-1.43 (br s, 9H).

Абсолютную стереохимическую конфигурацию для этого образца соединения **P23** устанавливали, как указано, посредством сравнения с образцами из *подготовительных примеров P23 и P24*.

Время удерживания соединения **P23** из *альтернативного подготовительного примера (№ 1) P23*: 4,08 минуты.

Времена удерживания рацемической смеси соединений **P23** и **P24**: 4,07 и 4,36 минуты.

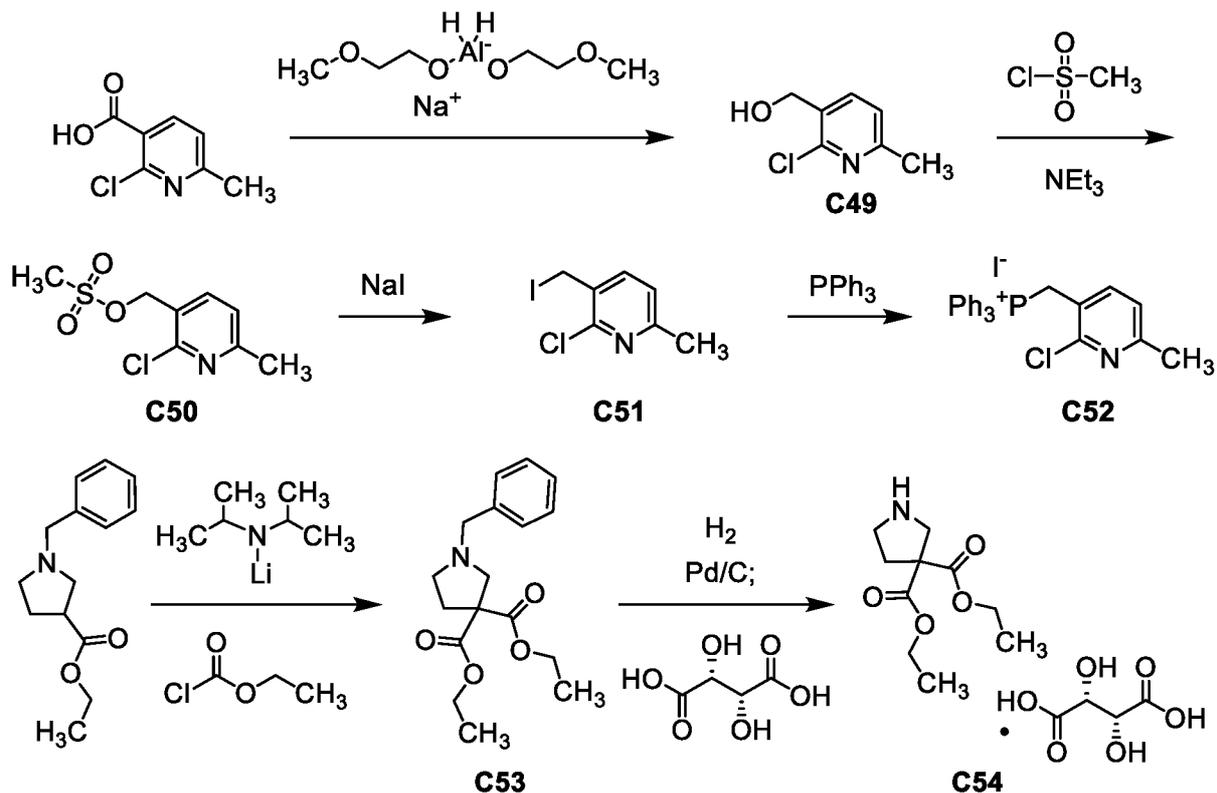
Время удерживания соединения **P23** из *подготовительных примеров P23 и P24*: 4,01 минуты.

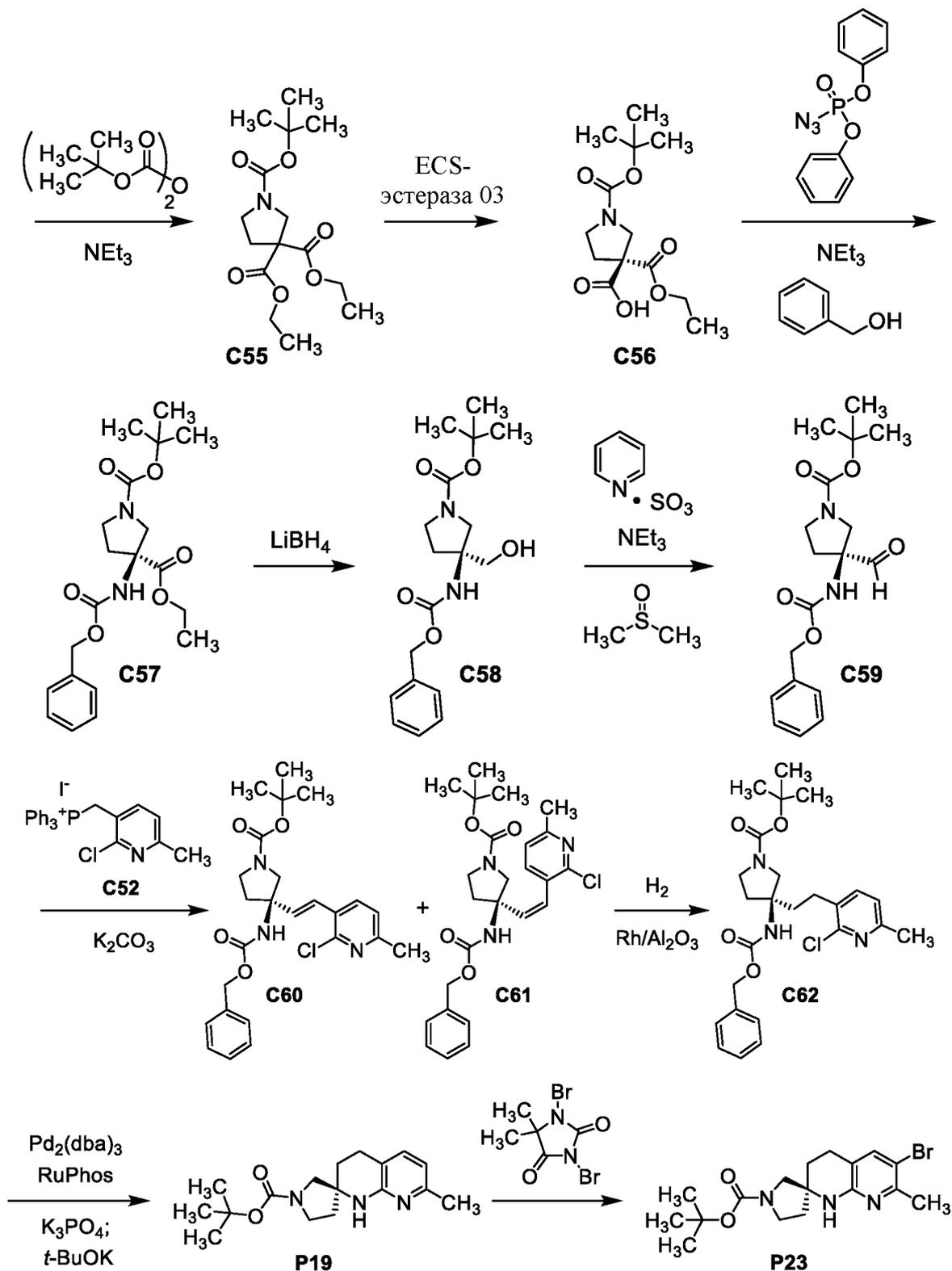
Время удерживания соединения **P24** из *подготовительных примеров P23 и P24*: 4,32 минуты.

Эти четыре анализа проводили, используя один и тот же метод анализа: колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1 минуты, затем 5%-60% В в течение 8 минут; скорость потока: 3 мл/минута.

Альтернативный подготовительный пример (№ 2) P23

трет-Бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P23)





Стадия 1. Синтез (2-хлор-6-метилтиридин-3-ил)метанола (C49)

Раствор бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия (70%-ного; 1,05 кг; 2,5 экв.) добавляли к раствору 2-хлор-6-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (250 г; 1,46 моль) в толуоле (2,5 л) при температуре от -5°C до 5°C . После перемешивания реакционной

смеси при температуре от -5°C до 5°C в течение 19 часов ее обрабатывали раствором гидроксида натрия (145,7 г; 3,642 моль; 2,50 экв.) в воде (1,25 л), поддерживая внутреннюю температуру ниже 0°C - 10°C . Затем полученную смесь нагревали до 25°C ; через 15 минут водный слой экстрагировали пропан-2-илацетатом (2 x 1,25 л). Эти два экстракта объединяли с толуольным слоем и фильтровали через силикагель (125 г). Осадок на фильтре промывали пропан-2-илацетатом (125 мл) и объединенные фильтраты концентрировали до 8 объемов при температуре 40°C - 45°C , получая соединение **C49** в виде раствора в толуоле (1,602 кг; 11,2% (по массе) соединения **C49**); основную массу этого раствора использовали на следующей стадии. Расчетный выход: 179,4 г; 1,138 моль; 78%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5.48 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4.50 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2.43 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез (2-хлор-6-метилтиридин-3-ил)метилметансульфоната (C50)

Триэтиламин (134,2 г; 1,326 моль) добавляли к раствору соединения **C49** в толуоле (с предыдущей стадии; 1,537 кг; содержащего 11,2% соединения **C49**; 172,1 г; 1,09 моль). Раствор охлаждали до температуры от -5°C до 5°C и затем обрабатывали, добавляя по каплям метансульфонилхлорид (128,5 г; 1,122 моль) и поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -5°C до 5°C . После перемешивания реакционной смеси при этой температуре в течение 2 часов еще раз добавляли триэтиламин (22,7 г; 0,224 моль), затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (25,7 г; 0,224 моль). Перемешивание продолжали при температуре от -5°C до 5°C в течение 1 часа, после чего реакционную смесь обрабатывали водой (805 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 25°C , и затем перемешивали в течение 15 минут при 25°C . Органический слой промывали водой (805 мл) и концентрировали, получая соединение **C50** в виде раствора в толуоле (861 г). Этот раствор использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-хлор-3-(иодметил)-6-метилтиридина (C51)

Иодид натрия (230 г; 1,53 моль) растворяли в ацетоне (1,13 кг) при 25°C ; к этому раствору добавляли раствор соединения **C50** в толуоле (с предыдущей стадии; 861 г; не более 1,09 моль соединения **C50**). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа добавляли раствор метабисульфита натрия (57,86 г; 0,3044 моль) в воде (1,45 л) и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Органический слой отделяли, разбавляли толуолом (417 мл) и концентрировали до 5 объемов, получая соединение **C51**

в виде раствора в толуоле (1,110 кг; 22,93% (по массе) соединения **C51**). Этот раствор использовали непосредственно на следующей стадии. Расчетный выход: 254,5 г; 0,9514 моль; 87% за 2 стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.90 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез иодида [(2-хлор-6-метилтиридин-3-ил)метил](трифенил)фосфония (C52)

Раствор соединения **C51** в толуоле (с предыдущей стадии; 1,110 кг; 22,93% (по массе) соединения **C51**; 254,5 г; 0,9514 моль) разбавляли ацетонитрилом (1,29 л) и обрабатывали трифенилфосфином (262 г; 0,999 моль). После перемешивания реакционной смеси в течение 4 часов при 25°C ее охлаждали до 10°C, перемешивали при этой температуре в течение 16 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали толуолом (255 мл) и сушили при 45°C в течение 4 часов, получая соединение **C52** в виде твердого вещества. Выход: 412,6 г; 0,7788 моль; 56% за 4 стадии. Чистота: 99,7% по HPLC. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.97-7.90 (m, 3H), 7.80-7.71 (m, 8H), 7.71-7.66 (m, 4H), 7.44 (dd, $J = 7,8$; 2,4 Гц, 1H), 7.20 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5.15 (d, $J_{\text{HP}} = 15,0$ Гц, 2H), 2.40 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез диэтил-1-бензилпирролидин-3,3-дикарбоксилата (C53)

Раствор этил-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (700 г; 3,00 моль) в тетрагидрофуране (4,20 л) по каплям в течение 5 часов добавляли к раствору диизопропиламида лития (2,0 М; 2,40 л; 4,80 моль) при температуре от -80°C до -70°C. Перемешивание продолжали при температуре от -80°C до -70°C в течение 2 часов, после чего добавляли этилхлорформиат (423,5 г; 3,90 моль) в течение 3 часов, поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне от -80°C до -70°C. После перемешивания реакционной смеси в течение 2 часов при температуре от -80°C до -70°C температуру подвели до диапазона от -50°C до -40°C и реакцию гасили путем добавления раствора уксусной кислоты (288 г; 4,80 моль) в тетрагидрофуране (1,40 л), поддерживая температуру в диапазоне от -50°C до -40°C. Полученную смесь нагревали до 15°C-25°C и распределяли между водой (3,50 л) и 2-метилтетрагидрофураном (7,0 л). После перемешивания этой смеси в течение 30 минут при 15°C-25°C водный слой экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (7,0 л) и объединенные органические слои промывали раствором уксусной кислоты (288 г; 4,80 моль) в воде (4,2 л), а затем водным раствором сульфата натрия (10%-ным; 2 x 3,50 кг). Органические слои концентрировали в вакууме до 2-3 объемов, поддерживая температуру ниже 50°C. Добавляли этанол (4,90

л; 7 объемов) и раствор еще раз концентрировали в вакууме до 2-3 объемов, поддерживая температуру ниже 50°C. Эту процедуру добавления этанола/концентрирования проводили в общей сложности три раза, используя на заключительном этапе 2,80 л этанола, затем концентрировали до 4-5 объемов. В результате получали соединение **C53** в виде раствора в этаноле (3,148 кг; 24,23% (по массе) соединения **C53**). Часть этого раствора использовали на следующей стадии. Расчетный выход: 762,8 г; 2,498 моль; 83%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.35-7.20 (m, 5H), 4.12 (q, *J* = 7,1 Гц, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2.29 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1.14 (t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

Стадия 6. Синтез диэтил-пирролидин-3,3-дикарбоксилата, L-тарtrateной соли (C54)

Этанол (720 мл; 6 объемов) добавляли к раствору соединения **C53** (120 г; 0,393 моль) в этаноле (с предыдущей стадии; приблизительно 500 мл). После добавления влажного палладия на угле (10%-ного; 12 г) реакционный сосуд вакуумировали и три раза заполняли аргоном, затем сосуд вакуумировали и три раза заполняли водородом. Далее осуществляли гидрирование под давлением 40-50 ф/кв. дюйм (275,8-344,7 кПа) и при 40°C-50°C в течение 24 часов. Полученную смесь фильтровали через диатомовую землю (50 г); осадок на фильтре промывали этанолом (240 мл; 2 объема) и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме до 2,5-3,5 объема, поддерживая температуру при 45°C или ниже. Этот раствор добавляли в течение 2 часов к раствору (при 40°C-50°C) L-винной кислоты (76,7 г; 0,511 моль) в воде (85 мл; 0,7 объема) и этаноле (465 мл). После перемешивания смеси при 40°C-50°C в течение 1 часа добавляли затравку соединения **C54** (0,4 г; см. ниже) при 45°C. Смесь охлаждали до 10°C в течение 6 часов и затем перемешивали при 10°C в течение 4 часов; после фильтрования получали осадок на фильтре, который промывали этанолом (2 объемами) и сушили при 40°C в течение 20 часов, получая соединение **C54** в виде твердого вещества. Выход: 127,4 г; 0,3487 моль; 89%. Чистота по HPLC: 99,1%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.16 (q, *J* = 7,1 Гц, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2.32 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1.18 (t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

Использованное выше вещество для затравки получали в результате другой процедуры такого же синтеза соединения **C54**, в которой твердое соединение **C54** образовывалось непосредственно по мере охлаждения.

Стадия 7. Синтез 1-трет-бутил-3,3-диэтилпирролидин-1,3,3-трикарбоксилата (C55)

Ди-*трет*-бутилдикарбонат (19,7 г; 90,3 ммоль) добавляли по каплям к смеси (при 20°C-30°C) соединения **C54** (88,12 г; 0,2412 моль) и триэтиламина (73,33 г; 0,7247 моль) в дихлорметане (881 мл; 10 объемов). После периодически проводимого HPLC анализа по каплям добавляли дополнительное количество ди-*трет*-бутилдикарбоната (19,2 г; 88,0 ммоль; и 19,3 г; 88,4 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 20°C-30°C в течение 18 часов значение pH подводили до 7, добавляя соляную кислоту (1 М; 309 г), и перемешивание продолжали в течение 15 минут. Органический слой перемешивали с водным раствором сульфата натрия (10%-ным; 485,30 г) при 20°C-30°C в течение 15 минут и затем органический слой концентрировали в вакууме до 1-2 объемов, поддерживая температуру ниже 40°C. Добавляли диметилсульфоксид (71,7 г), получая соединение **C55** в виде раствора в диметилсульфоксиде (154,2 г; 48,9% (по массе) соединения **C55**). Часть этого вещества переносили на следующую стадию. Расчетный выход: 75,4 г; 0,239 моль; 99%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4.16 (q, *J* = 7,1 Гц, 4H), 3.67 (br s, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (br t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

Стадия 8. *Синтез* (3R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(этоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (**C56**)

Фермент ECS-эстеразу 03 (*Bacillus stearothermophilus*, рекомбинантный из *Escherichia coli* (EC 3.1.1.1); 0,540 г) добавляли в фосфатный буфер (0,1 М; pH 6,92; 580 мл; 8,2 объема) при 20°C-30°C. Добавляли раствор соединения **C55** (72,2 г; 0,229 моль) в диметилсульфоксиде (с предыдущей стадии; приблизительно 148 г); для промывки исходного сосуда использовали дополнительное количество диметилсульфоксида (9 мл) и также добавляли в реакционную смесь. Начальное значение pH реакционной смеси составляло 7,08; после перемешивания при 20°C-30°C в течение 1 часа значение pH уменьшалось до 6,58. Для поддержания значения pH при 7,5 применяли автоматический pH-титратор, добавляя водный раствор гидроксида натрия (2 М; 121 мл; 0,242 моль) в течение 24 часов. Добавляли соляную кислоту (6 М; 52 мл; 0,312 моль), подводя pH до 2,39; затем добавляли этилацетат (435 мл; 6,0 объема) и смесь перемешивали в течение 30 минут при 20°C-30°C. После фильтрования через диатомовую землю (18,0 г) получали осадок на фильтре, который промывали этилацетатом (2 x 75 мл). Объединенные фильтраты перемешивали при 20°C-30°C в течение 30 минут и затем водный слой перемешивали с этилацетатом (217 мл; 3,0 объема) в течение 30 минут. Объединенные органические слои дважды промывали водой (360 мл; 5,0 объема) посредством

перемешивания в течение 30 минут. Полученный раствор концентрировали в вакууме до 1-2 объемов, поддерживая температуру ниже 40°C, затем разбавляли толуолом (360 мл); эту процедуру концентрирования/разбавления проводили в общей сложности три раза, получая соединение **C56** в виде раствора в толуоле (418,3 г; 15,67% (по массе) соединения **C56**). Расчетный выход: 65,6 г; 0,228 моль; количественный. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.99 (v br s, 1H), 4.22 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), [3.88 (br s) и 3.83 (br s), суммарно 2H], 3.51-3.38 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (br t, *J* = 7 Гц, 3H).

Стадия 9. Синтез 1-трет-бутил-3-этил-(3S)-3-{{(бензилокси)карбонил}амино}пирролидин-1,3-дикарбоксилата (C57)

Толуол (170 мл; 1,2 объема) добавляли к раствору соединения **C56** в толуоле (3,8 объема; содержащему 28,9% (по массе) соединения **C56**; 146,4 г; 0,5096 моль); раствор нагревали до 80°C-90°C. К нему медленно в течение 2 часов добавляли смесь триэтиламина (77,4 г; 0,765 моль) и дифенилфосфоразидата (140,3 г; 0,5098 моль) в толуоле (732 мл; 5 объемов). Реакционную смесь перемешивали при 80°C-90°C в течение 3 часов, после чего ее охлаждали до 50°C и в течение 2 часов по каплям обрабатывали раствором бензилового спирта (55,12 г; 0,5097 моль) в толуоле (290 мл; 2 объема). После перемешивания реакционной смеси при 100°C в течение 16 часов ее охлаждали до 15°C-25°C и распределяли между толуолом (1,46 л; 10 объемов) и водой (2,20 л; 15 объемов) с перемешиванием в течение 30 минут. Органический слой последовательно промывали водным раствором карбоната калия (10%-ным; 3x 1,46 л) и водой (2 x 750 мл). Затем концентрировали в вакууме до 1-2 объемов, поддерживая температуру ниже 50°C, и разбавляли тетрагидрофураном (1,0 л); эту процедуру концентрирования/разбавления проводили в общей сложности три раза, после чего смесь концентрировали в вакууме до 4-5 объемов, поддерживая температуру ниже 50°C. После этого получали соединение **C57** в виде раствора в тетрагидрофуране (595,8 г; 19,14% (по массе) соединения **C57**). Расчетный выход: 114 г; 0,290 моль; 57%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 5.25 (v br s, 1H), 5.10 (br s, 2H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.71-3.38 (m, 3H), 2.54-2.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27-1.16 (m, 3H).

Стадия 10. Синтез трет-бутил-(3S)-3-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (C58)

Раствор боргидрида лития в тетрагидрофуране (2 М; 511 мл; 1,02 моль) добавляли в течение 2 часов к раствору при 0°C-10°C соединения **C57** в тетрагидрофуране (835,6 г;

содержащему 19,20% (по массе) соединения **C57**; 160,4 г; 0,4087 моль). После перемешивания реакционной смеси при 0°C-10°C в течение 15 часов ее охлаждали до температуры от -5°C до 5°C и по каплям обрабатывали соляной кислотой (0,5 М; 2,08 л; 1,04 моль; 13 объемов) до pH 7. Затем смесь нагревали до 20°C-30°C, разбавляли этилацетатом (1,60 л; 10 объемов) и перемешивали в течение 10 минут, после чего органический слой концентрировали в вакууме до 2-3 объемов, поддерживая температуру при 50°C или ниже. Полученную смесь разбавляли ацетонитрилом (880 мл) и концентрировали в вакууме до 2-3 объемов, поддерживая температуру при 50°C или ниже; эту процедуру разбавления/концентрирования проводили в общей сложности три раза. Затем смесь нагревали до 40°C-50°C и перемешивали в течение 1 часа, после чего охлаждали в течение 4 часов до 15°C-25°C. По каплям в течение 2 часов добавляли воду (164 мл) при 15°C-25°C и смесь перемешивали при 15°C-25°C в течение 12 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме в течение 40 часов при температуре 50°C или ниже, получая соединение **C58** в виде твердого вещества. Выход: 123,2 г; 0,3516 моль; 86%. Чистота по HPLC: 99,8%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3.58-3.45 (m, 3H), 3.31-3.21 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Стадия 11. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[[бензилокси]карбонил]амино}-3-формилтирролидин-1-карбоксилата (C59)

Раствор соединения **C58** (125 г; 0,357 моль) и диметилсульфоксида (144,5 г; 1,849 моль) в дихлорметане (2,02 л) перемешивали в течение 2 часов при температуре от 35°C до 45°C; анализ по Карлу Фишеру показал содержание воды 0,029%. Раствор концентрировали в вакууме до 3-4 объемов при 35°C-45°C и затем разбавляли дихлорметаном (1,80 л). Результаты еще одного анализа по Карлу Фишеру показали содержание воды 0,034%. Раствор концентрировали в вакууме при 35°C-45°C до 6-7 объемов, после чего добавляли триэтиламин (112,3 г; 1,110 моль) при 20°C-30°C и реакционную смесь охлаждали до температуры от -5°C до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 15 минут. Порциями в течение 2 часов добавляли комплекс триоксида серы и пиридина (141,3 г; 0,8878 моль); затем продолжали перемешивать при температуре от -5°C до 0°C в течение 16 часов, после чего реакционную смесь нагревали до 35°C-45°C и концентрировали до 2-3 объемов. После охлаждения смеси до 20°C-30°C ее распределяли между этилацетатом (945 мл) и водой (675 мл) и водный слой

экстрагировали этилацетатом (675 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали соляной кислотой (1 М; 675 мл), водой (675 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (675 мл), затем концентрировали досуха при 30°C-40°C, получая соединение **C59** в виде масла. Выход: 118,7 г; 0,3407 моль; 95%. Чистота по HPLC: 91,2%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.59 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 5H), 5.39 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.63-3.43 (m, 3H), 2.44-2.04 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Стадия 12. Синтез трет-бутил-(3R)-3-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-[(E)-2-(2-хлор-6-метилтиридин-3-ил)этинил]пирролидин-1-карбоксилата (C60) и трет-бутил-(3R)-3-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-[(Z)-2-(2-хлор-6-метилтиридин-3-ил)этинил]пирролидин-1-карбоксилата (C61)

Смесь соединения **C59** (237,1 г; 0,6805 моль) и соединения **C52** (393,6 г; 0,7429 моль) в диметилсульфоксиде (2,40 л; 10 объемов) обрабатывали карбонатом калия (188,7 г; 1,365 моль) и нагревали при 60°C в течение 2 часов. Затем добавляли пропан-2-илацетат (1,54 л; 6,5 объема), воду (6,40 л; 27 объемов) и водный раствор сульфата натрия (10%-ный; 710 мл; 3,0 объема) и смесь перемешивали в течение 20 минут при 25°C. Органический слой три раза промывали водным раствором сульфата натрия (10%-ным; 1,30 л; 5,5 объема), каждый раз перемешивая смесь в течение 20 минут перед разделением. Затем смесь аналогичным образом промывали водным раствором бикарбоната натрия (7%-ным; 1,30 л; 5,5 объема) и концентрировали в вакууме до 1-2 объемов при температуре 50°C или ниже. Добавляли пропан-2-илацетат (1,06 л) и смесь концентрировали в вакууме до 1-2 объемов при температуре 50°C или ниже. Добавляли пропан-2-илацетат (480 мл), затем по каплям добавляли метилциклогексан (1,66 л) при 20°C-30°C. После перемешивания полученной смеси при 20°C-30°C в течение 1 часа ее охлаждали до температуры от -15°C до -5°C и перемешивали при этой температуре в течение 16 часов. Фильтрование суспензии проводили при температуре от -15°C до -5°C и осадок на фильтре промывали смесью пропан-2-илацетата и метилциклогексана (в соотношении 3:7; 710 мл) при температуре от -15°C до -5°C. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, разбавляли метилциклогексаном (20 объемов) и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 14%-25% этилацетата в метилциклогексане), получая смесь соединений **C60** и **C61** в виде масла. Это вещество по оценкам, полученным в ¹H ЯМР анализе, состояло из 3-4 изомеров/ротамеров. Выход: 268,1 г; 0,5680 моль; 83%. Чистота по HPLC: не менее 99,7%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆),

характерные пики: δ [8.00 (d, $J = 7,9$ Гц) и 7.59 (d, $J = 7,6$ Гц), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.41 (s), суммарно 1H], [7.38-7.25 (m), 7.22 (br d, $J = 7,2$ Гц) и 7.16 (d, $J = 7,7$ Гц), суммарно 6H], [6.62 (d, компонент АВ квартета, $J = 16,1$ Гц) и 6.34 (d, $J = 12,3$ Гц), суммарно 1H], [6.49 (br d, компонент АВ квартета, $J = 16,0$ Гц), 5.88 (d, $J = 12,3$ Гц) и 5.87 (d, $J = 12,3$ Гц), суммарно 1H], [5.04 (АВ квартет, $J_{AB} = 12,7$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 16,4$ Гц), 4.74 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц) и 4.70-4.62 (m), суммарно 2H], 3.83-3.68 (m, 1H), 3.32-3.16 (m, 3H), [2.43 (s) и 2.36 (s), суммарно 3H], 2.27-2.12 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), [1.40 (s), 1.39 (s), 1.37 (s) и 1.34 (s), суммарно 9H].

Стадия 13. Синтез трет-бутил-(3S)-3-[(бензилокси)карбонил]амино-3-[2-(2-хлор-6-метилтиридин-3-ил)этил]пирролидин-1-карбоксилата (С62)

Реакционный сосуд, содержащий смесь соединений **C60** и **C61** (283,0 г; 0,5996 моль) и родий на оксиде алюминия (5%-ный; 14,15 г) в метаноле (1,98 л), вакуумировали и три раза заполняли аргоном, вакуумировали и три раза заполняли водородом. Затем проводили гидрирование в течение 40 часов при 30-40 ф/кв. дюйм (275,8 кПа) и 20°C-25°C. После фильтрования реакционной смеси через диатомовую землю (424 г) осадок на фильтре промывали метанолом (5 объемов); объединенные фильтраты концентрировали в вакууме при 35°C-45°C. Полученное вещество обрабатывали толуолом (5 объемов) и концентрировали в вакууме при 50°C-60°C; эту процедуру добавления толуола/концентрирования проводили в общей сложности три раза, получая соединение **C62**. Выход: 254,4 г; 0,5367 моль; 90%. Чистота по HPLC: 97,1%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.41-7.28 (m, 6H), 6.99 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.91-4.79 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3.57-3.36 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), [2.48-2.40 (m), 2.39-2.07 (m) и 2.05-1.82 (m), суммарно 4H], 1.45 (br s, 9H).

Стадия 14. Синтез трет-бутил-(2S)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (P19)

Раствор соединения **C62** в толуоле (947,73 г; содержащего 19% (по массе) соединения **C62**; 180 г; 0,380 моль) разбавляли толуолом (1,17 л; 6,5 объема) и последовательно обрабатывали 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенилом (RuPhos; 35,44 г; 75,95 ммоль) и фосфатом калия (145,1 г; 0,6836 моль). Полученную смесь три раза продували азотом, после чего добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (34,78 г; 37,98 ммоль) и проводили три дополнительных раунда продувки азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение

24 часов при 75°C-85°C. Добавляли фосфат калия (16,2 г; 0,117 моль) и перемешивание продолжали при 75°C-85°C в течение еще 16 часов. После охлаждения реакционной смеси до 20°C-30°C добавляли *трет*-бутилат калия (76,7 г; 0,684 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 75°C-85°C. Затем ее охлаждали и распределяли между водой (2,25 л) и этилацетатом (2,25 л); после перемешивания в течение 30 минут при 20°C-30°C смесь фильтровали через диатомовую землю (180 г) и осадок на фильтре промывали этилацетатом (1,80 л). Органический слой объединенных фильтратов последовательно промывали водой (2 x 2,25 л) и водным раствором сульфата натрия (10%-ным; 2,25 л), затем три раза экстрагировали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М; 1,072 кг; 1,4 экв.). Объединенные слои лимонной кислоты промывали этилацетатом (2 x 1,07 л), затем рН подводили до 7, добавляя водный раствор гидроксида натрия (30%-ный; 596 г) при 20°C-30°C. После экстракции водного слоя этилацетатом (3 x 1,07 л), затем объединения этих трех слоев органического растворителя получали соединение **P19** в виде раствора в этилацетате (3,218 кг; 2,7% (по массе) соединения **P19**). Основную часть этого вещества переносили на следующую стадию. Расчетный выход: 86,9 г; 0,286 моль; 75%. Чистота по HPLC: 98,9%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.11 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6.41 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4.90 (br s, 1H), 3.59-3.43 (m, 2H), [3.40 (d, компонент АВ квартета, *J* = 11,1 Гц) и 3.36-3.25 (m, суммарно 2H)], 2.80-2.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 4H), [1.45 (s) и 1.44 (s), суммарно 9H].

Стадия 15. Синтез трет-бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (P23)

1,3-Дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (45,60 г; 0,1595 моль) добавляли при 0°C-5°C к раствору соединения **P19** в этилацетате (с предыдущей стадии; 2986 г; содержащего 2,7% соединения **P19**; 80,6 г; 0,266 моль). После перемешивания реакционной смеси в течение 1 часа при 0°C-5°C ее гасили, добавляя водный раствор сульфита натрия (10%-ный; 203 г) и воду (456 мл), и полученную смесь перемешивали при 10°C-20°C в течение 20 минут. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (415 мл; 5,1 объема) при перемешивании при 10°C-20°C в течение 20 минут; затем объединенные органические слои перемешивали в течение 20 минут с водным раствором сульфата натрия (10%-ным; 456 г). После концентрирования органического слоя до 1-2 объемов в вакууме при температуре ниже 50°C осуществляли разведение метанолом (480 мл; 6 объемов). Эту процедуру концентрирования/разведения проводили в общей сложности три раза и окончательный раствор концентрировали в вакууме при

температуре ниже 50°C до 5-6 объемов. Полученный раствор охлаждали до 15°C-25°C и медленно добавляли воду (415 мл) в течение 2 часов при 15°C-25°C, затем проводили перемешивание в течение 14 часов при 15°C-25°C. После фильтрования получали осадок на фильтре, который промывали смесью метанола и воды (1:1; 2 x 200 мл) и затем сушили под вакуумом при 45°C в течение 48 часов, получая соединение **P23** в виде твердого вещества. Выход: 99,50 г; 0,2603 моль; 98%. Чистота по HPLC: 99,7%. LCMS m/z 384,1 (наблюдали изотопную линию брома) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.37 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H, предположительно; частично перекрытый пиком воды), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 2H), [1.40 (s) и 1.38 (s), суммарно 9H].

Получение данных по дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD) для кристаллического соединения P23

Образец соединения P23 (полученного так, как описано выше на стадии 15 *альтернативного подготовительного примера (№ 2)*) подвергали анализу методом дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD), и было обнаружено, что оно представляет собой кристаллическое вещество.

Анализ с применением дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили, используя дифрактометр AXS D8 Endeavor от Bruker, оснащенный медным (Cu) источником излучения. Значение щели расходимости устанавливали на 15 мм в режиме непрерывного облучения. Детекцию дифрагированного излучения выполняли с помощью детектора PSD-Lynx Eye, при этом отверстие детектора для определения размера частиц (PSD) устанавливали на 4,123 градуса. Значения напряжения и силы электрического тока на рентгеновской трубке устанавливали равными 40 кВ и 40 мА, соответственно. Кроме того, в энергодисперсионном детекторе использовали никелевый фильтр. Данные собирали в гониометре Тета-Тета при длине волны Cu-излучения в диапазоне от 3,0 до 40,0 градуса 2-Тета с использованием размера шага 0,0100 градуса и продолжительности шага 1,0 секунды. Антирассеивающий экран устанавливали на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы готовили, помещая их в кремниевый низкофоновый держатель для образцов, и вращали со скоростью 15 оборотов/мин в ходе сбора данных. Данные собирали, используя программное обеспечение DIFFRAC Plus от Bruker, а для анализа применяли программное обеспечение EVA Diffract Plus. Массив данных PXRD не обрабатывали до проведения поиска пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, отобранные с величиной порога 1,

использовали для выполнения предварительного отнесения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки выполняли вручную; результат автоматизированных отнесений контролировали визуально и положения пиков корректировали относительно максимального пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Обычно, пики, которые оказались не разрешенными или соответствовали шуму, не отбирали. Типичная ошибка, связанная с положением пиков в случае PXRD, утвержденная в USP (Фармакопея США), составляет до +/- 0,2° 2-тета (USP-941).

Для кристаллической формы соединения **P23** наблюдали одну репрезентативную дифракционную картину, и она представлена на ФИГ. 3. В приведенной ниже Таблице X-P23 показан список дифракционных пиков, выраженных в терминах градуса 2 θ , и относительные интенсивности со значениями относительной интенсивности не менее 3,0% в случае PXRD для образца кристаллического соединения **P23**.

Таблица X-P23. Список пиков PXRD для кристаллической формы соединения **P23**

Угол 2-тета	Относительная интенсивность (%)
8,5	7,2
12,6	4,0
15,7	13,2
16,0	5,9
16,6	37,6
17,0	67,2
17,4	16,6
18,1	34,2
18,5	100,0
19,7	21,8
20,5	5,3
21,2	4,6
21,9	55,9
22,1	67,0
22,8	6,4
23,7	22,6
24,3	5,5

25,0	11,0
25,2	3,6
25,5	22,2
26,2	9,2
27,5	11,9
27,9	9,5
28,3	10,8
28,8	25,8
29,5	8,3
30,8	10,8
31,1	4,3
31,5	3,8
31,8	4,4
33,1	9,0
34,0	10,8
34,4	6,6
35,7	6,1
36,5	5,7
37,1	3,2
37,5	4,2
38,9	16,7
39,6	6,6

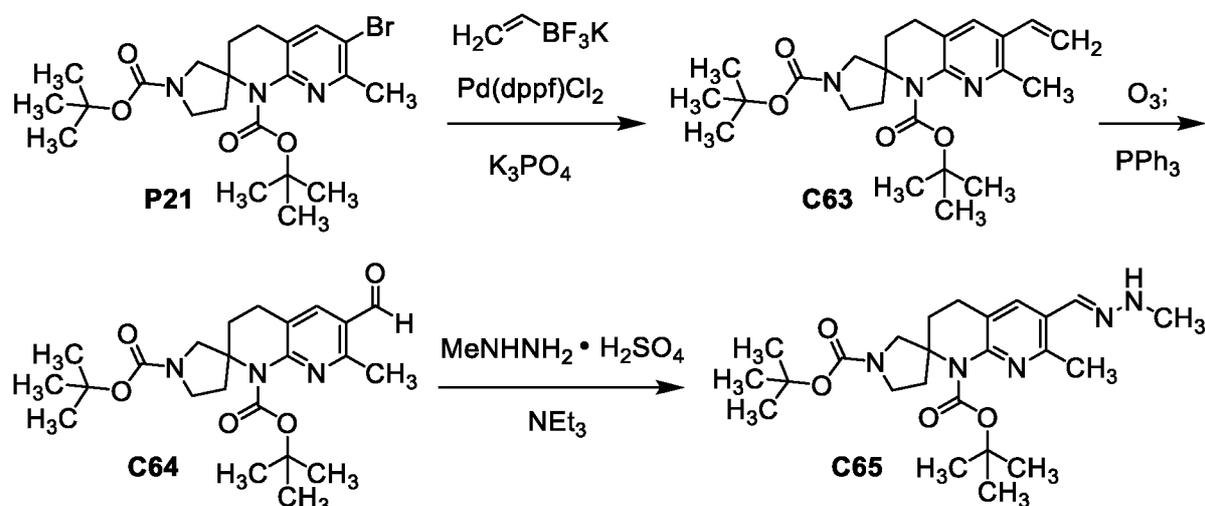
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой *трет*-бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат или его соль. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой *трет*-бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат. В каких-либо других воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата. В каких-либо других воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции

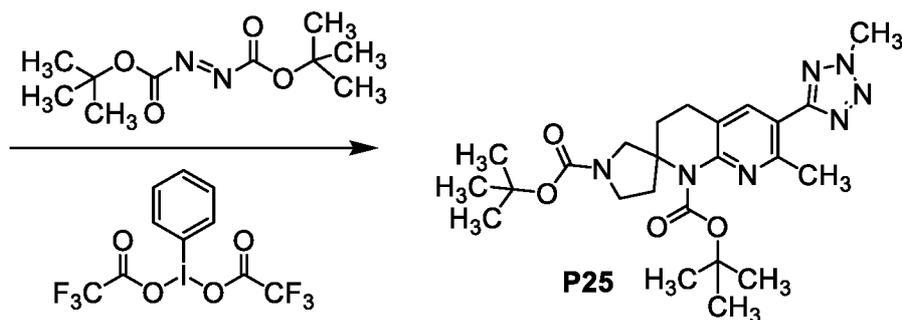
рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P23.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2*S*)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P23. В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2*S*)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P23. В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2*S*)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере четыре характерных пика (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 характерных пиков), в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P23. В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2*S*)-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую, которая показана на ФИГ. 3.

Подготовительный пример P25

Ди-*трет*-бутил-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилат (P25)





Стадия 1. Синтез ди-трет-бутил-6-этенил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилата (С63)

Смесь соединения **P21** (15,0 г; 31,1 ммоль), винилтрифторбората калия (10,4 г; 77,6 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (2,27 г; 3,10 ммоль) и фосфата калия (19,8 г; 93,3 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (500 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 часов, после чего реакцию смесь фильтровали; фильтрат выливали в воду (4 л) и экстрагировали этилацетатом (2 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После объединения остатка с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием соединения **P21** (5,00 г; 10,4 ммоль), его очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-20% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **С63** в виде белого твердого вещества. Совокупный выход: 17,1 г; 38,9 ммоль; 94%. LCMS m/z 430,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.46 (br s, 1H), 6.83 (dd, $J = 17,4$; 11,1 Гц, 1H), 5.59 (br d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 5.37-5.24 (m, 1H), [3.90 (d, $J = 11,0$ Гц) и 3.72 (d, $J = 11,0$ Гц), суммарно 1H], 3.64-3.41 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 1H), [2.86-2.64 (m), 2.62-2.39 (m) и 2.16-1.72 (m), суммарно 9H], 1.45 (s, 18H).

Стадия 2. Синтез ди-трет-бутил-6-формил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилата (С64)

Раствор соединения **С63** (17,0 г; 39,6 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до температуры -78°C и обрабатывали струей обогащенного озона кислорода с сохранением синей окраски. Еще через 5 минут реакцию смесь барботировали струей сухого азота до исчезновения синей окраски, после чего добавляли трифенилфосфин (20,7 г; 78,9 ммоль). Полученную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 часов, на этом этапе LCMS анализ показал наличие соединения **С64**: LCMS m/z 454,3 [M+Na]⁺. После концентрирования реакционной смеси в вакууме остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент:

0%-50% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C64** в виде бесцветного смолообразного вещества. Выход: 9,98 г; 23,1 ммоль; 58%.

Стадия 3. Синтез ди-трет-бутил-7-метил-6-[(2-метилгидразинилиден)метил]-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилата (C65)

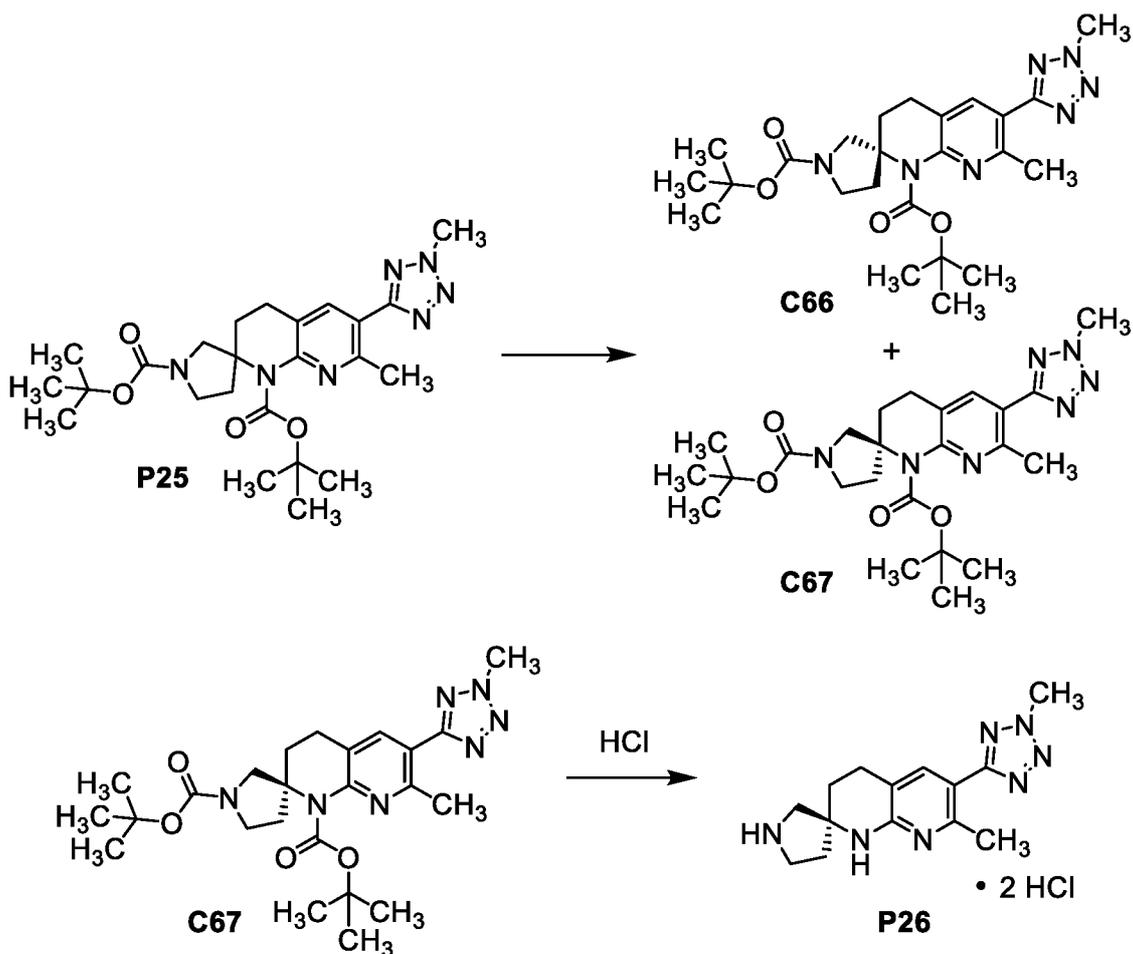
Раствор сульфата метилгидразина (3,20 г; 22,2 ммоль) и триэтиламина (7,78 мл; 55,8 ммоль) в метаноле (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 минут, после чего добавляли раствор соединения **C64** (7,98 г; 18,5 ммоль) в метаноле (20 мл). После перемешивания реакционной смеси при 25°C в течение 1 часа и сбора осадка посредством фильтрования получали соединение **C65** в виде белого твердого вещества. Выход: 7,60 г; 16,5 ммоль; 89%. LCMS m/z 460,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез ди-трет-бутил-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилата (P25)

К раствору соединения **C65** (6,70 г; 14,6 ммоль) в смеси 2,2,2-трифторэтанола (35 мл) и дихлорметана (35 мл) добавляли ди-трет-бутил-азодикарбоксилат (4,36 г; 18,9 ммоль), затем добавляли [бис(трифторацетокси)иод]бензол (33,2 г; 77,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, после чего выливали в насыщенный водный раствор сульфита натрия (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-20% этанола в дихлорметане) получали соединение **P25** в виде белого твердого вещества. Выход: 2,10 г; 4,32 ммоль; 30%. LCMS m/z 508,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.11 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), [3.93 (d, *J* = 11,3 Гц) и 3.86 (d, *J* = 11,1 Гц), суммарно 1H], 3.68-3.56 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.46-3.3 (m, 1H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), [2.69-2.58 (m) и 2.58-2.47 (m), суммарно 1H], 2.15-1.88 (m, 3H), 1.48 (br s, 18H).

Подготовительный пример P26

(2S)-7-Метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридная соль (P26)



*Стадия 1. Разделение ди-tert-бутил-(2R)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилата (**C66**) и ди-tert-бутил-(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1,1'-дикарбоксилата (**C67**)*

Разделение соединения **P25** (2,37 г; 4,88 ммоль) на составляющие его диастереомеры проводили, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21,2 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/[метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле)]; скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **C66**, а элюирующийся вторым диастереомер обозначали как соединение **C67**.

Соединение **C66** выделяли в виде твердого вещества. Выход: 1,01 г; 2,08 ммоль; 43%. Время удерживания: 2,68 минуты (условия анализа: колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение

1,0 минуты, затем 5%-60% В в течение 8,0 минуты; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Соединение **C67** выделяли в виде масла. Выход: 1,00 г; 2,06 ммоль; 42%. Время удерживания: 3,33 минуты (условия анализа идентичны таковым для соединения **C66**).

Установление абсолютной стереохимической конфигурации см. ниже.

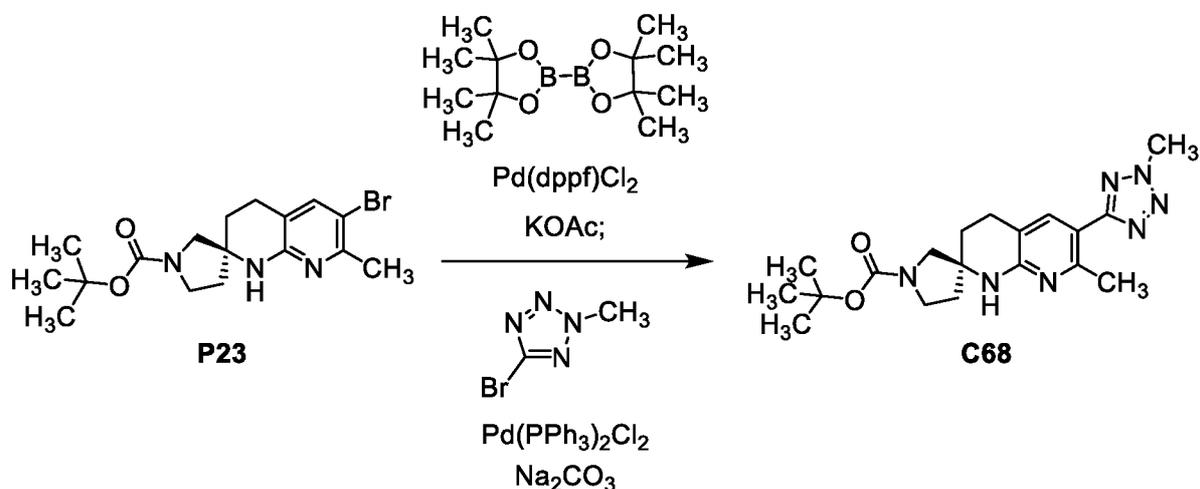
Стадия 2. Синтез (2S)-7-метил-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], дигидрохлоридной соли (P26)

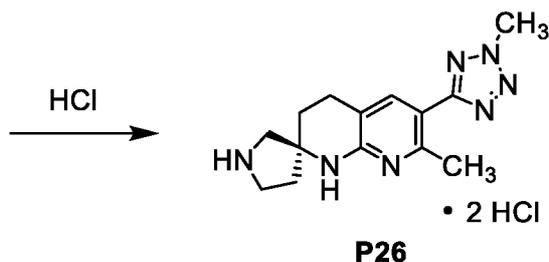
Раствор соединения **C67** (150 мг; 0,309 ммоль) в смеси дихлорметана (1,0 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (1,0 мл) обрабатывали раствором хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М; 0,309 мл; 1,24 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов LCMS анализ показал превращение в соединение **P26**: LCMS m/z 286,3 $[M+H]^+$. После концентрирования реакционной смеси в вакууме получали соединение **P26** в виде твердого вещества. Выход: 105 мг; 0,293 ммоль; 95%.

Указанную абсолютную стереохимическую конфигурацию устанавливали следующим образом. Эту партию соединения **P26** использовали для получения соединений **3** и **4**, как описано в разделе *Альтернативный синтез соединений из примеров 3 и 4*. Корреляция между этими партиями соединений **3** и **4** с такими же соединениями, полученными из предшественника с известной абсолютной стереохимической конфигурацией (см. *примеры 3 и 4*), представлена в разделе *Альтернативный синтез соединений из примеров 3 и 4*.

Альтернативный подготовительный пример P26

(2S)-7-Метил-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридная соль (P26)





Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (С68)

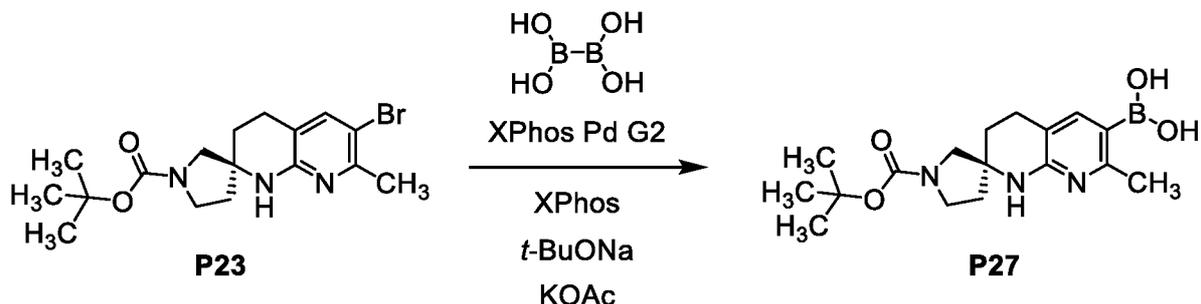
Смесь 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (299 мг; 1,18 ммоль), соединения **P23** (300 мг; 0,785 ммоль), комплекса дихлорметана и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (32,0 мг; 39,2 мкмоль) и высушенного в сушильном шкафу ацетата калия (308 мг; 3,14 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) продували, барботируя через нее азот в течение 5 минут. Затем реакционный флакон герметично закрывали и нагревали при 100°C в алюминиевом блоке в течение 2 часов, после чего его оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли 5-бром-2-метил-2H-тетразол (134 мг; 0,822 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (27,5 мг; 39,2 мкмоль) и дегазированный водный раствор карбоната натрия (2,0 М; 0,981 мл; 1,96 ммоль) и реакционную смесь еще раз продували путем барботирования азота в течение 5 минут. Затем ее перемешивали при 90°C в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через диатомовую землю. Органический слой фильтрата промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме; LCMS анализ показал наличие соединения **C68**: LCMS m/z 386,3 $[M+H]^+$. После хроматографии на силикагеле (градиент: 20%-50% этилацетата в гептане) получали соединение **C68** в виде светло-желтого масла. Выход: 280 мг; 0,726 ммоль; 92%. Эту партию соединения **C68** использовали в приведенных ниже примерах 3 и 4.

Стадия 2. Синтез (2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], дигидрохлоридной соли (P26)

Смесь соединения **C68** (185 мг; 0,480 ммоль) и раствора хлористого водорода в 2-пропаноле (1,25 М; 1,9 мл; 2,4 ммоль) нагревали до 50°C в течение 1 часа. После концентрирования реакционной смеси в вакууме получали соединение **P26** в виде твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Выход: 170 мг; 0,47 ммоль; 98%.

Подготовительный пример P27

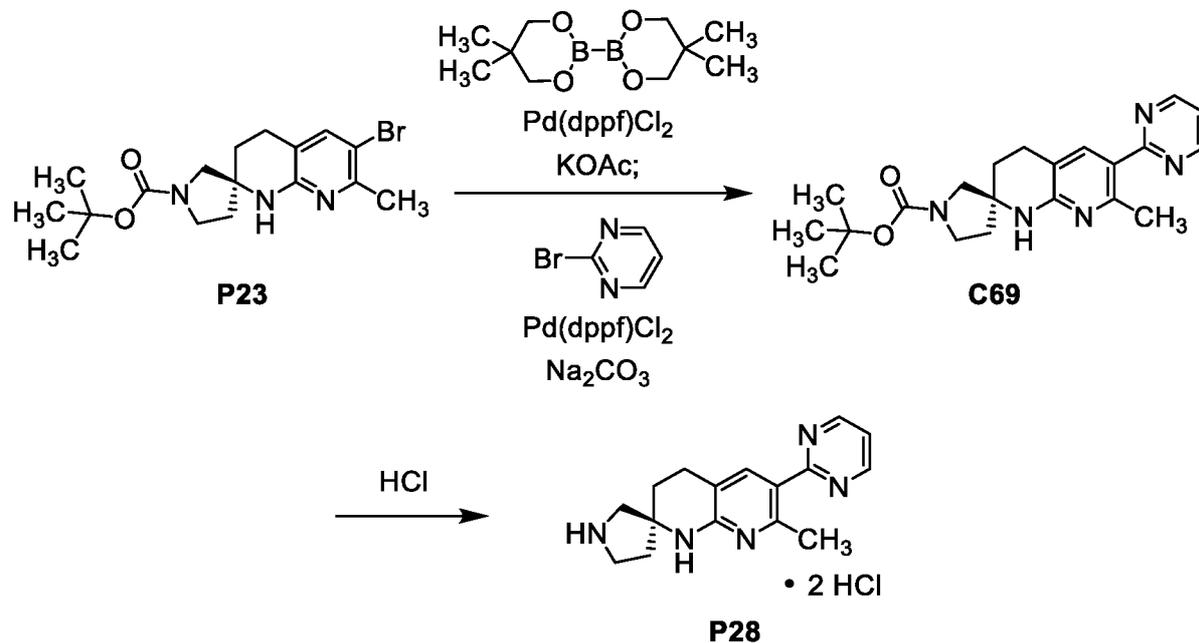
[(2S)-1'-(*трет*-Бутоксикарбонил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-6-ил]бороновая кислота (**P27**)



Реакционный сосуд, содержащий смесь соединения **P23** (19,5 г; 51,0 ммоль), ацетата калия (12,5 г; 127 ммоль), *трет*-бутилата натрия (49,0 мг; 0,510 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (предкатализатора 2-ого поколения на основе XPhos Pd (XPhos Pd G2); 401 мг; 0,510 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos; 729 мг; 1,53 ммоль), продували азотом. Затем добавляли метанол (200 мл), этан-1,2-диол (20 мл) и тетрагидроксидибор (11,4 г; 127 ммоль), после чего через реакционную смесь барботировали азот в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 50°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и затем до 0°C и значение pH подвели до 14, добавляя водный раствор гидроксида натрия (4 М; 80 мл) (осторожно: выделение газа). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтровали; фильтрат концентрировали в вакууме и дважды экстрагировали *трет*-бутил-метиловым эфиром. Затем объединенные органические слои экстрагировали водным раствором гидроксида натрия (2 М; 2 x 100 мл). Все водные слои объединяли и перемешиваемую смесь обрабатывали по каплям соляной кислотой (4 М; приблизительно 20 мл) до осаждения твердых веществ (это происходило при pH приблизительно 9). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение еще 30 минут ее четыре раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **P27** в виде светло-желтого порошка. Выход: 12,5 г; 36,0 ммоль; 71%. LCMS m/z 348,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄), характерные пики: δ 7.74 (br s, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.92-2.72 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.12-1.83 (m, 4H), [1.47 (s) и 1.46 (s), суммарно 9H].

Подготовительный пример P28

(2S)-7-Метил-6-(тиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридная соль (**P28**)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S)-7-метил-6-(тиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (**C69**)

Через смесь высушенного в сушильном шкафу ацетата калия (2,07 г; 21,1 ммоль), соединения **P23** (вещества из подготовительных примеров **P23** и **P24**; 2,02 г; 5,28 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборинана (1,79 г; 7,92 ммоль) и комплекса дихлорметана и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (216 мг; 0,264 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в течение 5 минут барботировали азот. Затем реакционную смесь нагревали в алюминиевом блоке при 105°C в течение 2 часов, после чего ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем обрабатывали 2-бромпиридином (840 мг; 5,28 ммоль), дополнительным количеством комплекса дихлорметана и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (216 мг; 0,264 ммоль) и водным раствором карбоната натрия (2,0 М; 7,93 мл; 15,9 ммоль). После этого реакционную смесь барботировали азотом, нагревали до 100°C в течение 18 часов, после чего LCMS анализ показал превращение в соединение **C69**: LCMS m/z 382,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Реакционную смесь охлаждали, проводили распределение между водным раствором хлорида аммония и этилацетатом и затем всю смесь фильтровали через набивку диатомовой земли. Фильтровальную набивку промывали как водой, так и этилацетатом и водный слой объединенного фильтрата экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). После объединения всех органических слоев их последовательно промывали водой (100 мл) и

насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток (2,9 г) растворяли в этилацетате (10 мл) и обрабатывали тиолом SiliaMetS[®] (SiliCycle, R51030B; 2 г); полученную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 10 минут и затем охлаждали до комнатной температуры. После фильтрования через набивку диатомовой земли получали фильтрат, который концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **C69** в виде коричневого смолообразного вещества (2 г). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

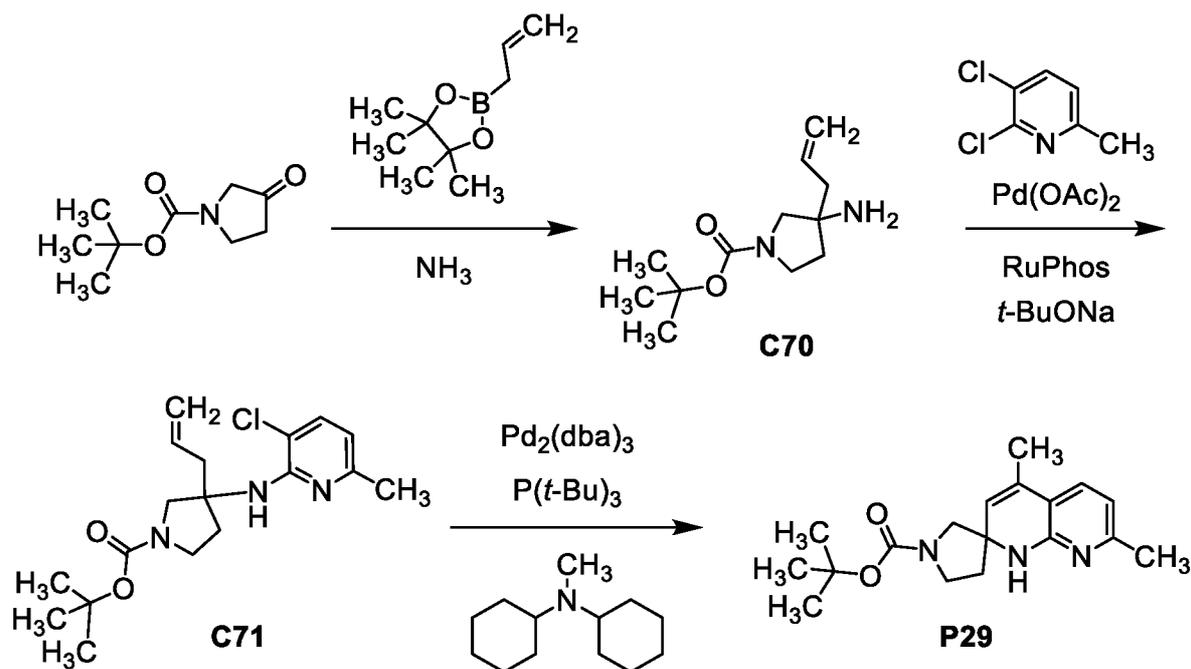
Стадия 2. Синтез (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], дигидрохлоридной соли (P28)

Готовили раствор хлористого водорода путем медленного добавления ацетилхлорида (1,50 мл; 21,1 ммоль) к 2-пропанолу (4 мл). В отдельной колбе растворяли соединение **C69** (с предыдущей стадии; 2 г; не более 5,28 ммоль) в смеси пропан-2-илацетата (15 мл) и 2-пропанола (15 мл); для этого требовалось нагревание при 50°C. После получения раствора к нему медленно добавляли раствор хлористого водорода и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Затем ее оставляли медленно охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании; перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученное твердое вещество собирали с использованием вакуумной фильтрации в атмосфере азота, получая соединение **P28** в виде гигроскопичного твердого вещества. Выход: 750 мг; 2,12 ммоль; 40% за 2 стадии. LCMS m/z 282,3 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.91 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.46 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 2H).

Указанную абсолютную стереохимическую конфигурацию устанавливали на основании превращения соединения **P28** этой партии в соединение из примера 14; абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения **14** устанавливали с использованием рентгеноструктурного анализа монокристаллов (см. приведенный ниже пример 14).

Подготовительный пример P29

трет-Бутил-4,7-диметил-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P29)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-амино-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C70)

Смесь трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (500 мг; 2,70 ммоль) и раствора аммиака в метаноле (7 М; 3,9 мл; 27 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к ней по каплям добавляли раствор 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (907 мг; 5,40 ммоль) в метаноле и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане), получая соединение **C70**. Выход: 200 мг; 0,884 ммоль; 33%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5.91-5.76 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.15 (br d, *J* = 11 Гц, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.32-3.08 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-[(3-хлор-6-метилпиридин-2-ил)амино]-3-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C71)

Флакон, содержащий смесь 2,3-дихлор-6-метилпиридина (100 мг; 0,617 ммоль), соединения **C70** (168 мг; 0,742 ммоль), ацетата палладия(II) (6,93 мг; 30,9 мкмоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos; 28,8 мг; 61,7 мкмоль) и трет-бутилата натрия (119 мг; 1,24 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) барботировали азотом, герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение ночи. LCMS анализ показал превращение в соединение **C71**: LCMS *m/z* 352,3 (наблюдали изотопную линию хлора) [M+H]⁺, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и

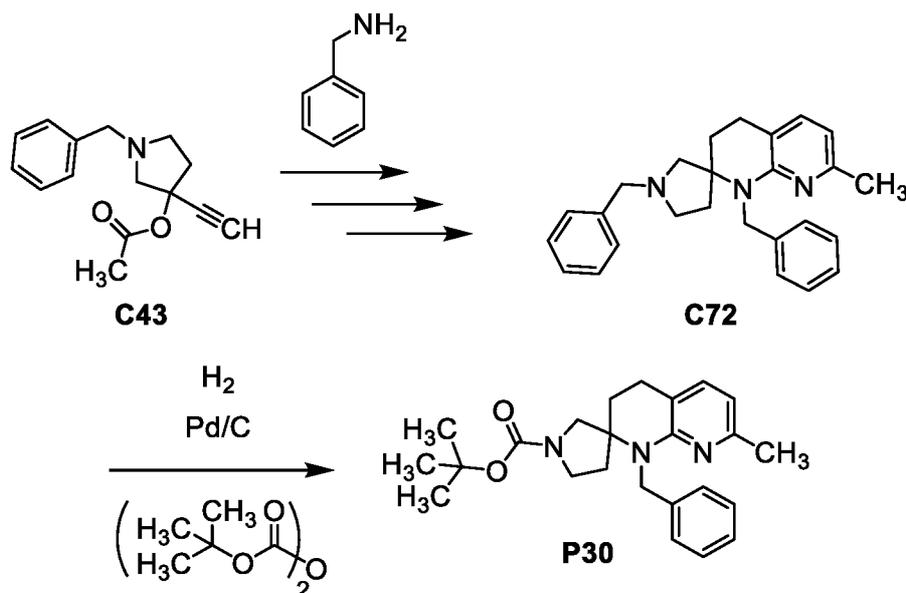
распределяли между водой и дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-50% этилацетата в гептане), получая соединение **C71** в виде масла, которое отвердевало при стоянии. Выход: 121 мг; 0,344 ммоль; 56%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.29 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6.42-6.34 (m, 1H), 5.82-5.68 (m, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), [3.62 (d, компонент АВ квартета, $J = 11,6$ Гц), 3.56 (d, компонент АВ квартета, $J = 11,4$ Гц) и 3.54-3.36 (m), суммарно 3H], 2.95-2.83 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.45-2.28 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.50-1.41 (br s, 9H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-4,7-диметил-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (P29)

Смесь соединения **C71** (40 мг; 0,11 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (5,20 мг; 5,68 мкмоль), *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамина (111 мг; 0,568 ммоль) и три-*трет*-бутилфосфина (1,15 мг; 5,68 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл) дегазировали и затем нагревали при 80°C в течение 2 часов. Температуру повышали до 120°C и реакцию поддерживали при этой температуре в течение 3 суток. LCMS анализ показал превращение в соединение **P29**: LCMS m/z 316,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее распределяли между этилацетатом и водой и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в гептане) получали соединение **P29**. Выход: 30 мг; 95 мкмоль; 86%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), характерные пики: δ 7.13 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.40 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5.27 (br s, 1H), 5.06-4.99 (br s, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), [1.96 (s) и 1.96 (s), суммарно 3H], [1.46 (s) и 1.44 (s), суммарно 9H].

Подготовительный пример P30

трет-Бутил-1-бензил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (P30)



Стадия 1. Синтез 1,1'-добензил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (C72)

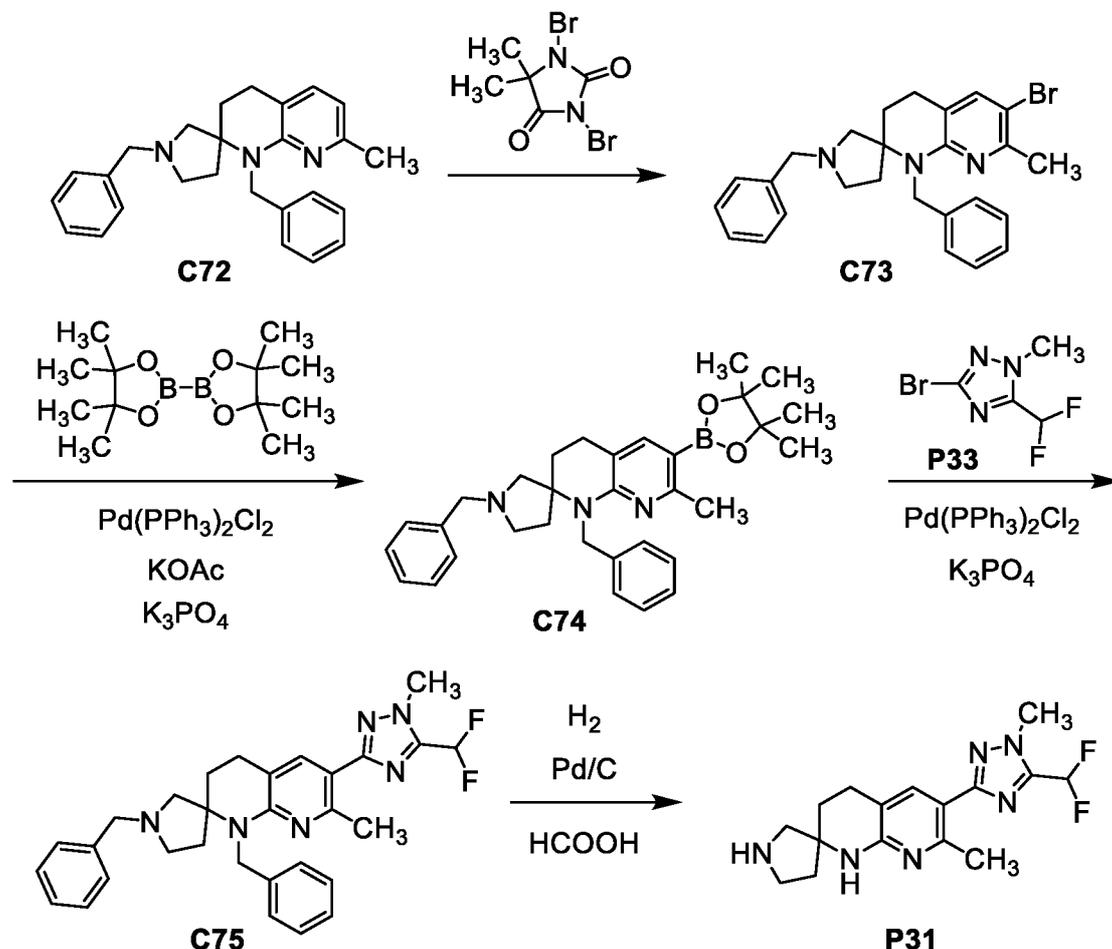
Превращение соединения **C43** в соединение **C72** проводили с использованием способа, описанного для синтеза соединения **C47** из соединения **C43** в *подготовительных примерах P17 и P18*, применяя 1-фенилметанамин вместо 1-(4-метоксифенил)метанамина. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане) получали соединение **C72**. Выход на стадии циклизации при получении соединения **C72**: 580 мг; 1,51 ммоль; 69%.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-1-бензил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (P30)

Смесь соединения **C72** (550 мг; 1,43 ммоль), палладия на угле (50 мг; 0,143 ммоль) и ди-*трет*-бутил-дикарбоната (376 мг; 1,72 ммоль) в метаноле (20 мл) гидрировали в течение ночи при 75 ф/кв. дюйм (517,1 кПа). Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в гептане) получали соединение **P30** в виде белого полутвердого вещества. Выход: 482 мг; 1,22 ммоль; 85%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.29-7.07 (m, 6H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 6.39 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5.15-4.99 (m, 1H), 4.97-4.78 (m, 1H), 3.58-3.19 (m, 4H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), [1.45 (s) и 1.43 (s), суммарно 9H].

Подготовительный пример P31

6-[5-(Дифторметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1Н-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин] (P31)



Стадия 1. Синтез 1,1'-дибензил-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1Н-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (C73)

1,3-Дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (532 мг; 1,86 ммоль) порциями добавляли при 0°C к раствору соединения **C72** (1,19 г; 3,10 ммоль) в дихлорметане (16 мл). Через 1 час LCMS анализ показал превращение в соединение **C73**: LCMS m/z 462,2 (наблюдали изотопную линию брома) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), последовательно промывали насыщенным водным раствором сульфита натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-50% этилацетата в гептане) получали соединение **C73** в виде масла. Выход: 980 мг; 2,12 ммоль; 68%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.32-7.12 (m, 11H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 5.03 (AB кваттет, $J_{\text{AB}} = 16,3$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 26,6$

Гц, 2H), 3.54 (AB кватрет, $J_{AB} = 13,1$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 41,8$ Гц, 2H), 2.93 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2.88 (ddd, $J = 8,5; 8,5; 3,4$ Гц, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2.12 (ddd, $J = 13,4; 8,3; 8,3$ Гц, 1H), 1.99 (ddd, $J = 13,7; 8,8; 5,2$ Гц, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.81 (ddd, $J = 13,4; 7,3; 3,5$ Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез 1,1'-дибензил-7-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (С74)

В реакционный флакон загружали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (148 мг; 0,583 ммоль), соединение **С73** (180 мг; 0,389 ммоль), комплекс дихлорметана и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (31,8 мг; 38,9 мкмоль) и высушенный в сушильном шкафу ацетат калия (153 мг; 1,56 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Через реакционную смесь барботировали азот в течение 5 минут, после чего флакон герметично закрывали и нагревали при 100°C в алюминиевом блоке в течение 2 часов. LCMS анализ показал наличие соединения **С74**: LCMS m/z 510,4 $[M+H]^+$. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее разбавляли этилацетатом и фильтровали через набивку с диатомовой землей. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая соединение **С74**, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3. Синтез 1,1'-дибензил-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (С75)

Дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (5,24 мг; 7,46 мкмоль), водный раствор фосфата калия (2,0 М; 0,466 мл; 0,932 ммоль) и 3-бром-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол (соединение **Р33**; 79,1 мг; 0,373 ммоль) добавляли к раствору соединения **С74** (с предыдущей стадии; не более 0,389 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После продувки реакционной смеси азотом реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 70°C в алюминиевом блоке в течение 1 часа. Затем температуру повышали до 100°C и нагревание продолжали в течение ночи. Еще раз добавляли 3-бром-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол (соединение **Р33**; 79,1 мг; 0,373 ммоль) и проводили нагревание в течение еще 6 часов, после чего реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в гептане) получали соединение **С75**. Выход: 105 мг; 0,204 ммоль; 52% за 2

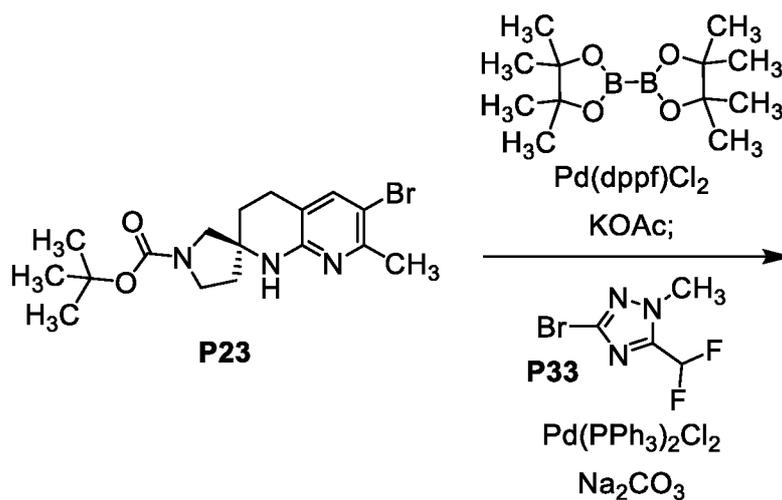
стадии. LCMS m/z 515,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.69 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 9H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.85 (t, $J_{HF} = 52,6$ Гц, 1H), 5.14 (AB кватер, $J_{AB} = 16,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 17,6$ Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.54 (AB кватер, $J_{AB} = 13,0$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 38,8$ Гц, 2H), 2.97 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2.15 (ddd, $J = 13,5; 8,3; 8,2$ Гц, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J = 13,4; 7,3; 3,4$ Гц, 1H).

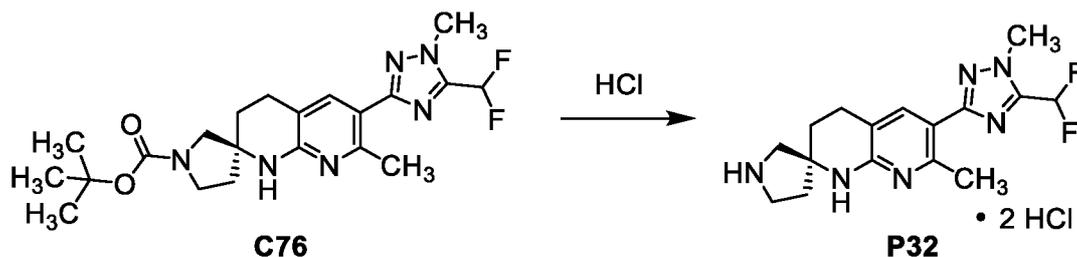
Стадия 4. Синтез 6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (P31)

Палладий на угле (10%-ный, увлажненный водой; 20 мг) добавляли к раствору соединения **C75** (105 мг; 0,204 ммоль) в метаноле (5 мл), содержащем каплю муравьиной кислоты, и полученную смесь гидрировали в течение ночи при комнатной температуре и 70 ф/кв. дюйм (482,6 кПа). После проведения фильтрования фильтрат концентрировали в вакууме, получая соединение **P31** в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 63 мг; 0,19 ммоль; 93%. LCMS m/z 335,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.20 (s, 1H), 6.86 (t, $J_{HF} = 52,4$ Гц, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.78-3.51 (m, 3H), 3.41 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H).

Подготовительный пример P32

(2S)-6-[5-(Дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридная соль (P32)





Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S)-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (C76)

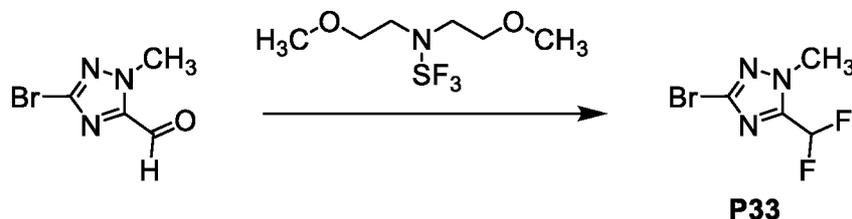
Чтобы получить соединение **C76**, использовали соединение **P23** (220 мг; 0,575 ммоль) и 3-бром-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол (соединение **P33**; 128 мг; 0,604 ммоль), применяя способ, описанный для синтеза соединения **C68** из соединения **P23** в альтернативном подготовительном примере **P26**. После хроматографии на силикагеле (градиент: 20%-50% этилацетата в гептане) получали соединение **C76** в виде белого твердого вещества. Выход: 110 мг; 0,253 ммоль; 44%. LCMS m/z 435,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез (2S)-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], дигидрохлоридной соли (P32)

Смесь соединения **C76** (110 мг; 0,253 ммоль) в растворе хлористого водорода в 2-пропанол (1,25 M; 1,0 мл; 1,2 ммоль) нагревали при 50°C в течение 1 часа. LCMS анализ показал образование соединения **P32**: LCMS m/z 335,3 $[M+H]^+$. После концентрирования в вакууме получали соединение **P32** в виде твердого вещества. Выход: 74 мг; 0,182 ммоль; 72%.

Подготовительный пример P33

3-Бром-5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол (P33)

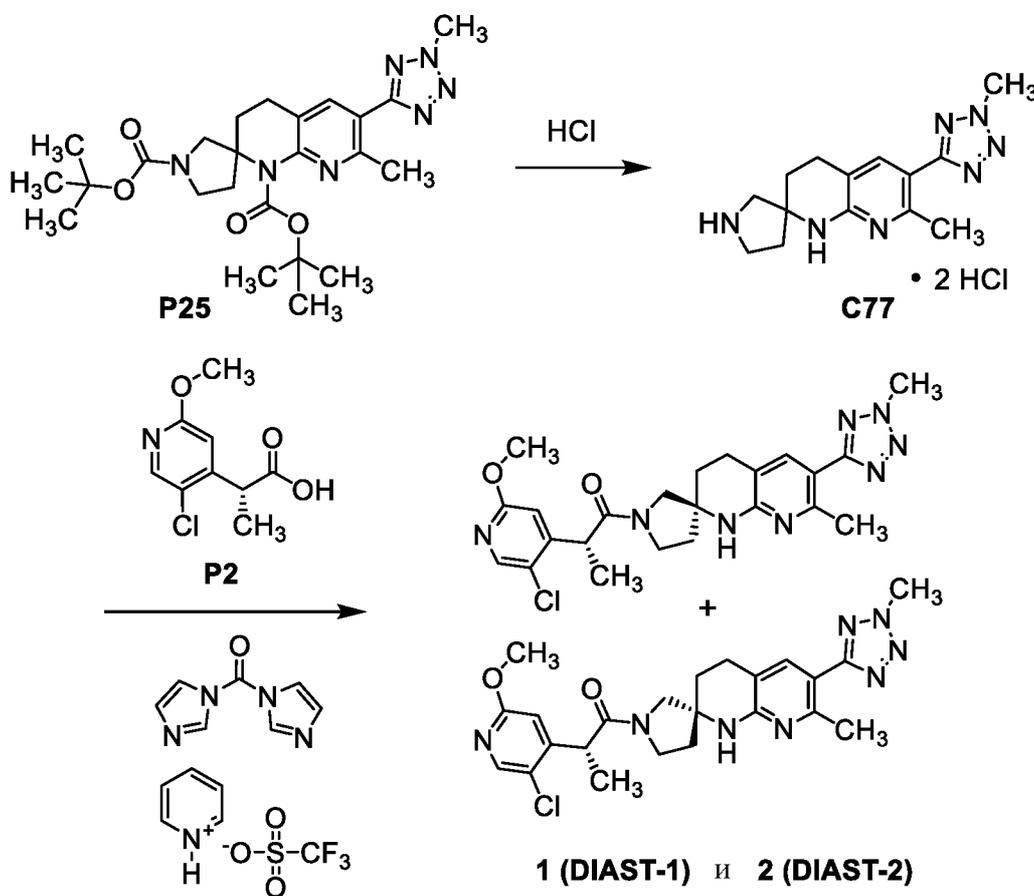


В смесь 3-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегида (24,2 г; 127 ммоль) в дихлорметане (400 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторид [бис(2-метоксиэтил)амино]серы (47,0 мл; 255 ммоль); реакционную смесь оставляли нагреваться до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 16 часов. После добавления по каплям водного раствора бикарбоната натрия полученную смесь экстрагировали

дихлорметаном (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 50%-70% дихлорметана в петролейном эфире) получали 3-бром-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол (соединение **P33**) в виде светло-желтого масла (17,7 г). Это вещество объединяли с продуктом аналогичной реакции, проведенной с использованием 3-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбальдегида (12,0 г; 63,2 ммоль); после концентрирования при пониженном давлении получали соединение **P33** в виде белого твердого вещества. Совокупный выход: 25,2 г; 119 ммоль; 63%. LCMS *m/z* 212 (наблюдали изотопную линию брома) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7.06 (t, J_{HF} = 52,2 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H).

Примеры 1 и 2

(2*R*)-2-(5-Хлор-2-метоксиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAST-1* (**1**), и (2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAST-2* (**2**)



Стадия 1. Синтез 7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], дигидрохлоридной соли (С77)

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4,0 М; 0,587 мл; 2,35 ммоль) добавляли к раствору соединения **P25** (285 мг; 0,587 ммоль) в смеси дихлорметана (1 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (1 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов LCMS анализ показал наличие соединения **С77**: LCMS m/z 286,3 $[M+H]^+$. После удаления летучих веществ в вакууме получали соединение **С77** в виде белого твердого вещества. Выход: 210 мг; 0,586 ммоль; количественный.

Стадия 2. Синтез (2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, DIAST-1, (1) и (2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, DIAST-2 (2)

К раствору соединения **P2** (65,7 мг; 0,305 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли трифторметансульфонат пиридиния (140 мг; 0,611 ммоль) и смесь перемешивали, пока она не образовывался раствор. Добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (49,4 мг; 0,305 ммоль) в виде одной порции и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, после чего добавляли раствор соединения **С77** (104 мг; 0,290 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 часов ее разбавляли водным раствором хлорида аммония и полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 20%-100% этилацетата в гептане) получали смесь соединений **1** и **2** в виде белого твердого вещества (105 мг), LCMS m/z 483,3 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. Разделение диастереомеров проводили с использованием сверхкритической флюидной хроматографии (колонок: Chiralpak IB, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(0,2%-ный гидроксид аммония в метаноле); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)); элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **1** ((2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1), а элюирующийся

вторым диастереомер как соединение **2** ((2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2).

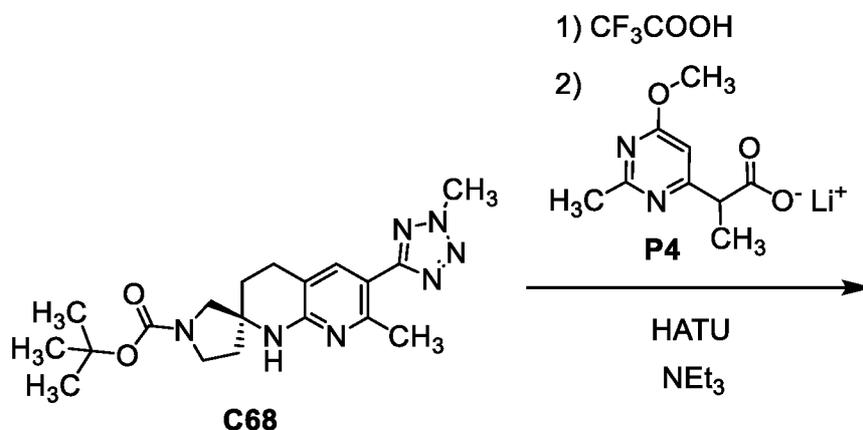
Соединение **1**. Выход: 7,2 мг; 15 мкмоль; 5%. LCMS m/z 483,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ [8.15 (s) и 8.14 (s), суммарно 1H], [7.87 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], [6.81 (s) и 6.75 (s), суммарно 1H], [4.39 (s) и 4.39 (s), суммарно 3H], [4.31 (q, $J = 6,8$ Гц) и 4.22 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], 3.90 (s, 3H), [3.9-3.81 (m) и 3.76-3.52 (m), суммарно 3H], [3.48 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.35 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 1H], [2.93-2.72 (m) и 2.6-2.46 (m), суммарно 2H], [2.60 (s) и 2.58 (s), суммарно 3H], 2.16-1.84 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 1H), [1.43 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.42 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 2,32 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak IB, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:2 двуокись углерода/(0,2%-ный гидроксид аммония в метаноле); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

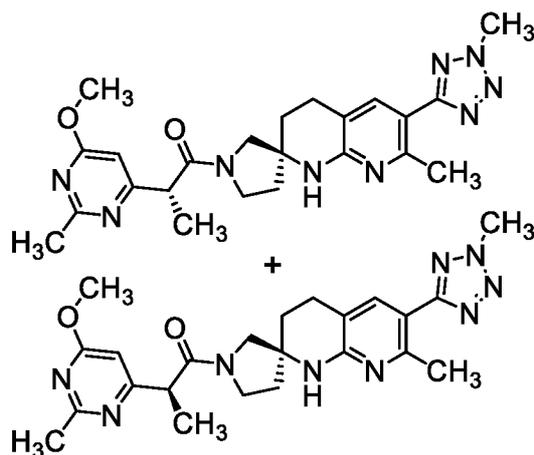
Соединение **2**. Выход: 7,9 мг; 16 мкмоль; 6%. LCMS m/z 483,2 [M+H]⁺. Время удерживания: 2,53 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **1**).

Примеры 3 и 4

2-(6-Метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1

(**3**), и 2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2 (**4**)





3 (DIAS-1) и 4 (DIAS-2)

К раствору соединения **C68** (280 мг; 0,726 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее концентрировали в вакууме и дважды упаривали с этилацетатом, получая соединение с удаленной защитной группой в виде темно-коричневого масла (200 мг), LCMS m/z 286,3 $[M+H]^+$. Часть этого масла (35 мг) и соединение **P4** (24,9 мг; 0,123 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), обрабатывали гексафторфосфатом *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (НАТУ; 70,0 мг; 0,184 ммоль) и триэтиламино (51,3 мкл; 0,368 ммоль), затем *N,N*-диметилформамидом (2 каплями) для повышения растворимости. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи ее разбавляли дихлорметаном, последовательно промывали водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Разделение на составляющие ее диастереомеры проводили, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(0,5%-ный гидроксид аммония в метаноле); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)); элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **3** (2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAS-1), а элюирующийся вторым диастереомер как соединение **4** (2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAS-2).

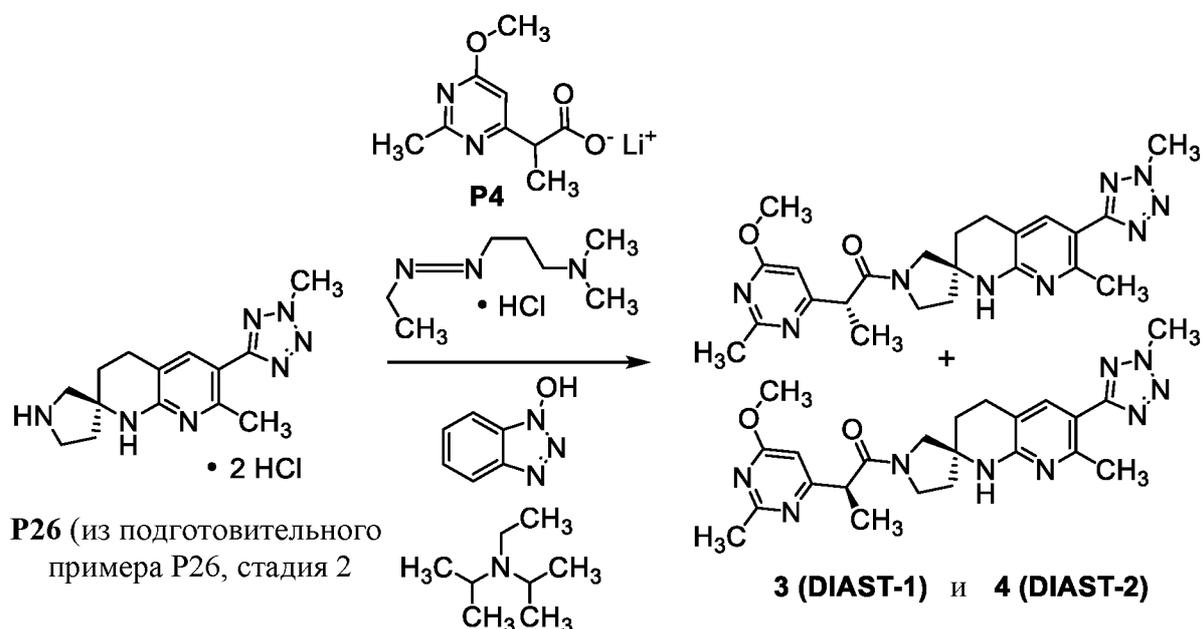
Соединение **3**. Выход: 3,1 мг; 6,7 мкмоль; 5%. LCMS m/z 464,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ [7.86 (s) и 7.85 (s), суммарно 1H], [6.65 (s) и 6.61 (s), суммарно

1H], [4.39 (s) и 4.39 (s), суммарно 3H], [4.05 (q, $J = 7,0$ Гц), 4.01-3.89 (m), 3.88-3.55 (m), 3.59 (s) и 3.53 (s), суммарно 5H], [3.98 (s) и 3.96 (s), суммарно 3H], 2.95-2.75 (m, 2H), [2.60 (s), 2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 6H], 2.19-1.71 (m, 4H), [1.46 (d, $J = 7,1$ Гц) и 1.44 (d, $J = 7,1$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 2,47 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 65:35 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,5% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Соединение **4**. Выход: 3,6 мг; 7,8 мкмоль; 6%. LCMS m/z 486,3 $[M+Na^+]$. Время удерживания: 2,92 минуты (условия анализа идентичны использованному для соединения **3**).

Альтернативный синтез соединений из примеров **3** и **4**

2-(6-Метокси-2-метилтиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAST-1* (**3**), и 2-(6-метокси-2-метилтиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAST-2* (**4**)



Раствор соединения **P26** (вещества из подготовительного примера P26; 105 мг; 0,293 ммоль), соединения **P4** (69,0 мг; 0,352 ммоль), гидрохлорида 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (EDCI; 169 мг; 0,882 ммоль), 1H-бензотриазол-1-ола (119 мг; 0,881 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,255 мл; 1,46 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x

30 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане) проводили разделение этих двух диастереомеров, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ, 30 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 95:5 двуокись углерода/(2-пропанол, содержащий 0,2% пропан-2-амин)); скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 100 бар (10 МПа). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **3** (2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1), а элюирующийся вторым диастереомер как соединение **4** (2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2).

Соединение **3**. Выход: 30 мг; 65 мкмоль; 22%. LCMS m/z 464,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ [7.86 (s) и 7.84 (s), суммарно 1H], [6.65 (s) и 6.61 (s), суммарно 1H], [4.39 (s) и 4.39 (s), суммарно 3H], [4.04 (q, $J = 7,0$ Гц), 4.00-3.89 (m), 3.88-3.60 (m), 3.59 (s) и 3.53 (s), суммарно 5H], [3.97 (s) и 3.96 (s), суммарно 3H], [2.94-2.74 (m) и 2.67-2.59 (m), суммарно 2H], [2.60 (s), 2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 6H], [2.16-2.06 (m) и 2.06-1.71 (m), суммарно 4H], [1.46 (d, $J = 7,1$ Гц) и 1.44 (d, $J = 7,1$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 4,92 минуты (условия анализа: колонка: Chiralcel OJ, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол, содержащий 0,2% пропан-2-амин; градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5%-60% В в течение 8,00 минуты; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Соединение **4**. Выход: 30 мг; 65 мкмоль; 22%. LCMS m/z 464,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7.85 (s, 1H), [6.62 (s) и 6.59 (s), суммарно 1H], [4.40 (s) и 4.39 (s), суммарно 3H], [4.04 (q, $J = 7,1$ Гц), 3.98-3.85 (m), 3.77-3.60 (m), 3.58 (d, компонент АВ квартета, $J = 10,6$ Гц) и 3.55-3.48 (m), суммарно 5H], [3.96 (s) и 3.91 (s), суммарно 3H], 2.92-2.76 (m, 2H), [2.59 (s), 2.57 (s), 2.56 (s) и 2.37 (s), суммарно 6H], [2.21-2.09 (m), 2.08-2.01 (m) и 2.01-1.78 (m), суммарно 4H], [1.47 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.42 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 5,05 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **3**).

Соотнесение этих двух диастереомеров как соединений **3** и **4** проводили на основании сходства спектров ^1H ЯМР для этого элюирующегося первым энантиомера (соединения **3**) с образцом соединения **3** из приведенных выше *примеров 3 и 4*. Дальнейшее подтверждение получали путем сравнения времени удерживания при проведении хроматографии для соединения **3** этой партии с продуктами из приведенных выше *примеров 3 и 4*.

Время удерживания соединения **3** из раздела *Альтернативный синтез соединений из примеров 3 и 4*: 2,28 минуты.

Время удерживания соединения **3** из *примеров 3 и 4*: 2,46 минуты.

Время удерживания соединения **4** из *примеров 3 и 4*: 2,91 минуты.

Эти анализы проводили, используя один и тот же метод анализа: колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 65:35 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,5% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

Биологическая активность (константа ингибирования (K_i)) соединений из соответствующих примеров в случае этих двух экспериментов также согласовывалась с заданными отнесениями (данные для отдельных партий суммированы в Таблице 2):

соединение примера 3 из *примеров 3 и 4*: 0,36 нМ;

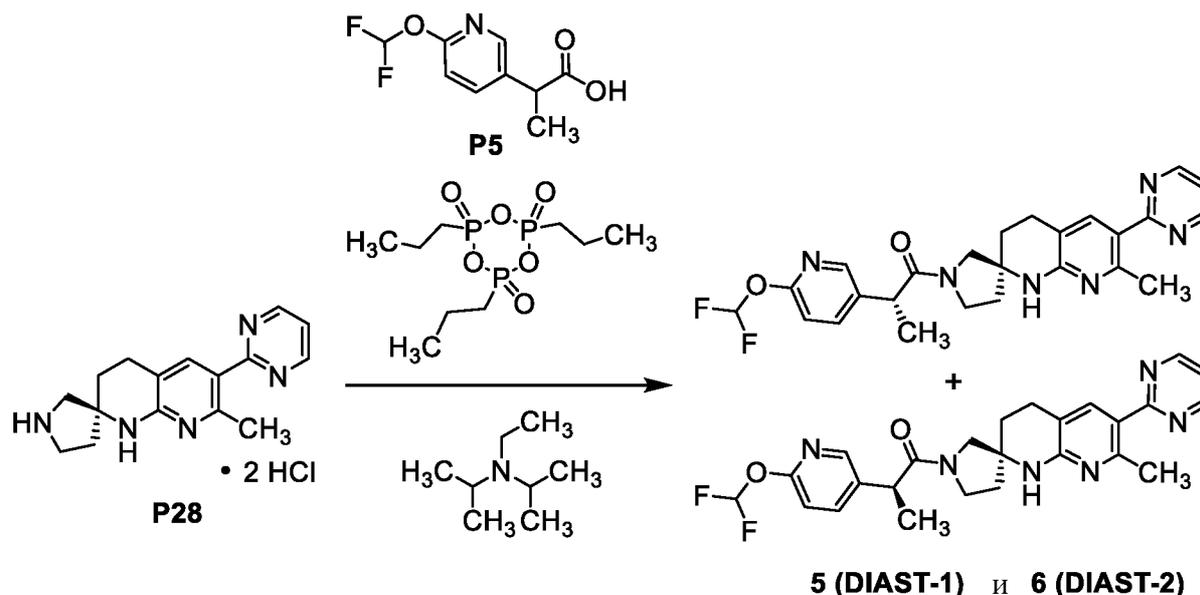
соединение примера 3 из раздела *Альтернативный синтез соединений из примеров 3 и 4*: 1,2 нМ;

соединение примера 4 из *примеров 3 и 4*: 25 нМ;

соединение примера 4 из раздела *Альтернативный синтез соединений из примеров 3 и 4*: 34 нМ.

Примеры 5 и 6

2-[6-(Дифторметокси)тиридин-3-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(тиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAS-1 (5)*, и 2-[6-(дифторметокси)тиридин-3-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(тиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAS-2 (6)*



Смесь соединения **P28** (50 мг; 0,14 ммоль), соединения **P5** (30,6 мг; 0,141 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0,12 мл; 0,69 ммоль) и 2,4,6-триоксида 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана (50%-ного раствора в этилацетате; 0,25 мл; 0,42 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов, после чего разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане) получали смесь соединений **5** и **6**; эти диастереомеры разделяли, используя обращенно-фазовую HPLC (колонка: Chiralpak IE; 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 95:5 этанол/ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **5** {2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1), а элюирующийся вторым диастереомер обозначали как соединение **6** (2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2); оба были выделены в виде белых твердых веществ.

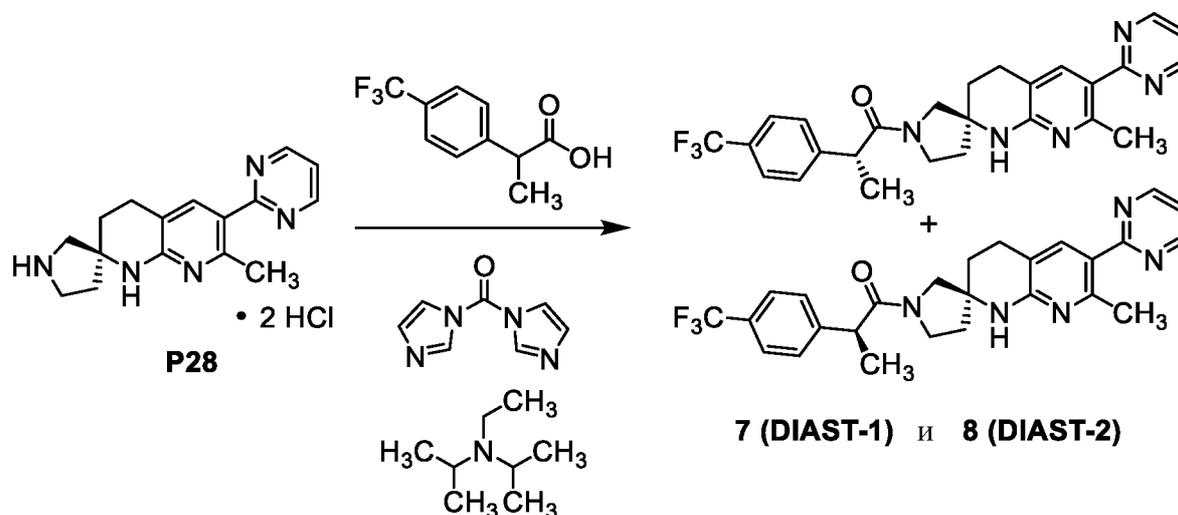
Соединение **5**. Выход: 10 мг; 21 мкмоль; 15%. LCMS m/z 481,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ [8.82 (d, *J* = 4,9 Гц) и 8.81 (d, *J* = 4,9 Гц), суммарно 2H], [8.19 (d, *J* = 2,5 Гц) и 8.12 (d, *J* = 2,5 Гц), суммарно 1H], 7.88-7.76 (m, 2H), [7.52 (t, *J*_{HF} = 73,2 Гц) и 7.43 (t, *J*_{HF} = 73,1 Гц), суммарно 1H], [7.31 (t, *J* = 4,9 Гц) и 7.31 (t, *J* = 4,9 Гц), суммарно

1H], [6.96 (d, $J = 8,5$ Гц) и 6.89 (d, $J = 8,5$ Гц), суммарно 1H], [4.07 (q, $J = 6,9$ Гц), 4.03-3.91 (m), 3.74-3.63 (m), 3.60 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,1$ Гц), 3.58-3.51 (m), 3.44 (d, $J = 12,4$ Гц) и 3.40 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 5H], 2.92-2.77 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.22-2.10 (m), 2.08-1.93 (m) и 1.93-1.77 (m), суммарно 4H], [1.46 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.42 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 7,12 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak AY-H; 4,6 x 250 мм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 95:5:0,1 этанол/ацетонитрил/диэтиламин; скорость потока: 0,6 мл/минута).

Соединение 6. Выход: 9,8 мг; 20 мкмоль; 14%. LCMS m/z 481,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ [8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.80 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.21 (d, $J = 2,5$ Гц) и 8.16 (d, $J = 2,5$ Гц), суммарно 1H], 7.90-7.78 (m, 2H), [7.54 (t, $J_{HF} = 73,2$ Гц) и 7.53 (t, $J_{HF} = 73,2$ Гц), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.98 (d, $J = 8,5$ Гц) и 6.96 (d, $J = 8,5$ Гц), суммарно 1H], [4.08 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.00 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.95-3.87 (m), 3.78-3.54 (m), 3.51 (АВ квартет, $J_{AB} = 12,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 33,2$ Гц) и 3.39 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 4H], [2.94-2.71 (m) и 2.62-2.49 (m), суммарно 2H], [2.57 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.16-2.04 (m) и 2.02-1.84 (m), суммарно 3H], 1.78-1.70 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.42 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 10,66 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения 5).

Примеры 7 и 8

1-[(2S)-7-Метил-6-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-он, DIAST-1 (7), и 1-[(2S)-7-метил-6-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-он, DIAST-2 (8)



К раствору 2-[4-(трифторметил)фенил]пропановой кислоты (323 мг; 1,48 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) порциями добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (240 мг; 1,48 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 45 минут добавляли смесь соединения **P28** (500 мг; 1,41 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,504 мл; 2,89 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ, 30 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза 85:15 двуокись углерода/[метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле)]; скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 100 бар (10 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **7** (1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-он, DIAST-1}, а элюирующийся вторым диастереомер обозначали как соединение **8** {1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-он, DIAST-2); оба выделены в виде твердых веществ.

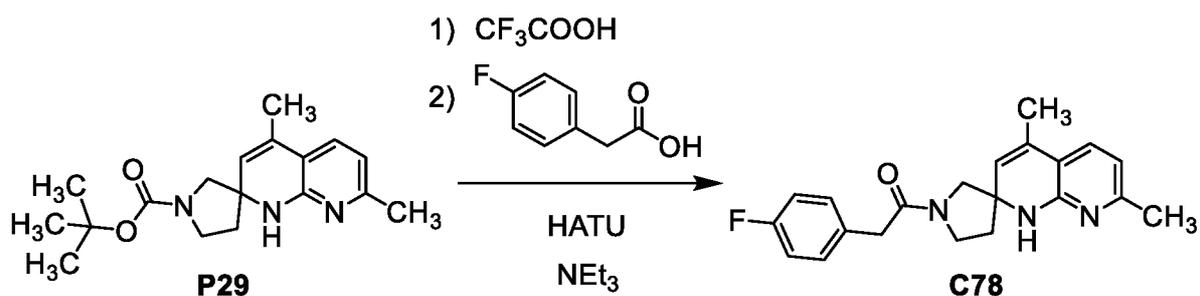
Соединение **7**. Выход: 250 мг; 0,519 ммоль, 37%. LCMS *m/z* 482,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ [8.80 (d, *J* = 4,9 Гц) и 8.79 (d, *J* = 4,9 Гц), суммарно 2H], [7.83 (s) и 7.75 (s), суммарно 1H], 7.68-7.62 (m, 2H), [7.54 (d, компонент АВ квартета, *J* = 8,1 Гц) и 7.49 (d, компонент АВ квартета, *J* = 8,1 Гц), суммарно 2H], [7.28 (t, *J* = 4,9 Гц) и 7.28 (t, *J* = 4,9 Гц), суммарно 1H], [4.10 (q, *J* = 6,9 Гц) и 4.00 (q, *J* = 6,9 Гц), суммарно 1H], [3.92-3.83 (m) и 3.71 (ddd, *J* = 12,5; 8,5; 6,2 Гц), суммарно 1H], [3.62-3.46 (m), 3.46 (d, компонент АВ квартета, *J* = 12,3 Гц) и 3.26 (d, *J* = 10,7 Гц), суммарно 3H], [2.91-2.75 (m), 2.68-2.58 (m) и 2.35-2.25 (m), суммарно 2H], [2.56 (s) и 2.53 (s), суммарно 3H], [2.13-1.99 (m) и 1.99-1.81 (m), суммарно 3H], 1.66-1.58 (m, 1H), [1.45 (d, *J* = 6,9 Гц) и 1.42 (d, *J* = 6,9 Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 4,28 минуты (колонка: Chiralcel OJ, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1,0

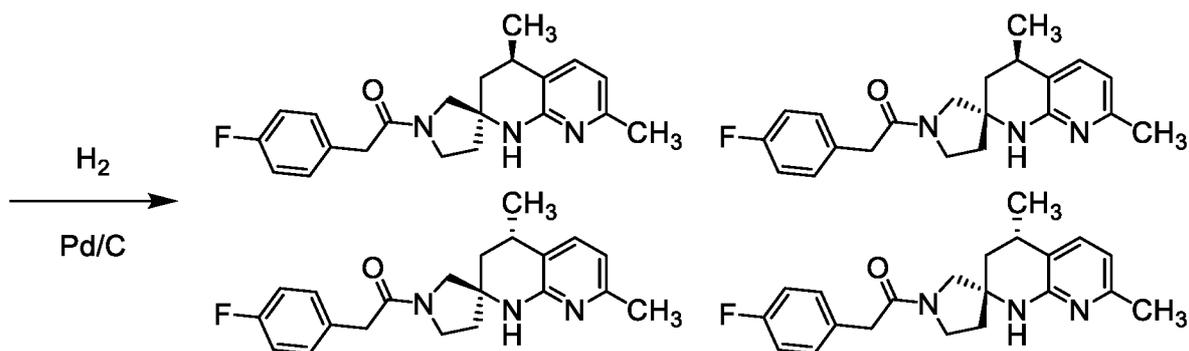
минуты, затем 5%-60% В в течение 8,0 минут; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

Соединение **8**. Выход: 260 мг; 0,540 ммоль, 38%. LCMS m/z 482,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ [8.80 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.79 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.82 (s) и 7.81 (s), суммарно 1H], [7.64 (d, компонент АВ квартета, $J = 8,1$ Гц) и 7.57 (d, компонент АВ квартета, $J = 8,2$ Гц), суммарно 2H], [7.52 (d, компонент АВ квартета, $J = 8,1$ Гц) и 7.47 (d, компонент АВ квартета, $J = 8,2$ Гц), суммарно 2H], [7.29 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.28 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.09 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.03 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.96-3.87 (m) и 3.46-3.37 (m), суммарно 1H], [3.73-3.63 (m), 3.52 (АВ квартет, $J_{AB} = 12,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 62,6$ Гц) и 3.27 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 3H]. 2.90-2.71 (m, 2H), [2.57 (s) и 2.53 (s), суммарно 3H], [2.15-2.05 (m), 2.04-1.90 (m) и 1.89-1.70 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.43 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 4,74 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **7**).

Примеры 9, 10, 11 и 12

1-(4,7-Диметил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-1 (9), *1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-2 (10)*, *1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-3 (11)*, и *1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-4 (12)*





9 (DIAST-1), 10 (DIAST-2), 11 (DIAST-3) и 12 (DIAST-4)

Стадия 1. Синтез 1-(4,7-диметил-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она (C78)

К раствору соединения **P29** (30 мг; 95 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После удаления летучих веществ путем концентрирования в вакууме остаток дважды совместно упаривали с этилацетатом и гептаном, затем растворяли в дихлорметане (5 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (13,3 мкл, 95,4 мкмоль), (4-фторфенил)уксусную кислоту (14,7 мг; 95,4 мкмоль) и гексафторфосфат *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (НАТУ; 36,2 мг; 95,2 мкмоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа ее концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане), получая соединение **C78** в виде беловатого порошка. Выход: 34 мг; количественный. LCMS m/z 352,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она, DIAST-1 (9), 1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она, DIAST-2 (10), 1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она, DIAST-3 (11), и 1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она, DIAST-4 (12)

Раствор соединения **C78** (22 мг; 63 мкмоль) в метаноле (3 мл) обрабатывали палладием на угле (10%; 5 мг) и гидрировали в течение ночи при 50 ф/кв. дюйм (344,7 кПа). Затем реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и подвергали сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-H, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол,

содержащий 0,2% гидроксида аммония; градиент: 3%-5% В; скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)) с разделением на четыре диастереомера. Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **9** (1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-1), элюирующийся вторым как соединение **10** (1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-2), элюирующийся третьим как соединение **11** (1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-3) и элюирующийся четвертым как соединение **12** (1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-4).

Соединение **9**. Выход: 1,2 мг; 3,4 мкмоль, 5%. LCMS m/z 354,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.31-7.21 (m, 2H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), [6.48 (d, $J = 7,5$ Гц) и 6.47 (d, $J = 7,5$ Гц), суммарно 1H], [3.77-3.52 (m) и 3.44 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,1$ Гц), суммарно 4H], [3.62 (s) и 3.39 (s), суммарно 2H], [2.90-2.77 (m) и 2.61-2.48 (m), суммарно 1H], 2.33 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 1H), [1.33 (d, $J = 6,7$ Гц) и 1.28 (d, $J = 6,7$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 2,77 минуты (условия анализа: колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

Соединение **10**. Выход: 1,3 мг; 3,7 мкмоль, 6%. LCMS m/z 354,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.30-7.19 (m, 3H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 7.06-6.98 (m, 2H), [6.48 (d, $J = 7,4$ Гц) и 6.47 (d, $J = 7,4$ Гц), суммарно 1H], [3.75-3.55 (m) и 3.50-3.40 (m), суммарно 6H], 2.95-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), [2.13-1.79 (m) и 1.74-1.66 (m, предположительно; частично перекрытый пиком воды), суммарно 4H], 1.36-1.30 (m, 3H). Время удерживания: 2,92 минуты (условия анализа идентичные, использованным для соединения **9**).

Соединение **11**. Выход: 1,3 мг; 3,7 мкмоль, 6%. LCMS m/z 354,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.29-7.21 (m, 2H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), [6.48 (d, $J = 7,5$ Гц) и 6.47 (d, $J = 7,5$ Гц), суммарно 1H], [3.74-3.52 (m) и 3.45 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,0$ Гц), суммарно 4H], [3.62 (s) и 3.39 (s), суммарно 2H], [2.90-2.78 (m) и 2.61-2.49 (m), суммарно 1H], [2.33 (s) и 2.32 (s), суммарно 3H], 2.10-2.04 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.88-1.74 (m,

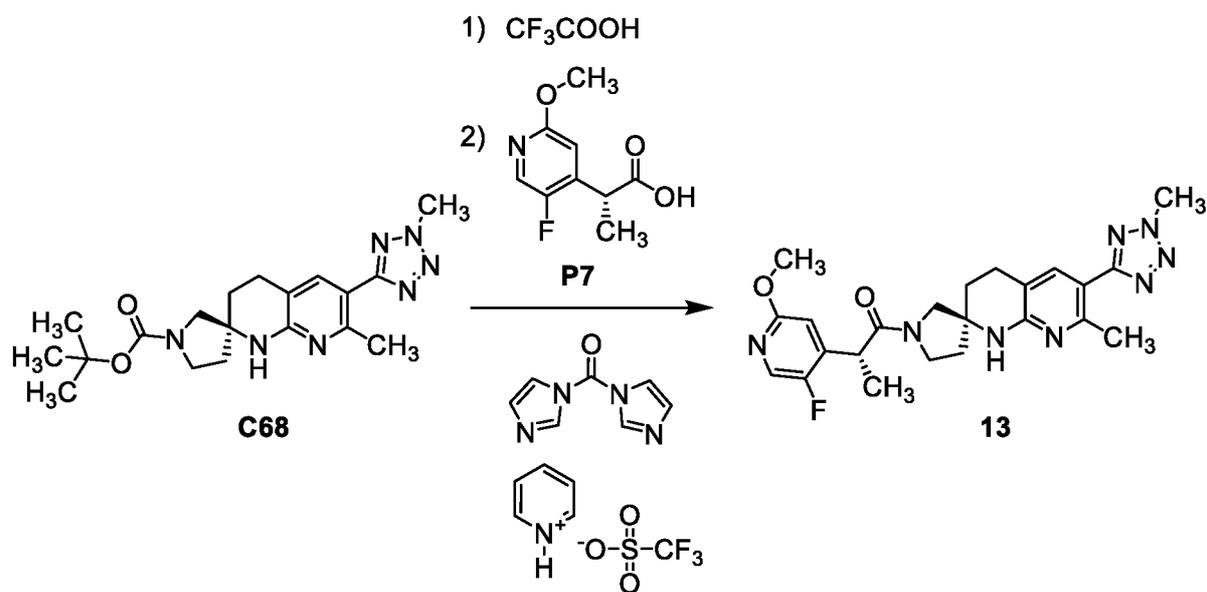
1H), [1.32 (d, $J = 6,7$ Гц) и 1.28 (d, $J = 6,7$ Гц), суммарно 3H]. Время удерживания: 3,48 минуты (условия анализа идентичные, использованным для соединения **9**).

Соединение **12**. Выход: 2,1 мг; 5,9 мкмоль, 9%. LCMS m/z 354,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.29-7.20 (m, 3H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), 7.06-6.98 (m, 2H), [6.48 (d, $J = 7,4$ Гц) и 6.46 (d, $J = 7,4$ Гц), суммарно 1H], [3.74-3.55 (m) и 3.50-3.40 (m), суммарно 6H], 2.95-2.82 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), [2.12-1.78 (m) и 1.74-1.66 (m, предположительно; частично перекрытый пиком воды), суммарно 4H], 1.36-1.30 (m, 3H). Время удерживания: 4,14 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **9**).

В результате сравнения данных 1H ЯМР установлено, что соединения **9** и **11** являются энантиомерами друг друга. Аналогичным образом, соединения **10** и **12** составляют пару энантиомеров.

Пример 13

(2R)-2-(5-Фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (**13**)

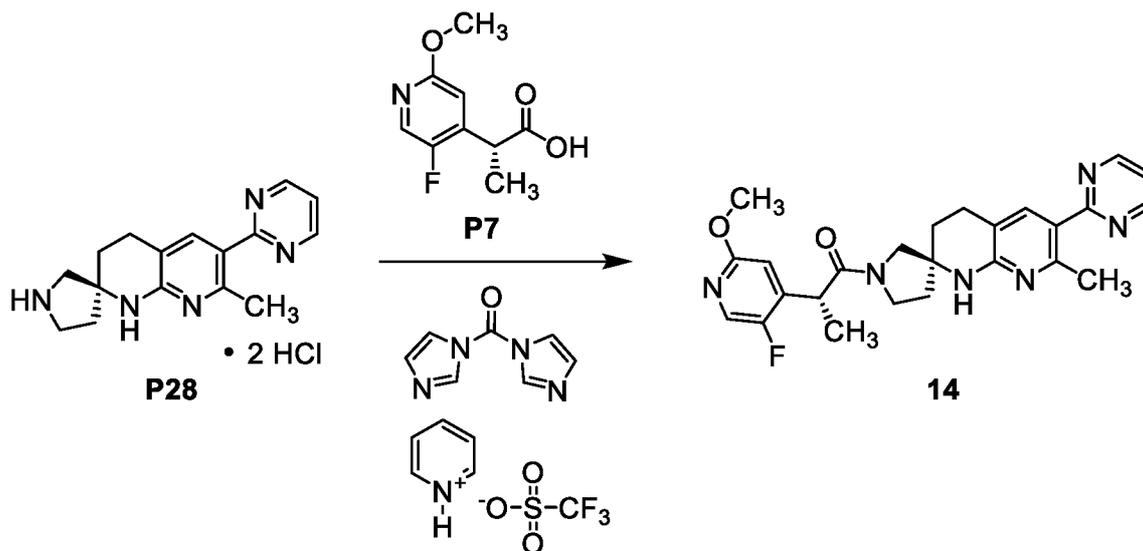


Раствор соединения **C68** (280 мг; 0,726 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее концентрировали в вакууме и дважды упаривали из этилацетата, получая вещество с удаленной защитной группой в виде темно-коричневого масла (200 мг); часть этого вещества использовали в последующей реакции сочетания.

К раствору соединения **P7** (36,4 мг; 0,183 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли трифторметансульфонат пиридиния (88,0 мг; 0,384 ммоль), затем 1,1'-карбонилдимидазол (31,1 мг; 0,192 ммоль). После перемешивания этой смеси в течение 45 минут при комнатной температуре добавляли часть полученного выше вещества с удаленной защитной группой (73 мг; не больше 0,18 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем ее распределяли между дихлорметаном и разбавленным водным раствором хлорида аммония; органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане), затем сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(0,5%-ный гидроксид аммония в метаноле); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)) получали (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (соединение **13**). Выход: 13,6 мг; 29,1 мкмоль; приблизительно 16%. LCMS *m/z* 489,3 [M+Na⁺]. Время удерживания: 2,6 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 65:35 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,5% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)).

Пример 14

(2*R*)-2-(5-Фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (**14**)



К раствору соединения **P7** (вещества со стадии 2 *альтернативного подготовительного примера (№ 1)* для соединения **P7**; 422 мг; 2,12 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли трифторметансульфонат пиридиния (1,02 г; 4,45 ммоль). К полученному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (360 мг; 2,22 ммоль) в виде одной порции и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 45 минут, после чего добавляли в виде одной порции раствор соединения **P28** (вещества со стадии 2 *подготовительного примера P28*; 750 мг; 2,12 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение еще 3 часов ее разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (градиент: 30%-100% этилацетата в гептане) получали (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (**14**) в виде белого твердого вещества.

Указанную абсолютную стереохимическую конфигурацию определяли на основании данных рентгеноструктурного анализа монокристалла, выполненного для соединения **14**, полученного в результате кристаллизации этой партии (см. ниже). Выход: 670 мг; 1,45 ммоль, 68%. LCMS m/z 463,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ [8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.80 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.99 (d, $J = 1,6$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.84 (s) и 7.81 (s), суммарно 1H], [7.30 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.29 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.27

(q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1Н], [3.93-3.83 (m) и 3.76-3.67 (m), суммарно 1Н], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3Н], [3.67-3.57 (m), 3.53 (АВ квинтет, $J_{AB} = 12,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 34,7$ Гц) и 3.39 (d, компонент АВ квинтета, $J = 10,6$ Гц), суммарно 3Н], [2.94-2.72 (m) и 2.63-2.54 (m), суммарно 2Н], [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3Н], 2.15-1.83 (m, 3Н), 1.83-1.74 (m, 1Н), [1.45 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.43 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3Н].

В результате перекристаллизации из смеси 3:2 этилацетата и гексана получали вещество в диастереомерном избытке 99,1%; после дополнительной перекристаллизации из ацетонитрила получали монокристалл, который использовали для рентгеноструктурного анализа.

Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения из примера 14

Рентгеноструктурный анализ монокристалла

Сбор данных проводили на дифрактометре D8 Quest от Bruker при комнатной температуре. Сбор данных заключался в сканировании по углам омега и пси.

Структуру разрешали методом внутреннего фазирования, используя пакет программ SHELX в пространственной группе триклинного класса $P1$. Впоследствии структуру уточняли, используя метод наименьших квадратов в полноматричном приближении. Определяли все атомы, не являющиеся атомами водорода, и их координаты уточняли с использованием анизотропных параметров смещений.

Атомы водорода, расположенные при атоме азота, были найдены на основании разностной карты Фурье и их координаты уточнены исходя из ограничений по расстояниям связей. Остальные атомы водорода помещали в рассчитанные положения и для них допускали колебания относительно их атомов-носителей. Окончательное уточнение заключалось в использовании изотропных параметров смещений для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры с применением методов максимального правдоподобия (Hoof, 2008) проводили, используя программу PLATON (Spek). Результаты указывают на то, что абсолютная структура идентифицирована корректно. С помощью этого метода вычислено, что вероятность того, что данная структура является корректной, составляет 100%. Как сообщается, параметр Хоффа составляет 0,05 с ESD (выборочным стандартным отклонением) (10), а параметр Парсона составляет 0,04 с ESD (10).

Окончательное значение R-фактора составляло 4,5%. Окончательная разностная карта Фурье не выявила никаких пропусков или смещения электронной плотности.

Информация о соответствующем кристалле, сборе данных и уточнении структуры суммирована в Таблице А. Координаты атомов, длины связей, углы связей, торсионные углы и параметры смещений приведены в Таблицах В-D.

Программное обеспечение и ссылки

SHELXTL, версия 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A.L. Spek, *J. Appl. Cryst.*, **2003**, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.*, **2006**, *39*, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.*, **2009**, *42*, 339-341.

R.W. W. Hooft, L. H. Straver and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.*, **1983**, *A39*, 867-881.

Таблица А. Данные о кристалле и уточнение структуры для соединения **14**

Брутто-формула	C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O ₂	
Рассчитанная по формуле молекулярная масса	462,52	
Температура	296(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Триклинная	
Пространственная группа	P1	
Размеры элементарной ячейки	$a = 10,4754(9) \text{ Å}$	$\alpha = 81,768(5)^\circ$
	$b = 10,5355(8) \text{ Å}$	$\beta = 80,815(5)^\circ$
	$c = 11,0180(8) \text{ Å}$	$\gamma = 78,772(5)^\circ$
Объем	1169,50(16) Å ³	
Z	2	
Плотность (рассчитанная)	1,313 Мг/м ³	
Коэффициент поглощения	0,754 мм ⁻¹	
F(000)	488	
Размер кристалла	0,240 x 0,120 x 0,060 мм ³	
Диапазон измерений угла тета при сборе данных	4,092-72,270°	
Диапазоны показателей	$-12 \leq h \leq 12, -12 \leq k \leq 12, -12 \leq l \leq 13$	
Количество собранных рефлексов	21430	

Количество независимых рефлексов	7296 [$R_{int} = 0,0428$]
Полнота по тета = $67,679^\circ$	98,0%
Поправка на поглощение	Эмпирическая
Метод уточнения	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении для F^2
Данные/ограничения/параметры	7296/5/625
Критерий согласия для F^2	1,062
Конечные значения R-факторов [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0446$, $wR2 = 0,1114$
R-факторы (все данные)	$R1 = 0,0527$, $wR2 = 0,1168$
Абсолютный структурный параметр	0,04(10)
Коэффициент экстинкции	n/a (данные не приведены)
Наибольшие диффер. пик и дырка	0,148 и -0,173 е.Å ⁻³

Таблица В. Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные параметры смещений ($\text{Å}^2 \times 10^3$) для соединения **14**. $U(\text{eq})$ определяют как одна треть следа ортогонализированного тензора U^{ij}

	x	y	z	$U(\text{eq})$
F(1)	1604(4)	1726(3)	11110(2)	102(1)
F(2)	8860(3)	8452(2)	3037(2)	3037(2)
N(1)	512(3)	5134(3)	10290(3)	59(1)
N(2)	4192(3)	1871(3)	7816(3)	53(1)
N(3)	6543(3)	-105(3)	8407(3)	55(1)
N(4)	6740(3)	-2336(3)	8819(3)	48(1)
N(5)	6228(3)	-4410(3)	12960(3)	63(1)
N(6)	7450(4)	-5741(3)	11457(3)	62(1)
N(7)	9543(3)	4968(3)	3636(3)	57(1)
N(8)	6107(3)	8985(3)	5156(3)	56(1)
N(9)	3735(4)	8607(3)	7003(3)	61(1)
N(10)	3426(3)	8380(3)	9139(3)	54(1)
N(11)	3989(4)	4172(4)	11438(4)	76(1)
N(12)	2709(4)	5861(4)	12541(3)	70(1)
O(1)	344(3)	6324(3)	8383(3)	70(1)
O(2)	2839(3)	2132(4)	6383(3)	81(1)

O(3)	9449(4)	3639(3)	5483(3)	82(1)
O(4)	7448(3)	10447(3)	4814(3)	85(1)
C(1)	842(4)	3963(5)	10940(4)	66(1)
C(2)	644(4)	5155(4)	9077(4)	51(1)
C(3)	64(5)	7451(5)	9037(5)	74(1)
C(4)	1064(4)	4063(4)	8461(3)	52(1)
C(5)	1407(3)	2868(4)	9118(3)	50(1)
C(6)	1267(4)	2874(4)	10393(4)	62(1)
C(7)	1906(4)	1639(4)	8491(4)	56(1)
C(8)	788(5)	1213(5)	7997(5)	81(1)
C(9)	3017(4)	1889(4)	7485(3)	55(1)
C(10)	5293(4)	2231(4)	6912(3)	58(1)
C(11)	6370(4)	2208(4)	7686(4)	62(1)
C(12)	6095(4)	1192(4)	8798(3)	51(1)
C(13)	4592(4)	1495(4)	9059(3)	52(1)
C(14)	6749(4)	1266(4)	9916(4)	59(1)
C(15)	6407(4)	229(4)	10968(4)	58(1)
C(16)	6549(4)	-1081(4)	10530(3)	47(1)
C(17)	6599(3)	-1203(3)	9270(3)	44(1)
C(18)	6838(3)	-3450(4)	9603(3)	47(1)
C(19)	6987(4)	-4662(4)	8990(4)	56(1)
C(20)	6765(3)	-3431(4)	10887(3)	48(1)
C(21)	6620(4)	-2218(4)	11313(3)	49(1)
C(22)	6822(4)	-4606(4)	11815(4)	51(1)
C(23)	6289(5)	-5453(5)	13800(4)	74(1)
C(24)	6886(5)	-6666(5)	13529(5)	75(1)
C(25)	7472(5)	-6771(4)	12345(5)	73(1)
C(26)	9380(4)	6193(4)	3058(4)	59(1)
C(27)	9307(4)	4845(4)	4857(4)	55(1)
C(28)	9954(6)	2552(5)	4795(5)	82(1)
C(29)	8910(4)	5881(4)	5552(4)	56(1)
C(30)	8736(4)	7139(4)	4967(3)	49(1)
C(31)	9001(4)	7242(4)	3682(3)	51(1)

C(32)	8359(4)	8302(4)	5681(4)	55(1)
C(33)	9570(5)	8903(5)	5735(5)	82(1)
C(34)	7282(4)	9328(4)	5168(4)	58(1)
C(35)	5713(4)	7727(4)	5626(4)	55(1)
C(36)	4211(4)	8059(4)	5835(4)	56(1)
C(37)	3937(5)	9134(5)	4753(4)	74(1)
C(38)	5056(5)	9880(4)	4592(4)	68(1)
C(39)	3572(4)	6886(5)	5838(4)	67(1)
C(40)	3919(4)	5864(4)	6906(4)	63(1)
C(41)	3725(4)	6453(4)	8106(4)	53(1)
C(42)	3640(4)	7792(4)	8108(4)	51(1)
C(43)	3317(4)	7643(4)	10249(4)	54(1)
C(44)	3093(5)	8399(5)	11340(4)	74(1)
C(45)	3437(4)	6291(4)	10338(4)	54(1)
C(46)	3632(4)	5729(4)	9238(4)	54(1)
C(47)	3377(4)	5399(4)	11518(4)	58(1)
C(48)	3918(6)	3351(6)	12474(6)	91(2)
C(49)	3250(6)	3723(6)	13569(5)	88(2)
C(50)	2662(5)	4994(6)	13564(5)	79(1)

Таблица С. Длины связей [\AA] и углы [$^\circ$] для соединения **14**

F(1)-C(6)	1,364(5)
F(2)-C(31)	1,361(4)
N(1)-C(2)	1,319(5)
N(1)-C(1)	1,348(5)
N(2)-C(9)	1,335(5)
N(2)-C(10)	1,471(5)
N(2)-C(13)	1,473(5)
N(3)-C(17)	1,387(5)
N(3)-C(12)	1,458(5)
N(3)-H(3X)	0,97(2)
N(4)-C(17)	1,331(5)
N(4)-C(18)	1,351(4)

N(5)-C(23)	1,330(5)
N(5)-C(22)	1,340(5)
N(6)-C(22)	1,328(5)
N(6)-C(25)	1,353(5)
N(7)-C(27)	1,321(5)
N(7)-C(26)	1,347(5)
N(8)-C(34)	1,352(5)
N(8)-C(38)	1,461(5)
N(8)-C(35)	1,464(5)
N(9)-C(42)	1,387(5)
N(9)-C(36)	1,461(5)
N(9)-H(9X)	0,95(2)
N(10)-C(42)	1,338(5)
N(10)-C(43)	1,353(5)
N(11)-C(48)	1,331(6)
N(11)-C(47)	1,335(6)
N(12)-C(47)	1,331(6)
N(12)-C(50)	1,346(6)
O(1)-C(2)	1,362(5)
O(1)-C(3)	1,435(5)
O(2)-C(9)	1,241(5)
O(3)-C(27)	1,349(5)
O(3)-C(28)	1,432(6)
O(4)-C(34)	1,224(5)
C(1)-C(6)	1,339(6)
C(1)-H(1)	0,9300
C(2)-C(4)	1,382(5)
C(3)-H(3A)	0,9600
C(3)-H(3B)	0,9600
C(3)-H(3C)	0,9600
C(4)-C(5)	1,373(5)
C(4)-H(4)	0,9300
C(5)-C(6)	1,390(5)

C(5)-C(7)	1,518(6)
C(7)-C(9)	1,509(6)
C(7)-C(8)	1,532(6)
C(7)-H(7)	0,9800
C(8)-H(8A)	0,9600
C(8)-H(8B)	0,9600
C(8)-H(8C)	0,9600
C(10)-C(11)	1,514(6)
C(10)-H(10A)	0,9700
C(10)-H(10B)	0,9700
C(11)-C(12)	1,536(5)
C(11)-H(11A)	0,9700
C(11)-H(11B)	0,9700
C(12)-C(14)	1,520(5)
C(12)-C(13)	1,533(5)
C(13)-H(13A)	0,9700
C(13)-H(13B)	0,9700
C(14)-C(15)	1,524(6)
C(14)-H(14A)	0,9700
C(14)-H(14B)	0,9700
C(15)-C(16)	1,498(5)
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700
C(16)-C(21)	1,370(5)
C(16)-C(17)	1,404(5)
C(18)-C(20)	1,407(5)
C(18)-C(19)	1,498(5)
C(19)-H(19A)	0,9600
C(19)-H(19B)	0,9600
C(19)-H(19C)	0,9600
C(20)-C(21)	1,397(5)
C(20)-C(22)	1,487(5)
C(21)-H(21)	0,9300

C(23)-C(24)	1,361(7)
C(23)-H(23)	0,9300
C(24)-C(25)	1,360(7)
C(24)-H(24)	0,9300
C(25)-H(25)	0,9300
C(26)-C(31)	1,345(5)
C(26)-H(26)	0,9300
C(27)-C(29)	1,382(6)
C(28)-H(28A)	0,9600
C(28)-H(28B)	0,9600
C(28)-H(28C)	0,9600
C(29)-C(30)	1,380(5)
C(29)-H(29)	0,9300
C(30)-C(31)	1,392(5)
C(30)-C(32)	1,505(5)
C(32)-C(34)	1,521(6)
C(32)-C(33)	1,536(6)
C(32)-H(32)	0,9800
C(33)-H(33A)	0,9600
C(33)-H(33B)	0,9600
C(33)-H(33C)	0,9600
C(35)-C(36)	1,531(6)
C(35)-H(35A)	0,9700
C(35)-H(35B)	0,9700
C(36)-C(39)	1,514(6)
C(36)-C(37)	1,543(6)
C(37)-C(38)	1,508(7)
C(37)-H(37A)	0,9700
C(37)-H(37B)	0,9700
C(38)-H(38A)	0,9700
C(38)-H(38B)	0,9700
C(39)-C(40)	1,516(6)
C(39)-H(39A)	0,9700

C(39)-H(39B)	0,9700
C(40)-C(41)	1,507(6)
C(40)-H(40A)	0,9700
C(40)-H(40B)	0,9700
C(41)-C(46)	1,365(5)
C(41)-C(42)	1,397(5)
C(43)-C(45)	1,396(6)
C(43)-C(44)	1,499(6)
C(44)-H(44A)	0,9600
C(44)-H(44B)	0,9600
C(44)-H(44C)	0,9600
C(45)-C(46)	1,393(6)
C(45)-C(47)	1,491(6)
C(46)-H(46)	0,9300
C(48)-C(49)	1,363(8)
C(48)-H(48)	0,9300
C(49)-C(50)	1,360(8)
C(49)-H(49)	0,9300
C(50)-H(50)	0,9300
C(2)-N(1)-C(1)	116,3(4)
C(9)-N(2)-C(10)	121,6(3)
C(9)-N(2)-C(13)	127,5(3)
C(10)-N(2)-C(13)	110,9(3)
C(17)-N(3)-C(12)	120,6(3)
C(17)-N(3)-H(3X)	111(3)
C(12)-N(3)-H(3X)	122(3)
C(17)-N(4)-C(18)	119,2(3)
C(23)-N(5)-C(22)	116,2(4)
C(22)-N(6)-C(25)	115,6(4)
C(27)-N(7)-C(26)	116,4(3)
C(34)-N(8)-C(38)	121,4(3)
C(34)-N(8)-C(35)	127,4(3)

C(38)-N(8)-C(35)	111,1(4)
C(42)-N(9)-C(36)	120,1(3)
C(42)-N(9)-H(9X)	115(3)
C(36)-N(9)-H(9X)	120(3)
C(42)-N(10)-C(43)	118,8(3)
C(48)-N(11)-C(47)	116,7(5)
C(47)-N(12)-C(50)	115,7(4)
C(2)-O(1)-C(3)	116,0(3)
C(27)-O(3)-C(28)	118,2(3)
C(6)-C(1)-N(1)	122,2(4)
C(6)-C(1)-H(1)	118,9
N(1)-C(1)-H(1)	118,9
N(1)-C(2)-O(1)	118,2(4)
N(1)-C(2)-C(4)	124,2(4)
O(1)-C(2)-C(4)	117,6(3)
O(1)-C(3)-H(3A)	109,5
O(1)-C(3)-H(3B)	109,5
H(3A)-C(3)-H(3B)	109,5
O(1)-C(3)-H(3C)	109,5
H(3A)-C(3)-H(3C)	109,5
H(3B)-C(3)-H(3C)	109,5
C(5)-C(4)-C(2)	119,7(4)
C(5)-C(4)-H(4)	120,1
C(2)-C(4)-H(4)	120,1
C(4)-C(5)-C(6)	115,0(4)
C(4)-C(5)-C(7)	122,2(3)
C(6)-C(5)-C(7)	122,8(4)
C(1)-C(6)-F(1)	118,9(4)
C(1)-C(6)-C(5)	122,6(4)
F(1)-C(6)-C(5)	118,5(4)
C(9)-C(7)-C(5)	108,5(3)
C(9)-C(7)-C(8)	112,5(4)
C(5)-C(7)-C(8)	110,7(3)

C(9)-C(7)-H(7)	108,4
C(5)-C(7)-H(7)	108,4
C(8)-C(7)-H(7)	108,4
C(7)-C(8)-H(8A)	109,5
C(7)-C(8)-H(8B)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109,5
C(7)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5
O(2)-C(9)-N(2)	120,8(4)
O(2)-C(9)-C(7)	121,1(4)
N(2)-C(9)-C(7)	118,1(3)
N(2)-C(10)-C(11)	104,2(3)
N(2)-C(10)-H(10A)	110,9
C(11)-C(10)-H(10A)	110,9
N(2)-C(10)-H(10B)	110,9
C(11)-C(10)-H(10B)	110,9
H(10A)-C(10)-H(10B)	108,9
C(10)-C(11)-C(12)	103,9(3)
C(10)-C(11)-H(11A)	111,0
C(12)-C(11)-H(11A)	111,0
C(10)-C(11)-H(11B)	111,0
C(12)-C(11)-H(11B)	111,0
H(11A)-C(11)-H(11B)	109,0
N(3)-C(12)-C(14)	108,2(3)
N(3)-C(12)-C(13)	110,9(3)
C(14)-C(12)-C(13)	112,7(3)
N(3)-C(12)-C(11)	108,7(3)
C(14)-C(12)-C(11)	114,9(3)
C(13)-C(12)-C(11)	101,4(3)
N(2)-C(13)-C(12)	103,4(3)
N(2)-C(13)-H(13A)	111,1
C(12)-C(13)-H(13A)	111,1

N(2)-C(13)-H(13B)	111,1
C(12)-C(13)-H(13B)	111,1
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,1
C(12)-C(14)-C(15)	110,8(3)
C(12)-C(14)-H(14A)	109,5
C(15)-C(14)-H(14A)	109,5
C(12)-C(14)-H(14B)	109,5
C(15)-C(14)-H(14B)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	108,1
C(16)-C(15)-C(14)	112,2(3)
C(16)-C(15)-H(15A)	109,2
C(14)-C(15)-H(15A)	109,2
C(16)-C(15)-H(15B)	109,2
C(14)-C(15)-H(15B)	109,2
H(15A)-C(15)-H(15B)	107,9
C(21)-C(16)-C(17)	115,9(3)
C(21)-C(16)-C(15)	123,1(3)
C(17)-C(16)-C(15)	121,0(3)
N(4)-C(17)-N(3)	115,9(3)
N(4)-C(17)-C(16)	124,0(3)
N(3)-C(17)-C(16)	120,0(3)
N(4)-C(18)-C(20)	121,2(3)
N(4)-C(18)-C(19)	114,4(3)
C(20)-C(18)-C(19)	124,3(3)
C(18)-C(19)-H(19A)	109,5
C(18)-C(19)-H(19B)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109,5
C(18)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109,5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109,5
C(21)-C(20)-C(18)	117,3(3)
C(21)-C(20)-C(22)	118,0(3)
C(18)-C(20)-C(22)	124,7(3)

C(16)-C(21)-C(20)	122,3(3)
C(16)-C(21)-H(21)	118,9
C(20)-C(21)-H(21)	118,9
N(6)-C(22)-N(5)	125,7(4)
N(6)-C(22)-C(20)	118,4(3)
N(5)-C(22)-C(20)	115,8(3)
N(5)-C(23)-C(24)	123,0(5)
N(5)-C(23)-H(23)	118,5
C(24)-C(23)-H(23)	118,5
C(23)-C(24)-C(25)	116,7(4)
C(23)-C(24)-H(24)	121,6
C(25)-C(24)-H(24)	121,6
N(6)-C(25)-C(24)	122,7(4)
N(6)-C(25)-H(25)	118,6
C(24)-C(25)-H(25)	118,6
C(31)-C(26)-N(7)	122,3(3)
C(31)-C(26)-H(26)	118,9
N(7)-C(26)-H(26)	118,9
N(7)-C(27)-O(3)	118,8(4)
N(7)-C(27)-C(29)	124,2(4)
O(3)-C(27)-C(29)	117,0(3)
O(3)-C(28)-H(28A)	109,5
O(3)-C(28)-H(28B)	109,5
H(28A)-C(28)-H(28B)	109,5
O(3)-C(28)-H(28C)	109,5
H(28A)-C(28)-H(28C)	109,5
H(28B)-C(28)-H(28C)	109,5
C(30)-C(29)-C(27)	119,8(4)
C(30)-C(29)-H(29)	120,1
C(27)-C(29)-H(29)	120,1
C(29)-C(30)-C(31)	114,9(4)
C(29)-C(30)-C(32)	121,9(3)
C(31)-C(30)-C(32)	123,1(3)

C(26)-C(31)-F(2)	119,1(3)
C(26)-C(31)-C(30)	122,5(3)
F(2)-C(31)-C(30)	118,4(3)
C(30)-C(32)-C(34)	112,9(3)
C(30)-C(32)-C(33)	110,5(4)
C(34)-C(32)-C(33)	110,5(4)
C(30)-C(32)-H(32)	107,5
C(34)-C(32)-H(32)	107,5
C(33)-C(32)-H(32)	107,5
C(32)-C(33)-H(33A)	109,5
C(32)-C(33)-H(33B)	109,5
H(33A)-C(33)-H(33B)	109,5
C(32)-C(33)-H(33C)	109,5
H(33A)-C(33)-H(33C)	109,5
H(33B)-C(33)-H(33C)	109,5
O(4)-C(34)-N(8)	120,4(4)
O(4)-C(34)-C(32)	121,6(4)
N(8)-C(34)-C(32)	118,0(3)
N(8)-C(35)-C(36)	103,4(3)
N(8)-C(35)-H(35A)	111,1
C(36)-C(35)-H(35A)	111,1
N(8)-C(35)-H(35B)	111,1
C(36)-C(35)-H(35B)	111,1
H(35A)-C(35)-H(35B)	109,0
N(9)-C(36)-C(39)	108,3(3)
N(9)-C(36)-C(35)	111,3(3)
C(39)-C(36)-C(35)	112,5(3)
N(9)-C(36)-C(37)	109,0(3)
C(39)-C(36)-C(37)	114,0(4)
C(35)-C(36)-C(37)	101,5(3)
C(38)-C(37)-C(36)	105,0(3)
C(38)-C(37)-H(37A)	110,7
C(36)-C(37)-H(37A)	110,7

C(38)-C(37)-H(37B)	110,7
C(36)-C(37)-H(37B)	110,7
H(37A)-C(37)-H(37B)	108,8
N(8)-C(38)-C(37)	105,0(3)
N(8)-C(38)-H(38A)	110,7
C(37)-C(38)-H(38A)	110,7
N(8)-C(38)-H(38B)	110,7
C(37)-C(38)-H(38B)	110,7
H(38A)-C(38)-H(38B)	108,8
C(36)-C(39)-C(40)	110,7(3)
C(36)-C(39)-H(39A)	109,5
C(40)-C(39)-H(39A)	109,5
C(36)-C(39)-H(39B)	109,5
C(40)-C(39)-H(39B)	109,5
H(39A)-C(39)-H(39B)	108,1
C(41)-C(40)-C(39)	111,5(4)
C(41)-C(40)-H(40A)	109,3
C(39)-C(40)-H(40A)	109,3
C(41)-C(40)-H(40B)	109,3
C(39)-C(40)-H(40B)	109,3
H(40A)-C(40)-H(40B)	108,0
C(46)-C(41)-C(42)	116,2(4)
C(46)-C(41)-C(40)	122,9(4)
C(42)-C(41)-C(40)	120,8(4)
N(10)-C(42)-N(9)	115,7(3)
N(10)-C(42)-C(41)	123,7(4)
N(9)-C(42)-C(41)	120,5(3)
N(10)-C(43)-C(45)	121,5(4)
N(10)-C(43)-C(44)	114,3(3)
C(45)-C(43)-C(44)	124,2(4)
C(43)-C(44)-H(44A)	109,5
C(43)-C(44)-H(44B)	109,5
H(44A)-C(44)-H(44B)	109,5

C(43)-C(44)-H(44C)	109,5
H(44A)-C(44)-H(44C)	109,5
H(44B)-C(44)-H(44C)	109,5
C(46)-C(45)-C(43)	117,4(4)
C(46)-C(45)-C(47)	117,4(4)
C(43)-C(45)-C(47)	125,2(4)
C(41)-C(46)-C(45)	122,2(4)
C(41)-C(46)-H(46)	118,9
C(45)-C(46)-H(46)	118,9
N(12)-C(47)-N(11)	125,4(4)
N(12)-C(47)-C(45)	118,8(4)
N(11)-C(47)-C(45)	115,7(4)
N(11)-C(48)-C(49)	122,5(5)
N(11)-C(48)-H(48)	118,7
C(49)-C(48)-H(48)	118,7
C(50)-C(49)-C(48)	116,7(5)
C(50)-C(49)-H(49)	121,7
C(48)-C(49)-H(49)	121,7
N(12)-C(50)-C(49)	123,0(5)
N(12)-C(50)-H(50)	118,5
C(49)-C(50)-H(50)	118,5

Для создания эквивалентных атомов использовали преобразования симметрии.

Таблица D. Анизотропные параметры смещений ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения **14**.
Показатель степени фактора анизотропного смещения принимает вид: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
F(1)	159(3)	72(2)	54(2)	5(1)	-6(2)	14(2)
F(2)	108(2)	52(1)	56(1)	5(1)	-5(1)	3(1)
N(1)	57(2)	61(2)	54(2)	-18(2)	1(2)	0(2)
N(2)	60(2)	49(2)	40(2)	-1(1)	-1(1)	3(2)

N(3)	70(2)	43(2)	43(2)	-2(1)	-3(2)	3(2)
N(4)	49(2)	43(2)	48(2)	-6(1)	-6(1)	0(1)
N(5)	68(2)	52(2)	60(2)	5(2)	1(2)	-4(2)
N(6)	71(2)	46(2)	66(2)	0(2)	-18(2)	-2(2)
N(7)	61(2)	52(2)	54(2)	-14(2)	-5(2)	4(2)
N(8)	69(2)	40(2)	51(2)	3(1)	-3(2)	3(2)
N(9)	74(2)	44(2)	58(2)	-11(2)	0(2)	0(2)
N(10)	56(2)	46(2)	57(2)	-11(2)	3(1)	-6(2)
N(11)	80(3)	60(2)	82(3)	11(2)	-18(2)	-5(2)
N(12)	68(2)	78(3)	65(2)	2(2)	-5(2)	-25(2)
O(1)	84(2)	50(2)	69(2)	-6(2)	-13(2)	4(2)
O(2)	84(2)	104(3)	46(2)	-10(2)	-10(1)	9(2)
O(3)	121(3)	47(2)	69(2)	-1(2)	-5(2)	-2(2)
O(4)	92(2)	43(2)	107(3)	-1(2)	12(2)	-9(2)
C(1)	75(3)	72(3)	45(2)	-14(2)	2(2)	1(2)
C(2)	40(2)	55(2)	56(2)	-10(2)	-5(2)	-5(2)
C(3)	72(3)	55(3)	93(3)	-14(2)	-13(2)	1(2)
C(4)	52(2)	55(2)	44(2)	-9(2)	-5(2)	-1(2)
C(5)	42(2)	56(2)	48(2)	-10(2)	-4(2)	-4(2)
C(6)	72(3)	59(3)	46(2)	-2(2)	-2(2)	4(2)
C(7)	59(2)	50(2)	55(2)	-8(2)	-7(2)	-1(2)
C(8)	82(3)	76(3)	92(3)	-29(3)	-12(3)	-15(3)
C(9)	65(3)	47(2)	47(2)	-12(2)	-5(2)	10(2)
C(10)	70(3)	47(2)	45(2)	1(2)	6(2)	2(2)
C(11)	69(3)	47(2)	62(2)	-2(2)	8(2)	-12(2)
C(12)	60(2)	41(2)	49(2)	-5(2)	-1(2)	-9(2)

C(13)	67(2)	44(2)	39(2)	-2(2)	-3(2)	-2(2)
C(14)	68(3)	48(2)	64(2)	-9(2)	-13(2)	-12(2)
C(15)	73(3)	51(2)	50(2)	-8(2)	-16(2)	-4(2)
C(16)	49(2)	46(2)	46(2)	-9(2)	-7(2)	-2(2)
C(17)	43(2)	42(2)	44(2)	-6(2)	-5(2)	0(2)
C(18)	42(2)	45(2)	52(2)	-6(2)	-9(2)	-4(2)
C(19)	62(2)	49(2)	58(2)	-10(2)	-10(2)	-5(2)
C(20)	43(2)	47(2)	50(2)	-4(2)	-6(2)	-6(2)
C(21)	48(2)	51(2)	46(2)	-3(2)	-9(2)	-3(2)
C(22)	46(2)	46(2)	59(2)	-5(2)	-8(2)	-6(2)
C(23)	85(3)	62(3)	66(3)	12(2)	-1(2)	-13(2)
C(24)	85(3)	61(3)	75(3)	15(2)	-14(3)	-17(3)
C(25)	81(3)	43(2)	94(4)	-2(2)	-29(3)	-2(2)
C(26)	62(2)	64(3)	42(2)	-6(2)	-3(2)	7(2)
C(27)	56(2)	48(2)	57(2)	-6(2)	-5(2)	-2(2)
C(28)	103(4)	44(2)	95(4)	-9(2)	-23(3)	3(2)
C(29)	64(2)	50(2)	46(2)	-4(2)	2(2)	-4(2)
C(30)	47(2)	49(2)	48(2)	-8(2)	-1(2)	-4(2)
C(31)	56(2)	45(2)	45(2)	-1(2)	-4(2)	5(2)
C(32)	62(2)	52(2)	50(2)	-11(2)	2(2)	-10(2)
C(33)	85(3)	77(3)	90(3)	-21(3)	-9(3)	-25(3)
C(34)	72(3)	43(2)	53(2)	-10(2)	13(2)	-6(2)
C(35)	61(2)	45(2)	53(2)	-8(2)	1(2)	-4(2)
C(36)	61(2)	53(2)	53(2)	-9(2)	-8(2)	0(2)
C(37)	78(3)	76(3)	60(3)	-6(2)	-20(2)	11(3)
C(38)	90(3)	53(2)	50(2)	1(2)	-3(2)	7(2)

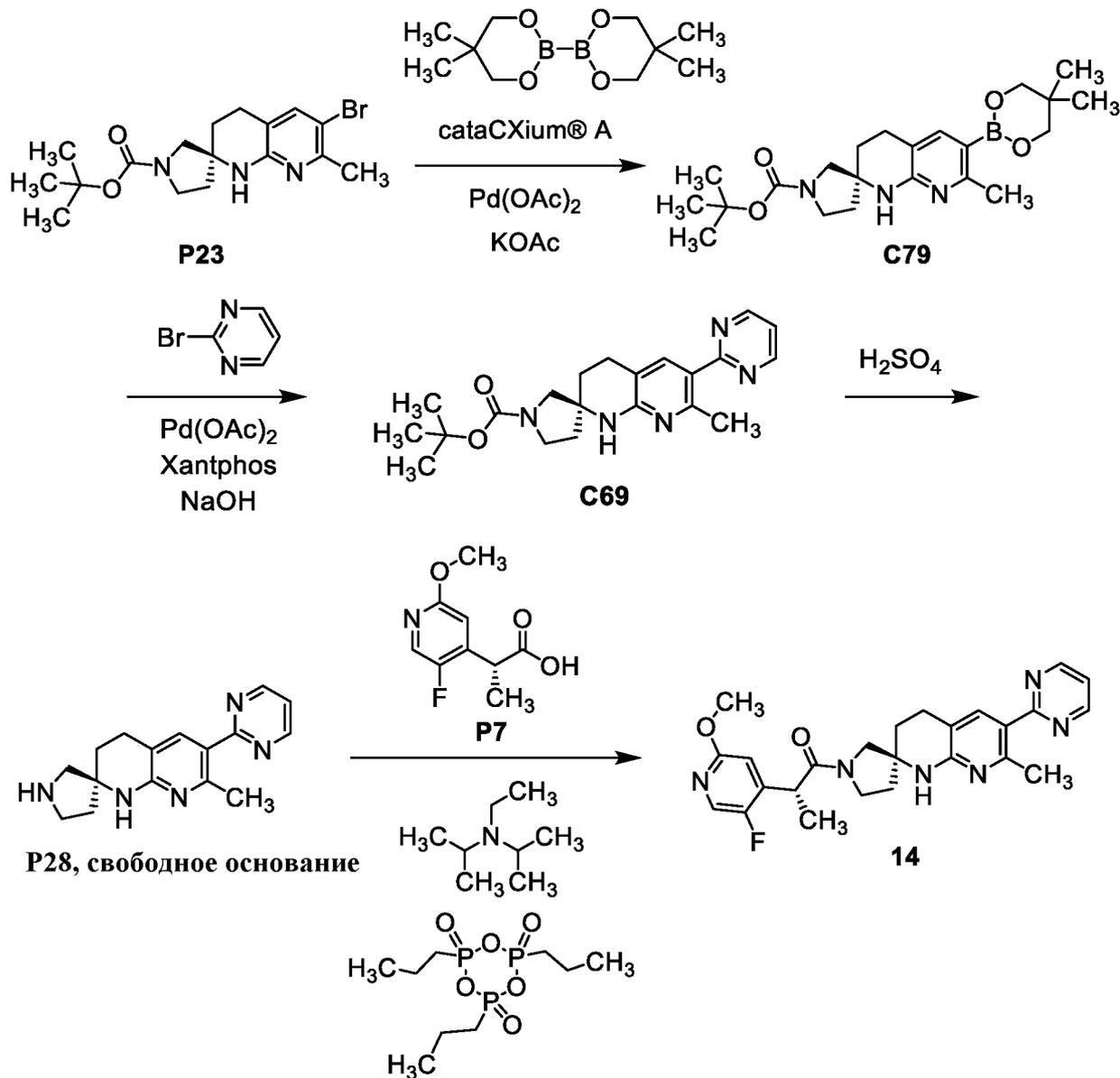
C(39)	61(2)	70(3)	72(3)	-25(2)	-12(2)	-4(2)
C(40)	62(2)	56(2)	74(3)	-22(2)	3(2)	-16(2)
C(41)	44(2)	49(2)	65(2)	-14(2)	2(2)	-7(2)
C(42)	46(2)	46(2)	59(2)	-10(2)	3(2)	-6(2)
C(43)	46(2)	54(2)	60(2)	-10(2)	-1(2)	-7(2)
C(44)	93(3)	70(3)	59(2)	-14(2)	6(2)	-20(3)
C(45)	41(2)	54(2)	66(2)	-4(2)	-3(2)	-10(2)
C(46)	48(2)	43(2)	71(3)	-9(2)	0(2)	-10(2)
C(47)	47(2)	62(3)	66(3)	2(2)	-8(2)	-15(2)
C(48)	95(4)	78(4)	91(4)	20(3)	-22(3)	-11(3)
C(49)	88(4)	91(4)	82(4)	25(3)	-26(3)	-25(3)
C(50)	70(3)	102(4)	70(3)	-2(3)	-6(2)	-35(3)

Таким образом, абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения из примера 14, определенную методом рентгеноструктурной кристаллографии монокристаллов (Фиг. 1), получают по данным рентгеноструктурного анализа монокристалла (программа ORTEP (от англ. Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot; кривая тепловых эллипсоидов из г. Окриджа) для создания графического изображения) для кристаллического соединения из примера 14: (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она. В каких-либо других воплощениях кристаллическая форма (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она является формой, описанной (или полученной) в примере 14.

Альтернативный синтез соединения из примера 14

(2R)-2-(5-Фтор-2-метокситиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(тиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (14)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S)-6-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (C79)

К 2-метилтетрагидрофурану (170 мл) добавляли ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин (**cataCXium® A**; 2,21 г; 6,16 ммоль), затем ацетат палладия(II) (0,461 мг; 2,05 ммоль); смесь с катализатором продували аргоном в течение 10-20 минут после каждой манипуляции. Смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 1 часа, затем охлаждали до температуры не выше 50°C.

В отдельном реакторе к 2-метилтетрагидрофурану (220 мл) добавляли соединение **P23** (98,2% по массе; 80,0 г; 205 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборинан

(60,3 г; 267 ммоль), ацетат калия (97% по массе; 62,4 г; 617 ммоль) и воду (2,37 мл; 132 ммоль). Стенки реактора промывали 2-метилтетрагидрофураном (100 мл) и полученную смесь продували аргоном в течение приблизительно 1 часа. Затем через канюлю в течение менее 2 минут добавляли смесь с катализатором и реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации со скоростью 1°C/минута. Через 4 часа выдерживания при температуре дефлегмации смесь охлаждали до 10°C, выдерживали при этой температуре в течение ночи и быстро, в течение 15 минут, обрабатывали по каплям водным раствором гидроксида натрия (1,0 М; 410 мл; 410 ммоль). В процессе добавления внутреннюю температуру поддерживали ниже 17°C. Полученную смесь нагревали до 20°C, разбавляли *трет*-бутил-метиловым эфиром (180 мл) и хорошо перемешивали в течение 5 минут, после чего подтверждали, что значение pH водного слоя составляет 10. К органическому слою добавляли водный раствор гидроксида натрия (1,0 М; 480 мл; 480 ммоль) в виде четырех порций в течение 4 минут; после перемешивания в течение 5 минут, органический слой отделяли и аналогичным образом экстрагировали водным раствором гидроксида натрия (1,0 М; 480 мл; 480 ммоль). Экстракты раствором гидроксида натрия объединяли, смешивали с толуолом (240 мл) и обрабатывали соляной кислотой (12,2 М; 62,3 мл; 760 ммоль), добавлял ее порциями с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 30°C. Значение pH полученной смеси составляло 14; добавляли дополнительное количество соляной кислоты (12,2 М; 34 мл; 415 ммоль) для подведения pH до 10. После перемешивания смеси в течение 5 минут водный слой экстрагировали толуолом (2 x 240 мл) и толуольные слои объединяли, получая соединение **C79** в виде раствора в толуоле. Основную часть этого вещества использовали на следующей стадии. Расчетный выход: 73,2 г (по данным количественного ЯМР анализа); 176 ммоль; выход 86% в виде раствора в толуоле.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (C69)

К раствору соединения **C79** в толуоле (с предыдущей стадии; 509 мл; содержащему 72,7 г (175 ммоль) соединения **C79**) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М; 530 мл; 530 ммоль), затем 2-бромпиримидин (39,0 г; 245 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 30 минут, после чего добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos; 1,27 г; 2,19 ммоль) и ацетат палладия(II) (394 мг; 1,76 ммоль). После нагревания реакционной смеси при 50°C в течение 3,5 часа ее охлаждали до 20°C, оставляли перемешиваться в течение ночи и

фильтровали. Осадок на фильтре промывали толуолом (150 мл), органический слой объединенных фильтратов промывали водой путем перемешивания в течение 5 минут и затем смесь отстаивали на 30 минут; твердые вещества в этой смеси оставались в органическом слое, который подвергали короткой дистилляции при 100 мбар (10 кПа) и 60°C. Дистилляцию смеси проводили до тех пор, пока объем смеси не составлял приблизительно 275 мл, после чего ее охлаждали до 20°C со скоростью 1°C/минута. После 30 минутного перемешивания смеси, в течение которых отмечали появление частиц твердого вещества, медленно по каплям за 30 минут добавляли гептан (727 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 минут, нагревали до 60°C со скоростью 1°C/минута и перемешивали при 60°C в течение 90 минут, после чего его охлаждали до 20°C со скоростью 1°C/минута и оставляли перемешиваться в течение 3 суток. После фильтрования с последующими промывкой твердого осадка на фильтре дважды фильтратом и один раз гептаном (220 мл) получали соединение **C69** в виде твердого вещества. Выход: 63,85 г; 167,4 ммоль, 96%. Чистота по HPLC: 99,4%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), [7.25 (br s) и 7.24 (br s), суммарно 1H], 3.56-3.49 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), [1.41 (s) и 1.39 (s), суммарно 9H].

Получение данных по дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD) для кристаллического соединения C69

Образец соединения C69 (полученного так, как описано выше на стадии 2) подвергали анализу методом дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD), и было обнаружено, что оно представляет собой кристаллическое вещество.

Анализ с применением дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили, используя дифрактометр AXS D8 Endeavor от Bruker, оснащенный медным (Cu) источником излучения. Значение щели расходимости устанавливали на 15 мм в режиме непрерывного облучения. Детекцию дифрагированного излучения выполняли с помощью детектора PSD-Lynx Eye, при этом отверстие детектора для PSD устанавливали на 4,123 градуса. Значения напряжения и силы электрического тока на рентгеновской трубке устанавливали равными 40 кВ и 40 мА, соответственно. Кроме того, в энергодисперсионном детекторе использовали никелевый фильтр. Данные собирали в гониометре Тета-Тета при длине волны Cu-излучения в диапазоне от 3,0 до 40,0 градуса 2-Тета с использованием размера шага 0,0100 градуса и продолжительности

шага 1,0 секунды. Антирассеивающий экран устанавливали на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы готовили, помещая их в кремниевый низкофоновый держатель для образцов, и вращали со скоростью 15 оборотов/мин в ходе сбора данных. Данные собирали, используя программное обеспечение DIFFRAC Plus от Bruker, а для анализа применяли программное обеспечение EVA Diffract Plus. Массив данных PXRD не обрабатывали до проведения поиска пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, отобранные с величиной порога 1, использовали для выполнения предварительного отнесения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки выполняли вручную; результат автоматизированных отнесений контролировали визуально и положения пиков корректировали относительно максимального пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Обычно, пики, которые оказались не разрешенными или соответствовали шуму, не отбирали. Типичная ошибка, связанная с положением пиков в случае PXRD, утвержденная в USP, составляет до +/- 0,2° 2-тета (USP-941).

Для кристаллической формы соединения **C69** наблюдали одну репрезентативную дифракционную картину, и она представлена на ФИГ. 4. В приведенной ниже Таблице X-C69 показан список дифракционных пиков, выраженных в терминах градуса 2 θ , и относительные интенсивности со значениями относительной интенсивности не менее 3,0% в случае PXRD для образца кристаллического соединения **C69**.

Таблица X-C69. Список пиков PXRD для соединения **C69**

Угол 2-тета	Относительная интенсивность (%)
5,2	47,3
10,4	22,3
14,9	100,0
15,3	46,0
15,7	18,7
16,3	33,9
17,4	11,5
18,2	4,6
18,7	14,8
19,2	95,0
20,2	72,6

20,6	23,2
20,9	17,5
22,0	95,1
22,7	11,8
24,9	87,3
25,8	4,0
27,1	10,8
28,2	4,2
28,5	10,5
29,0	6,6
30,2	8,3
31,0	3,4
32,7	8,5
33,1	9,4
35,8	4,6
37,1	6,7
39,0	4,6

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат или его соль. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат. В каких-либо других воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата. В каких-либо других воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-C69.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-

карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-C69. В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-C69. В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере четыре характерных пика (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 характерных пиков), в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-C69. В некоторых воплощениях кристаллическая форма *трет*-бутил-(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую, как показано на ФИГ. 4.

Стадия 3. Синтез (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] (P28, свободное основание)

Раствор соединения **C69** (96%-ного (по массе); 50,0 г; 126 ммоль) в воде (100 мл) и 2-пропанол (150 мл) добавляли в течение 10 минут к смеси воды (150 мл) и концентрированной серной кислоты (14,5 мл; 272 ммоль) при 80°C. После перемешивания реакционной смеси при 80°C в течение 4 часов ее охлаждали до 25°C и затем подвергали короткой дистилляции при 120°C и атмосферном давлении. Когда объем подвергаемой дистилляции смеси уменьшался приблизительно до 200 мл, температуру понижали до 50°C, добавляли активированный уголь (Dagco G-60; 10 г) и перемешивание продолжали в течение 1,5 часа при 50°C. Затем смесь охлаждали до 25°C и фильтровали, используя фильтр с размером пор 10 мкм. Осадок на фильтре промывали водой (100 мл) и объединенные фильтраты разбавляли 2-пропанолом (20 мл); полученную смесь, с pH 0,86, подщелачивали до момента замутнения, затем ее осветляли путем добавления 6 М водного раствора гидроксида натрия (приблизительно 75 мл). Полученное значение pH составляло 9,32. Смесь обрабатывали, добавляя по каплям дополнительное количество 6 М водного раствора гидроксида натрия (приблизительно 20 капель), до pH от 9,6 до 9,7, на этом этапе замутнение сохранялось. Перемешивание

продолжали в течение 45 минут, после чего добавляли дополнительное количество 6 М водного раствора гидроксида натрия (в целом приблизительно до 80 мл; 480 ммоль) и перемешивание продолжали при 20°C в течение 30 минут. Затем смесь нагревали до 50°C со скоростью 1°C/минута, перемешивали в течение 1,5 часа и охлаждали до 20°C со скоростью 1°C/минута. После перемешивания в течение 1,5 часа смесь фильтровали; осадок на фильтре промывали водным раствором гидроксида натрия (1 М; 100 мл; 100 ммоль) и сушили в течение ночи в вакууме при 50°C, получая соединение **P28, свободное основание**. Выход: 30,87 г; 98,1%-ный **P28** по данным количественного ЯМР анализа, 108 ммоль, 86%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 11,0; 8,4; 6,4 Гц, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 10,9; 8,6; 5,6 Гц, 1H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.61 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.65 (ddd, *J* = 12,7; 8,6; 6,4 Гц, 1H).

Получение данных по дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD) для кристаллического соединения P28

Образец соединения P28 (полученного так, как описано выше на стадии 3) подвергали анализу методом дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD), и было обнаружено, что оно представляет собой кристаллическое вещество.

Анализ с применением дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили, используя дифрактометр AXS D8 Endeavor от Bruker, оснащенный медным (Cu) источником излучения. Значение щели расходимости устанавливали на 15 мм в режиме непрерывного облучения. Детекцию дифрагированного излучения выполняли с помощью детектора PSD-Lynx Eye, при этом отверстие детектора для PSD устанавливали на 4,123 градуса. Значения напряжения и силы электрического тока на рентгеновской трубке устанавливали равными 40 кВ и 40 мА, соответственно. Кроме того, в энергодисперсионном детекторе использовали никелевый фильтр. Данные собирали в гониометре Тета-Тета при длине волны Cu-излучения в диапазоне от 3,0 до 40,0 градуса 2-Тета с использованием размера шага 0,0100 градуса и продолжительности шага 1,0 секунды. Антирассеивающий экран устанавливали на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы готовили, помещая их в кремниевый низкофоновый держатель для образцов, и вращали со скоростью 15 оборотов/мин в ходе сбора данных. Данные собирали, используя программное обеспечение DIFFRAC Plus от Bruker, а для анализа применяли программное обеспечение EVA Diffract Plus. Массив данных PXRD не обрабатывали до проведения поиска пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в

программном обеспечении EVA, пики, отобранные с величиной порога 1, использовали для выполнения предварительного отнесения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки выполняли вручную; результат автоматизированных отнесений контролировали визуально и положения пиков корректировали относительно максимального пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Обычно, пики, которые оказались не разрешенными или соответствовали шуму, не отбирали. Типичная ошибка, связанная с положением пиков в случае PXRD, утвержденная в USP, составляет до +/- 0,2° 2-тета (USP-941).

Для кристаллической формы соединения **P28** наблюдали одну репрезентативную дифракционную картину, и она представлена на ФИГ. 5. В приведенной ниже Таблице X-P28 показан список дифракционных пиков, выраженных в терминах градуса 2 θ , и относительные интенсивности со значениями относительной интенсивности не менее 3,0% в случае PXRD для образца кристаллического соединения **P28**.

Таблица X-P28. Список пиков PXRD для кристаллической формы соединения **P28**

Угол 2-тета	Относительная интенсивность (%)
9,5	100
12,8	30,1
13,3	8,4
13,9	46,9
18,8	83,5
19,1	64,7
20,3	13,0
21,8	20,8
22,3	66,4
23,4	3,8
24,3	46,7
26,5	68,8
27,9	3,0
28,4	3,2
29,1	8,6
29,5	3,7

30,5	4,6
31,6	15,4
35,6	9,1
36,6	6,0

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин] или его соль. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представляющее собой (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]. В каких-либо других воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина]. В каких-либо других воплощениях кристаллическая форма (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P28.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P28. В некоторых воплощениях кристаллическая форма of (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P28. В некоторых воплощениях кристаллическая форма (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере четыре характерных пика (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 характерных пиков), в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X-P28. В некоторых воплощениях кристаллическая форма (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина] демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую, как показано на ФИГ. 5.

Стадия 4. Синтез (2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она (14)

Суспензию соединения **P7** (19,1 г; 95,9 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) обрабатывали соединением **P28**, свободным основанием (98,1%-ным (по массе); 25 г; 87,2 ммоль), затем *N,N*-диизопропилэтиламином (19 мл; 110 ммоль). В течение 15 минут добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (50%-ный раствор (по массе) в этилацетате; 65 мл; 110 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 30°C. После перемешивания реакционной смеси в течение 100 минут, добавляли водный раствор бикарбоната натрия (1,14 М; 250 мл; 285 ммоль) (*осторожно: выделение газа*) и перемешивание продолжали в течение 10 минут при 20°C. Полученную смесь нагревали до 40°C, перемешивали в течение 30 минут и вновь обрабатывали водным раствором бикарбоната натрия (1,14 М; 125 мл; 142 ммоль). После перемешивания этой смеси в течение 80 минут, добавляли воду (75 мл) и перемешивание продолжали в течение 10 минут. Органический слой подвергали дистилляции при 60°C и 500 мбар (50 кПа) до тех пор, пока объем смеси не уменьшался до 5 объемов. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (125 мл), температуру подводили до значения от 45°C до 50°C и смесь фильтровали через диатомовую землю. Для промывки фильтровальной набивки использовали дополнительное количество 2-метилтетрагидрофурана (50 мл) и объединенные фильтраты подвергали дистилляции при 60°C и 500 мбар (50 кПа) до приблизительно 3 объемов. Температуру повышали до 80°C пока на дне реактора не появлялись частицы твердого вещества, затем снижали до 50°C. Полученное вещество обрабатывали при 50°C в течение 15 минут гептаном (250 мл) и оставляли перемешиваться при 50°C в течение 90 минут. Затем его охлаждали до 20°C со скоростью 1°C/минута и оставляли перемешиваться в течение 3 суток, после чего разбавляли до объема 600 мл, добавляя 10 моль%-ный 2-метилтетрагидрофуран в гептане. После фильтрования получали осадок на фильтре, который промывали гептаном (75 мл) и сушили в течение ночи при 50°C в вакууме, получая (2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (соединение **14**) в виде твердого вещества. Выход: 29,63 г; 64,06 ммоль, 73%. Чистота по HPLC: 100%. LCMS *m/z* 463,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ [8.81 (d, *J* = 4,8 Гц) и 8.80 (d, *J* = 4,7 Гц), суммарно 2H], [8.12 (s) и 8.10 (s), суммарно 1H],

[7.90 (s) и 7.87 (s), суммарно 1Н], [7.33 (s) и 7.23 (s), суммарно 1Н], 7.30-7.26 (m, 1Н), [6.75 (d, $J = 4,8$ Гц) и 6.69 (d, $J = 4,8$ Гц), суммарно 1Н], [4.15 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.10 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1Н], [3.83 (s) и 3.82 (s), суммарно 3Н], [3.78-3.71 (m), 3.61-3.49 (m), 3.47-3.41 (m), 3.42 (d, $J = 11,2$ Гц), 3.32-3.28 (m, предположительно; частично перекрытый пиком воды) и 3.25 (d, $J = 10,4$ Гц), суммарно 4Н], [2.80-2.65 (m) и 2.5-2.43 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 2Н], [2.59 (s) и 2.57 (s), суммарно 3Н], [2.03-1.94 (m) и 1.87-1.72 (m), суммарно 3Н], 1.67-1.60 (m, 1Н), 1.36-1.30 (m, 3Н).

Получение данных по дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD) для кристаллического соединения из примера 14

Образец соединения из примера 14 (полученного по существу так, как описано в этом способе альтернативного синтеза, за исключением того, что на стадии 4 фильтрование через диатомовую землю заменяли обработкой смеси тиолом SiliaMetS[®] с последующим фильтрованием. Тиол SiliaMetS[®]: Silicycle Inc., номер продукта R51030B) размельчали и подвергали анализу методом дифракции рентгеновских лучей на порошке (PXRD), и было обнаружено, что оно представляет собой кристаллическое вещество (обозначенное как Форма I).

Анализ с применением дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили, используя дифрактометр AXS D8 Endeavor от Bruker, оснащенный медным (Cu) источником излучения. Значение щели расходимости устанавливали на 15 мм в режиме непрерывного облучения. Детекцию дифрагированного излучения выполняли с помощью детектора PSD-Lynx Eye, при этом отверстие детектора для PSD устанавливали на 4,123 градуса. Значения напряжения и силы электрического тока на рентгеновской трубке устанавливали равными 40 кВ и 40 мА, соответственно. Кроме того, в энергодисперсионном детекторе использовали никелевый фильтр. Данные собирали в гониометре Тета-Тета при длине волны Cu-излучения в диапазоне от 3,0 до 40,0 градуса 2-Тета с использованием размера шага 0,0100 градуса и продолжительности шага 1,0 секунды. Антирассеивающий экран устанавливали на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы готовили, помещая их в кремниевый низкофононовый держатель для образцов, и вращали со скоростью 15 оборотов/мин в ходе сбора данных. Данные собирали, используя программное обеспечение DIFFRAC Plus от Bruker, а для анализа применяли программное обеспечение EVA Diffract Plus. Массив данных PXRD не обрабатывали до проведения поиска пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в

программном обеспечении EVA, пики, отобранные с величиной порога 1, использовали для выполнения предварительного отнесения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки выполняли вручную; результат автоматизированных отнесений контролировали визуально и положения пиков корректировали относительно максимального пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью не менее 3%. Обычно, пики, которые оказались не разрешенными или соответствовали шуму, не отбирали. Типичная ошибка, связанная с положением пиков в случае PXRD, утвержденная в USP, составляет до +/- 0,2° 2-тета (USP-941).

Для Формы I из примера 14 наблюдали одну репрезентативную дифракционную картину, и она представлена на ФИГ. 1. В приведенной ниже Таблице X1 показан список дифракционных пиков, выраженных в терминах градуса 2θ , и относительные интенсивности со значениями относительной интенсивности не менее 3,0% в случае PXRD для образца кристаллического соединения из **примера 14**.

Таблица X1

Угол 2-тета	Относительная интенсивность (%)
8,2	8,6
8,7	45,6
11,1	65,9
12,6	28,7
12,7	17,8
13,3	10,6
15,7	5,0
16,4	6,3
17,5	12,1
18,0	46,3
18,2	45,7
19,4	7,6
20,3	38,0
20,8	9,9
21,1	9,2
21,3	14,6

22,1	7,9
22,4	7,5
24,8	4,6
25,1	10,2
26,0	100,0
26,3	57,0
27,9	4,2
28,5	14,0
28,8	6,1
29,1	4,8
33,1	3,4
35,2	4,7
37,1	3,0

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма (2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она. В каких-либо других воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма (2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, обозначенная как Форма I.

В некоторых воплощениях Форма I (из примера 14) демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в терминах 2θ , выбранный из пиков при $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; и $13,3 \pm 0,2^\circ$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в терминах 2θ , при $8,7 \pm 0,2^\circ$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в терминах 2θ , при $11,1 \pm 0,2^\circ$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере один характерный пик, в терминах 2θ , при $13,3 \pm 0,2^\circ$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ ,

выбранный из пиков при $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; и $13,3 \pm 0,2^\circ$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую два характерных пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $8,7 \pm 0,2^\circ$; и $11,1 \pm 0,2$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характерных пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; и $13,3 \pm 0,2^\circ$.

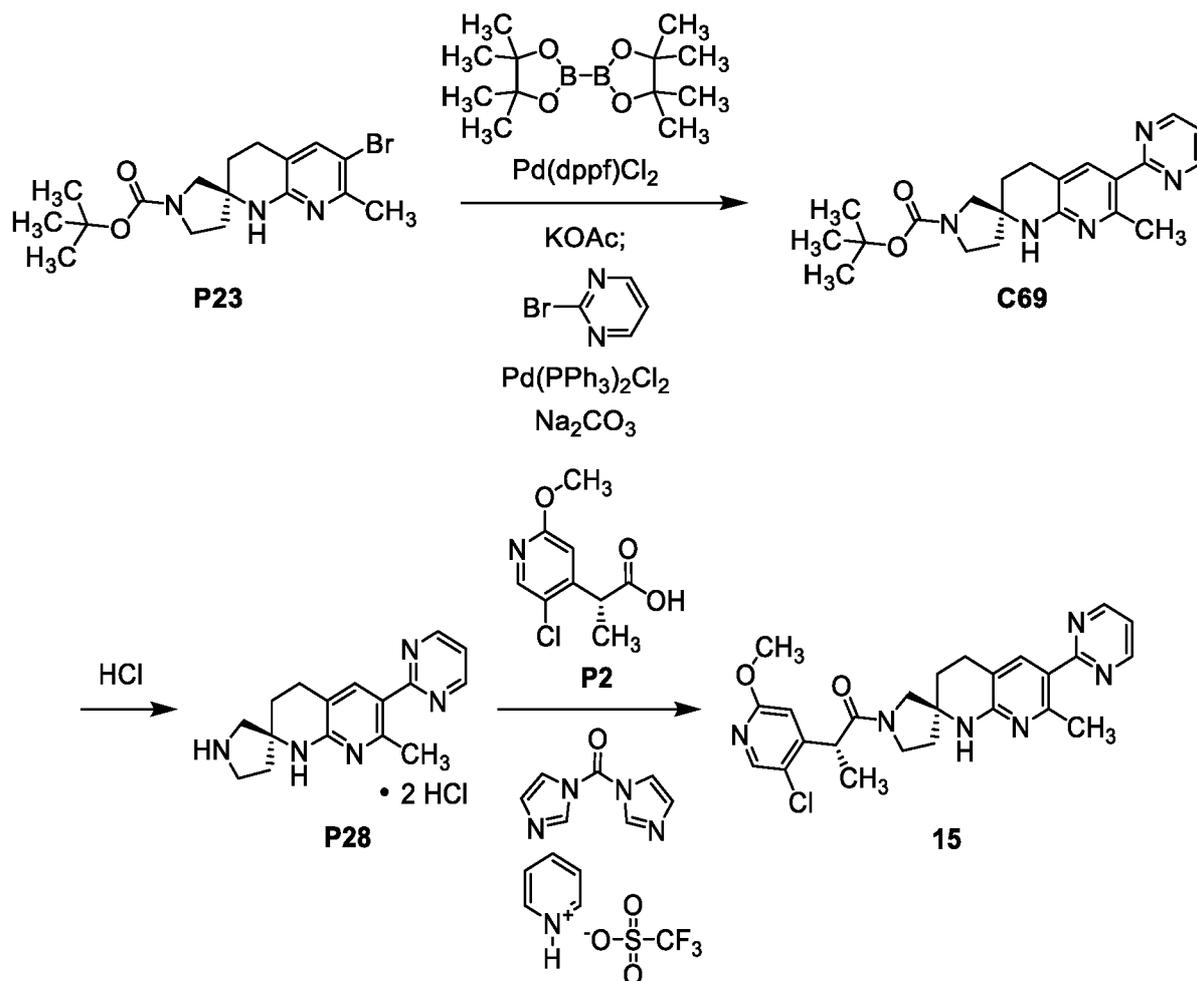
В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; и $26,0 \pm 0,2$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $8,7 \pm 0,2^\circ$; и $26,0 \pm 0,2^\circ$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $11,1 \pm 0,2^\circ$; и $26,0 \pm 0,2^\circ$. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характерных пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $8,7 \pm 0,2^\circ$; $11,1 \pm 0,2^\circ$; и $26,0 \pm 0,2^\circ$.

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере два характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X1. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере три характерных пика, в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X1. В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке, содержащую по меньшей мере четыре характерных пика (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 характерных пиков), в терминах 2θ , как и пики, перечисленные в Таблице X1.

В некоторых воплощениях Форма I демонстрирует картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую, как показано на ФИГ. 1.

Пример 15

(2R)-2-(5-Хлор-2-метокситиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(тиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (15)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(2S)-7-метил-6-(тиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (C69)

Смесь 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (249 мг; 0,981 ммоль), соединения **P23** (250 мг; 0,654 ммоль), комплекса дихлорметана и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (26,7 мг; 32,7 мкмоль) и высушенного в сушильном шкафу ацетата калия (257 мг; 2,62 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) продували, барботируя через нее азот в течение 5 минут. После герметичного закрывания реакционного флакона его нагревали до 100°C в алюминиевом блоке в течение 2 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Далее к реакционной смеси добавляли 2-бромпириимидин (109 мг; 0,686 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (22,9 мг; 32,6 мкмоль) и дегазированный водный раствор карбоната натрия (2,0 М; 0,817 мл; 1,63 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через диатомовую землю. Органический слой фильтрата промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над

сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме; после хроматографии на силикагеле (элюенты: 20%-ный, затем 50%-ный, далее 100%-ный этилацетат в гептане) получали соединение **C69** в виде белого твердого вещества. Выход: 55,0 мг; 0,144 ммоль; 22%. LCMS m/z 382,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.76 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.62-3.26 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.06-1.77 (m, 4H), 1.46 (br s, 9H).

Стадия 2. Синтез (2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], дигидрохлоридной соли (P28)

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4,0 М; 0,144 мл; 0,576 ммоль) добавляли к раствору соединения **C69** (55,0 мг; 0,144 ммоль) в смеси дихлорметана (0,5 мл) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего LCMS анализ показал превращение в соединение **P28**: LCMS m/z 282,3 $[M+H]^+$. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая соединение **P28** в виде желтого смолообразного вещества. Выход: 50 мг; 0,141 ммоль; 98%.

Стадия 3. Синтез (2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она (15)

К раствору соединения **P2** (16,7 мг; 77,4 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли трифторметансульфонат пиридиния (35,6 мг; 0,155 ммоль). Полученный раствор обрабатывали 1,1'-карбонилдиимидазолом (12,6 мг; 77,7 мкмоль) в виде одной порции и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Затем добавляли раствор соединения **P28** (25,0 мг; 70,6 мкмоль) в ацетонитриле (2 мл) в виде одной порции и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего реакционную смесь разбавляли водным раствором хлорида аммония и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 20%-100% этилацетата в гептане) и затем сверхкритической флюидной хроматографией (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 150 бар (15 МПа)) получали (2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-

пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (**15**). Выход: 5,9 мг; 12 мкмоль; 17%. LCMS m/z 479,3 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ [8.81 (d, $J = 5,0$ Гц) и 8.81 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 2H], [8.15 (s) и 8.14 (s), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.81 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.81 (s) и 6.76 (s), суммарно 1H], [4.32 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.23 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], 3.91 (br s, 3H), [3.9-3.83 (m) и 3.76-3.52 (m), суммарно 3H], [3.49 (d, $J = 12,2$ Гц) и 3.38-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 1H], [2.93-2.72 (m) и 2.56-2.47 (m), суммарно 2H], [2.57 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], [2.16-2.07 (m) и 2.05-1.84 (m), суммарно 3H], 1.80-1.73 (m, 1H), [1.43 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.42 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H].

*Альтернативная стадия 3. Синтез (2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она (**15**) для проведения рентгеноструктурного анализа кристалла*

Трифторметансульфонат пиридиния (112 мг; 0,487 ммоль) добавляли к раствору соединения **P2** (вещества из *подготовительных примеров P2 и P3*; 50,0 мг; 0,232 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Полученный раствор обрабатывали 1,1'-карбонилдимидазолом (39,5 мг; 0,244 ммоль) в виде одной порции и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли в виде одной порции раствор соединения **P28** (82,1 мг; 0,232 ммоль); через 1 час добавляли каплю воды, получая раствор. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов LCMS анализ показал превращение в соединение **15**: LCMS m/z 479,3 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия; органический слой последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане) получали (2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он (**15**) в виде твердого вещества. Выход: 102 мг; 0,213 ммоль; 92%.

Это вещество при нагревании растворяли в смеси (приблизительно 12 мл) 10%-ного этилацетата в гептане. Раствор оставляли охлаждаться и оставляли стоять, частично

прикрыв, при комнатной температуре в течение 3 суток. Полученное твердое вещество использовали в качестве кристалла для рентгеноструктурного анализа (см. ниже).

Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения из примера 15

Рентгеноструктурный анализ монокристалла

Сбор данных проводили на дифрактометре D8 Venture от Bruker при комнатной температуре. Сбор данных заключался в сканировании по углам омега и фи. Для используемого кристаллического вещества микроразмерного и мультидоменного типа получали данные по тета-дифракции в области разрешения выше 0,90-0,94 Å.

Структуру разрешали методом внутреннего фазирования, используя пакет программ SHELX в пространственной группе триклинного класса *P1*. Впоследствии структуру уточняли, используя метод наименьших квадратов в полноматричном приближении. Определяли все атомы, не являющиеся атомами водорода, и их координаты уточняли с использованием анизотропных параметров смещений.

Атомы водорода, расположенные при атоме азота, были найдены на основании разностной карты Фурье и их координаты уточнены исходя из ограничений по расстояниям связей. Остальные атомы водорода помещали в рассчитанные положения и для них допускали колебания относительно их атомов-носителей. Окончательное уточнение заключалось в использовании изотропных параметров смещений для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры с применением методов максимального правдоподобия (Hoof, 2008) проводили, используя программу PLATON (Spek). Результаты указывают на то, что абсолютная структура идентифицирована корректно. С помощью этого метода вычислено, что вероятность того, что данная структура является корректной, составляет 100,0%. Как сообщается, параметр Хоофта составляет 0,04 с ESD (выборочным стандартным отклонением) (3), а параметр Парсона составляет 0,05 с ESD (3).

Окончательное значение R-фактора составляло 6,9%. Окончательная разностная карта Фурье не выявила никаких пропусков или смещения электронной плотности.

Информация о соответствующем кристалле, сборе данных и уточнении структуры суммирована в Таблице E. Координаты атомов, длины связей и параметры смещений приведены в Таблицах F-H.

Программное обеспечение и ссылки

См. список, приведенный выше для *рентгеноструктурного анализа*

монокристалла соединения из примера 14.

Таблица Е. Данные о кристалле и уточнение структуры для соединения из примера 15

Брутто-формула	$C_{25}H_{27}ClN_6O_2$	
Рассчитанная по формуле молекулярная масса	478,97	
Температура	296(2) К	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	Триклинная	
Пространственная группа	$P1$	
Размеры элементарной ячейки	$a = 10,4965(18)$ Å	$\alpha = 81,230(9)^\circ$
	$b = 10,6212(19)$ Å	$\beta = 79,685(8)^\circ$
	$c = 11,0122(12)$ Å	$\gamma = 79,614(10)^\circ$
Объем	1178,9(3) Å ³	
Z	2	
Плотность (рассчитанная)	1,349 Мг/м ³	
Коэффициент поглощения	1,722 мм ⁻¹	
F(000)	504	
Размер кристалла	0,060 x 0,060 x 0,010 мм ³	
Диапазон измерений угла тета при сборе данных	6,184-59,264°	
Диапазоны показателей	$-11 \leq h \leq 10, -11 \leq k \leq 11, -10 \leq l \leq 12$	
Количество собранных рефлексов	4221	
Количество независимых рефлексов	3443 [$R_{int} = 0,0452$]	
Полнота по тета = 59,264°	74,4%	
Поправка на поглощение	Эмпирическая	
Метод уточнения	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении для F ²	
Данные/ограничения/параметры	3443/5/625	
Критерий согласия для F ²	1,015	
Конечные значения R-факторов [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0683, wR2 = 0,1935$	
R-факторы (все данные)	$R1 = 0,0784, wR2 = 0,2014$	
Абсолютный структурный параметр	0,03(2)	

Коэффициент экстинкции

n/a

Наибольшие диффер. пик и дырка

0,260 и -0,298 e.Å⁻³

Таблица F. Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные параметры смещений ($\text{Å}^2 \times 10^3$) для соединения **15**. $U(\text{eq})$ определено как одна треть следа ортогонализированного тензора U^{ij}

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl(1)	6162(5)	4556(4)	11470(4)	125(2)
Cl(2)	4027(3)	11950(3)	2739(3)	86(1)
N(1)	11100(10)	-1274(12)	12928(11)	78(3)
N(2)	12296(10)	-2540(12)	11435(11)	80(3)
N(3)	11631(8)	868(10)	8803(9)	61(3)
N(4)	11360(9)	3087(10)	8424(9)	68(3)
N(5)	9017(9)	5024(10)	7873(9)	67(3)
N(6)	5332(9)	8256(11)	10307(10)	72(3)
N(7)	-1168(11)	7183(13)	11403(11)	88(4)
N(8)	-2377(10)	8821(12)	12537(12)	83(4)
N(9)	-1657(9)	11396(11)	9171(10)	68(3)
N(10)	-1362(10)	11712(11)	7026(11)	73(3)
N(11)	1032(10)	12150(10)	5137(10)	70(3)
N(12)	4409(9)	8180(11)	3666(10)	71(3)
O(1)	7653(9)	5298(12)	6446(9)	102(4)
O(2)	5331(8)	9404(9)	8371(9)	84(3)
O(3)	2327(9)	13665(9)	4947(11)	100(3)
O(4)	4159(11)	6908(9)	5559(10)	98(3)
C(1)	11155(16)	-2308(19)	13774(16)	101(5)
C(2)	11720(14)	-3506(16)	13502(17)	89(5)
C(3)	12286(14)	-3571(13)	12349(18)	86(5)
C(4)	11689(11)	-1436(14)	11799(12)	67(3)
C(5)	11631(10)	-254(12)	10866(11)	62(3)
C(6)	11710(9)	-233(11)	9576(12)	60(3)
C(7)	11862(12)	-1425(13)	8971(13)	75(4)
C(8)	11460(10)	1989(12)	9247(11)	61(3)

C(9)	11378(10)	2074(12)	10523(11)	60(3)
C(10)	11467(10)	940(13)	11319(12)	62(3)
C(11)	11182(12)	3353(14)	10987(11)	73(4)
C(12)	11518(12)	4419(14)	9962(13)	76(4)
C(13)	10902(10)	4341(13)	8816(12)	65(3)
C(14)	11176(13)	5386(15)	7705(14)	84(4)
C(15)	10092(11)	5415(13)	6946(11)	71(4)
C(16)	9390(11)	4583(12)	9082(11)	64(3)
C(17)	7821(13)	5021(14)	7545(11)	72(4)
C(18)	6709(11)	4755(13)	8557(13)	72(3)
C(19)	5586(14)	4333(18)	8079(17)	101(5)
C(20)	6199(11)	5987(14)	9216(12)	68(3)
C(21)	5946(10)	7194(12)	8450(12)	64(3)
C(22)	5527(10)	8276(13)	9099(13)	65(3)
C(23)	5014(14)	10543(15)	9005(16)	89(4)
C(24)	5559(12)	7091(15)	10974(13)	81(4)
C(25)	5945(12)	5998(14)	10461(13)	75(4)
C(26)	-1245(16)	6381(17)	12445(16)	95(5)
C(27)	-1873(15)	6660(20)	13529(17)	95(5)
C(28)	-2410(14)	7950(20)	13559(15)	95(5)
C(29)	-1732(11)	8410(14)	11493(12)	68(3)
C(30)	-1664(10)	9299(14)	10335(13)	72(4)
C(31)	-1749(10)	10643(14)	10277(12)	68(3)
C(32)	-1946(13)	11343(15)	11388(15)	88(4)
C(33)	-1446(11)	10898(14)	8114(13)	72(4)
C(34)	-1396(11)	9544(13)	8072(12)	67(3)
C(35)	-1483(10)	8810(12)	9214(12)	62(3)
C(36)	-1180(13)	9021(13)	6858(13)	78(4)
C(37)	-1550(12)	10052(14)	5801(13)	77(4)
C(38)	-893(11)	11211(14)	5831(12)	72(4)
C(39)	-1136(15)	12299(16)	4759(14)	89(4)
C(40)	-50(13)	13094(14)	4635(13)	80(4)
C(41)	622(11)	10909(11)	5577(12)	66(3)

C(42)	2171(13)	12537(13)	5212(11)	70(4)
C(43)	3280(12)	11502(13)	5641(12)	67(3)
C(44)	4468(15)	12138(18)	5781(17)	100(5)
C(45)	3660(11)	10362(12)	4923(13)	67(3)
C(46)	3735(12)	9103(15)	5546(11)	70(3)
C(47)	4094(11)	8102(14)	4900(15)	77(4)
C(48)	4662(15)	5801(14)	4915(15)	88(4)
C(49)	4354(12)	9371(14)	3082(14)	76(4)
C(50)	3994(11)	10478(13)	3653(12)	65(4)

Таблица G. Длины связей [\AA] и углы [$^\circ$] для соединения **15**

Cl(1)-C(25)	1,754(13)
Cl(2)-C(50)	1,728(11)
N(1)-C(4)	1,307(18)
N(1)-C(1)	1,328(18)
N(2)-C(4)	1,313(18)
N(2)-C(3)	1,370(17)
N(3)-C(8)	1,326(16)
N(3)-C(6)	1,336(14)
N(4)-C(8)	1,364(14)
N(4)-C(13)	1,436(17)
N(4)-H(4X)	0,99(3)
N(5)-C(17)	1,367(17)
N(5)-C(16)	1,441(16)
N(5)-C(15)	1,454(14)
N(6)-C(22)	1,307(17)
N(6)-C(24)	1,344(17)
N(7)-C(26)	1,320(18)
N(7)-C(29)	1,340(18)
N(8)-C(29)	1,319(19)
N(8)-C(28)	1,342(19)
N(9)-C(33)	1,317(19)
N(9)-C(31)	1,350(16)

N(10)-C(33)	1,366(16)
N(10)-C(38)	1,464(19)
C(13)-C(14)	1,545(17)
C(14)-C(15)	1,52(2)
C(14)-H(14A)	0,9700
C(14)-H(14B)	0,9700
C(15)-H(15A)	0,9700
C(15)-H(15B)	0,9700
C(16)-H(16A)	0,9700
C(16)-H(16B)	0,9700
C(17)-C(18)	1,498(17)
C(18)-C(19)	1,53(2)
C(18)-C(20)	1,56(2)
C(18)-H(18)	0,9800
C(19)-H(19A)	0,9600
C(19)-H(19B)	0,9600
C(19)-H(19C)	0,9600
C(20)-C(25)	1,35(2)
C(20)-C(21)	1,433(17)
C(21)-C(22)	1,408(19)
C(21)-H(21)	0,9300
C(23)-H(23A)	0,9600
C(23)-H(23B)	0,9600
C(23)-H(23C)	0,9600
C(24)-C(25)	1,33(2)
C(24)-H(24)	0,9300
C(26)-C(27)	1,30(3)
C(26)-H(26)	0,9300
C(27)-C(28)	1,39(2)
C(27)-H(27)	0,9300
C(28)-H(28)	0,9300
C(29)-C(30)	1,465(18)
C(30)-C(35)	1,38(2)

C(30)-C(31)	1,407(19)
C(31)-C(32)	1,49(2)
C(32)-H(32A)	0,9600
C(32)-H(32B)	0,9600
C(32)-H(32C)	0,9600
C(33)-C(34)	1,44(2)
C(34)-C(35)	1,372(17)
C(34)-C(36)	1,49(2)
C(35)-H(35)	0,9300
C(36)-C(37)	1,525(18)
C(36)-H(36A)	0,9700
C(36)-H(36B)	0,9700
C(37)-C(38)	1,52(2)
C(37)-H(37A)	0,9700
C(37)-H(37B)	0,9700
C(38)-C(39)	1,543(19)
C(38)-C(41)	1,547(16)
C(39)-C(40)	1,51(2)
C(39)-H(39A)	0,9700
C(39)-H(39B)	0,9700
C(40)-H(40A)	0,9700
C(40)-H(40B)	0,9700
C(41)-H(41A)	0,9700
C(41)-H(41B)	0,9700
C(42)-C(43)	1,538(18)
C(43)-C(45)	1,502(19)
C(43)-C(44)	1,56(2)
C(43)-H(43)	0,9800
C(44)-H(44A)	0,9600
C(44)-H(44B)	0,9600
C(44)-H(44C)	0,9600
C(45)-C(50)	1,372(18)
C(45)-C(46)	1,403(18)

C(46)-C(47)	1,33(2)
C(46)-H(46)	0,9300
C(48)-H(48A)	0,9600
C(48)-H(48B)	0,9600
C(48)-H(48C)	0,9600
C(49)-C(50)	1,38(2)
C(49)-H(49)	0,9300

Для создания эквивалентных атомов использовали преобразования симметрии.

Таблица Н. Анизотропные параметры смещений ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для соединения **15**.
Показатель степени фактора анизотропного смещения принимает вид: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	182(4)	78(3)	80(3)	15(2)	22(3)	9(3)
Cl(2)	99(2)	68(2)	76(2)	14(2)	0(2)	-10(2)
N(1)	81(7)	66(8)	74(8)	7(6)	7(6)	-12(5)
N(2)	78(6)	60(8)	93(8)	7(6)	-13(6)	-2(6)
N(3)	57(5)	44(7)	74(7)	3(5)	-6(4)	3(4)
N(4)	78(6)	53(7)	58(6)	6(5)	0(5)	2(5)
N(5)	75(6)	59(7)	53(6)	7(5)	6(5)	1(5)
N(6)	76(6)	63(8)	69(8)	-1(6)	4(5)	-10(5)
N(7)	97(8)	76(10)	75(8)	4(6)	2(6)	2(6)
N(8)	72(6)	86(10)	88(9)	-1(7)	-2(6)	-28(6)
N(9)	62(5)	64(7)	67(7)	-6(5)	15(5)	-7(5)
N(10)	82(6)	48(7)	76(7)	-3(5)	15(5)	-4(5)
N(11)	78(7)	51(7)	67(6)	5(5)	5(5)	-2(5)
N(12)	83(7)	63(8)	56(7)	-8(5)	8(5)	2(5)
O(1)	93(6)	130(10)	65(6)	0(6)	-2(5)	14(6)
O(2)	96(6)	53(6)	89(6)	4(5)	2(5)	-3(5)
O(3)	104(7)	45(6)	138(9)	-7(6)	19(6)	-16(5)
O(4)	137(8)	41(6)	104(7)	7(5)	-3(6)	-9(5)
C(1)	115(11)	86(14)	87(11)	22(10)	0(9)	-19(9)

C(2)	89(9)	72(13)	97(12)	36(10)	-12(8)	-29(8)
C(3)	90(9)	36(9)	135(15)	3(8)	-36(10)	-10(7)
C(4)	61(7)	59(9)	69(9)	10(6)	-2(6)	-6(6)
C(5)	61(7)	57(9)	56(7)	4(6)	9(5)	-4(5)
C(6)	48(6)	42(8)	84(9)	-1(6)	-4(6)	2(5)
C(7)	82(7)	55(9)	75(8)	5(6)	-3(6)	3(6)
C(8)	55(6)	51(9)	64(8)	13(6)	-1(5)	4(5)
C(9)	63(7)	43(8)	69(8)	5(6)	-7(6)	-7(5)
C(10)	59(6)	62(9)	63(7)	0(6)	-14(5)	-4(6)
C(11)	80(7)	75(10)	55(7)	6(6)	-15(6)	4(6)
C(12)	83(8)	58(9)	85(9)	-8(7)	-10(7)	-8(6)
C(13)	63(7)	53(9)	67(8)	3(6)	6(6)	-3(6)
C(14)	87(9)	55(9)	93(10)	3(7)	22(8)	-12(7)
C(15)	86(8)	53(8)	57(7)	4(6)	16(6)	1(6)
C(16)	75(7)	43(7)	63(7)	4(5)	-5(6)	1(5)
C(17)	94(10)	67(9)	40(7)	2(5)	0(6)	10(7)
C(18)	74(7)	54(9)	81(9)	-1(6)	-9(7)	-1(6)
C(19)	94(10)	92(13)	122(13)	-32(10)	-13(9)	-15(8)
C(20)	58(6)	66(9)	70(9)	-2(6)	4(6)	-5(5)
C(21)	57(6)	50(8)	75(8)	-5(6)	3(6)	1(5)
C(22)	55(6)	59(9)	74(9)	8(6)	-10(6)	-5(5)
C(23)	91(9)	54(10)	117(12)	1(8)	-18(8)	-10(7)
C(24)	82(8)	79(12)	65(8)	-12(7)	22(7)	3(7)
C(25)	77(8)	65(10)	66(9)	10(7)	14(7)	-5(7)
C(26)	115(11)	78(13)	79(11)	14(9)	-8(9)	-8(8)
C(27)	92(10)	96(15)	91(12)	34(10)	-27(9)	-29(9)
C(28)	98(10)	115(16)	74(10)	-15(9)	7(8)	-42(10)
C(29)	53(6)	71(10)	72(9)	3(7)	6(6)	-16(6)
C(30)	53(7)	72(10)	78(9)	-4(7)	18(6)	-4(6)
C(31)	62(7)	70(10)	67(8)	-5(7)	13(6)	-19(6)
C(32)	85(8)	72(10)	101(11)	-10(8)	17(8)	-23(7)
C(33)	62(7)	70(10)	68(8)	4(7)	17(6)	-7(6)
C(34)	59(7)	60(9)	78(9)	-12(6)	3(6)	-6(6)

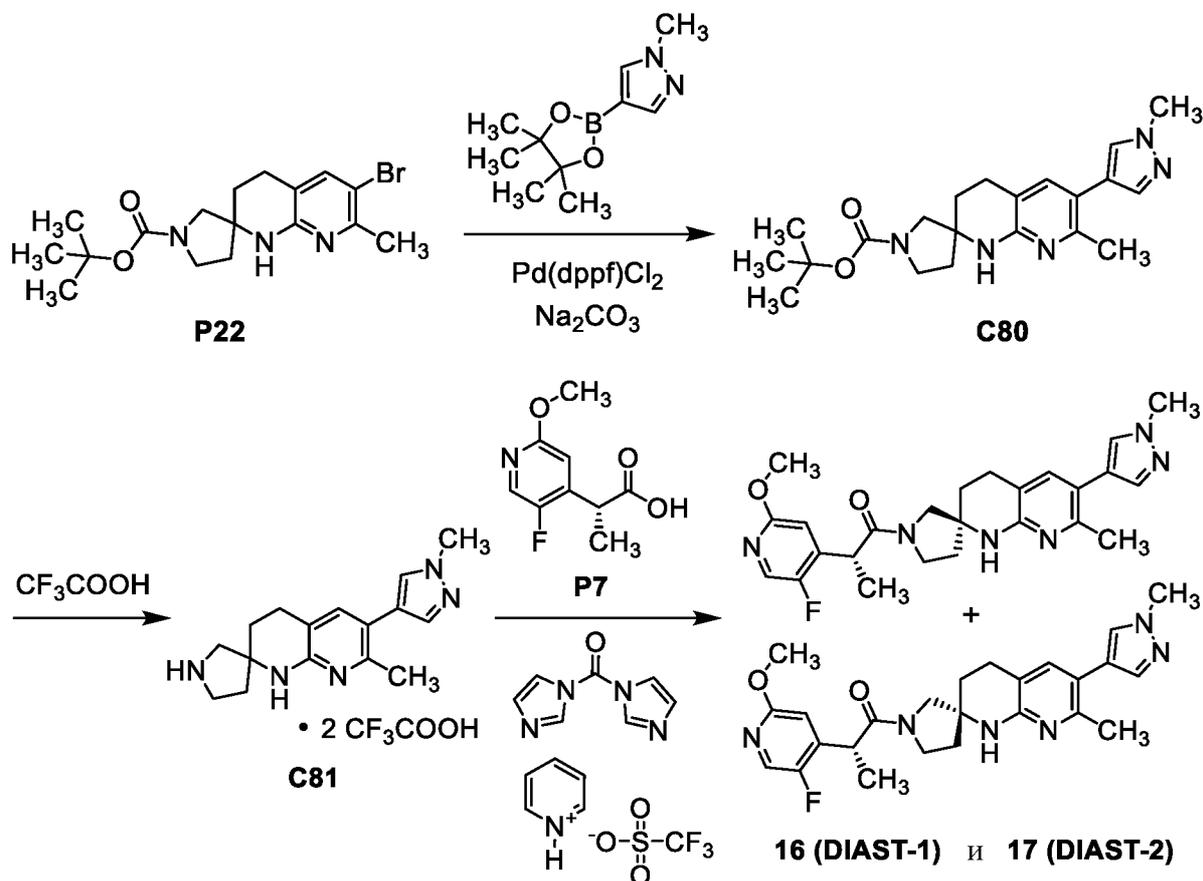
C(35)	58(6)	40(8)	83(9)	-5(6)	2(6)	-4(5)
C(36)	83(8)	57(9)	87(9)	-7(7)	12(7)	-20(6)
C(37)	68(7)	79(11)	85(9)	-15(7)	-9(6)	-13(7)
C(38)	65(7)	70(10)	70(8)	-2(7)	7(6)	-2(6)
C(39)	109(10)	73(11)	79(10)	-5(8)	-10(8)	-4(8)
C(40)	97(9)	57(9)	71(8)	2(6)	4(7)	5(7)
C(41)	79(7)	36(7)	72(8)	-5(5)	6(6)	-2(5)
C(42)	88(9)	54(9)	58(7)	-6(6)	25(6)	-16(7)
C(43)	82(8)	59(9)	56(7)	-1(6)	-7(6)	-12(6)
C(44)	104(10)	85(13)	112(12)	5(9)	-21(9)	-26(9)
C(45)	63(7)	44(8)	85(10)	-9(6)	11(6)	-5(5)
C(46)	76(7)	76(11)	45(7)	8(6)	2(6)	-4(7)
C(47)	62(7)	54(10)	101(12)	18(8)	-10(7)	0(6)
C(48)	119(11)	41(9)	98(10)	12(7)	-17(8)	-11(7)
C(49)	82(8)	55(10)	76(9)	6(7)	3(7)	2(7)
C(50)	65(7)	58(9)	63(8)	17(6)	-1(6)	-15(6)

Таким образом, абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения из примера 15, определенную методом рентгеноструктурной кристаллографии монокристаллов (Фиг. 2), получают по данным рентгеноструктурного анализа монокристалла (программа ORTEP для создания графического изображения) для кристаллического соединения из примера 15: (2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложена кристаллическая форма (2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она. В каких-либо других воплощениях кристаллическая форма (2*R*)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она представляет собой форму, описанную (или полученную) в примере 15.

Примеры 16 и 17

(2*R*)-2-(5-Фтор-2-метокситиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAS*T-1 (**16**), и (2*R*)-2-(5-фтор-2-метокситиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, *DIAS*T-2 (**17**)



*Стадия 1. Синтез трет-бутил-7-метил-6-(1-метил-1*H*-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (**C80**)*

Смесь соединения **P22** (100 мг; 0,262 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (109 мг; 0,524 ммоль), комплекса дихлорметана и бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (10,7 мг; 13,1 мкмоль) и водного раствора карбоната натрия (2,0 М; 0,33 мл; 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) продували азотом. Реакционный флакон герметично закрывали и нагревали до 80°C в течение ночи, после чего LCMS анализ показал превращение в соединение **C80**: LCMS m/z 384,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее распределяли между этилацетатом и водой и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в гептане), получая

соединение **C80** в виде твердого вещества. Выход: 93 мг; 0,24 ммоль; 92%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*), характерные пики: δ 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.26 (m, 4H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), [1.47 (s) и 1.45 (s), суммарно 9H].

Стадия 2. Синтез 7-метил-6-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], бис(трифторацетатной) соли (C81)

К раствору соединения **C80** (92 мг; 0,24 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее концентрировали в вакууме и остаток дважды совместно упаривали со смесью этилацетат/гептан, получая соединение **C81** в виде смолообразного вещества. Выход: 128 мг; предположительно количественный. LCMS *m/z* 284,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез (2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, DIAST-1 (16), и (2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она, DIAST-2 (17)

К раствору соединения **P7** (23,9 мг; 0,120 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли трифторметансульфонат пиридиния (57,8 мг; 0,252 ммоль), затем 1,1'-карбонилдиимидазол (20,4 мг; 0,126 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 45 минут добавляли раствор соединения **C81** (34,0 мг; 66,5 мкмоль) в ацетонитриле и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. LCMS анализ на этом этапе показал наличие продукта конденсации: LCMS *m/z* 465,3 [M+H]⁺. Затем реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и разбавленным водным раствором хлорида аммония; органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки хроматографией на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане), затем сверхкритической флюидной хроматографией (колонка: Lux Cellulose-1, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **16** ((2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-

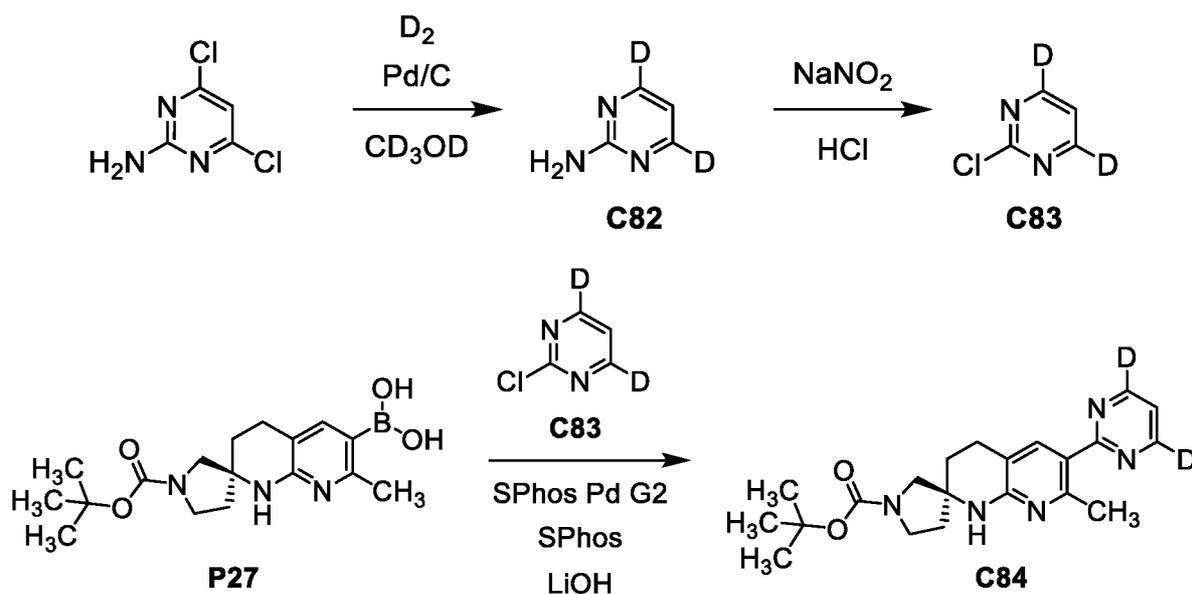
он, DIAST-1), а элюирующийся вторым диастереомер как соединение **17** ((2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2).

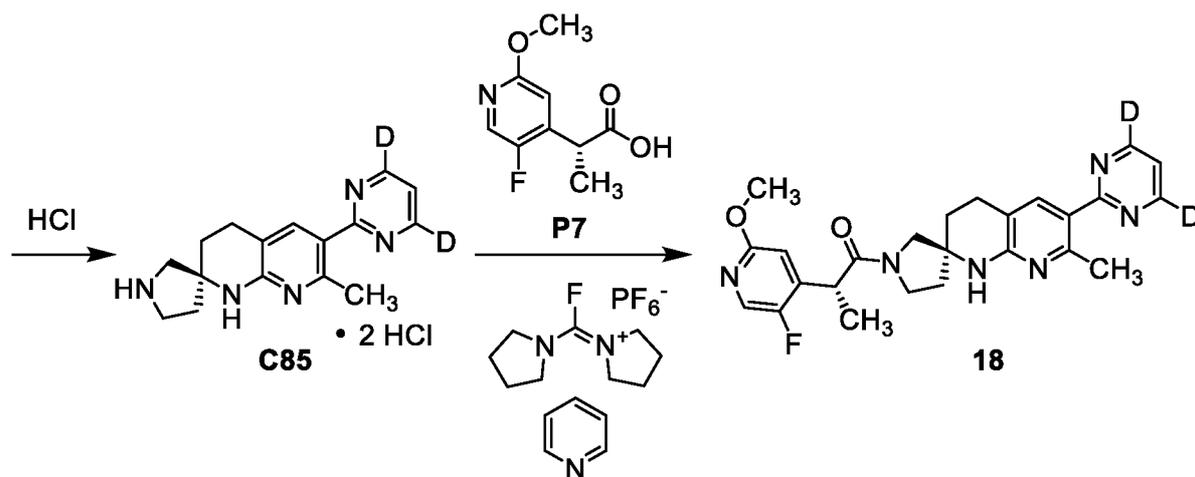
Соединение **16**. Выход: 7,3 мг; 15,7 мкмоль; 24%. LCMS m/z 465,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ [7.99 (d, $J = 1,6$ Гц) и 7.97 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.67 (s) и 7.67 (s), суммарно 1H], 7.55-7.52 (m, 1H), [7.29 (s) и 7.27 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.72 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.18 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.92 (s) и 3.92 (s), суммарно 3H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [3.88-3.83 (m), 3.75-3.56 (m) и 3.54 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,1$ Гц), суммарно 3H], [3.45 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.36 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 1H], [2.89-2.70 (m) и 2.59-2.49 (m), суммарно 2H], [2.37 (s) и 2.34 (s), суммарно 3H], 2.13-1.81 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 3H). Время удерживания: 3,71 минуты (условия анализа: колонка: Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)).

Соединение **17**. Выход: 6,2 мг; 13,3 мкмоль; 20%. LCMS m/z 466,6 [M+H]⁺. Время удерживания: 4,64 минуты (условия анализа идентичны использованным для соединения **16**).

Пример 18

(2*R*)-2-(5-Фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{{(2*S*)-7-метил-6-[(4,6-²H₂)тиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он (**18**)





Стадия 1. Синтез (4,6-²H₂)тиримидин-2-амина (C82)

К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (500 мг; 3,05 ммоль) в метаноле-*d*₄ (10 мл) добавляли палладий на угле (100 мг) и триэтиламин (1,3 мл; 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного дейтерия при 20°C в течение 6 часов, после чего фильтровали для удаления катализатора. После промывки собранного катализатора метанолом (2 x 10 мл) объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, затем подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-80% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C82** в виде белого твердого вещества. Выход: 210 мг; 2,16 ммоль; 71%. LCMS *m/z* 98,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6.60-6.52 (br s, 2H), 6.53 (s, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-хлор(4,6-²H₂)тиримидина (C83)

Промежуточное соединение **C82** (210 мг; 2,16 ммоль) порциями добавляли к концентрированной соляной кислоте (0,7 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали до гомогенного состояния. Затем раствор охлаждали до примерно -15°C, после чего по каплям в течение 1 часа добавляли холодный раствор нитрита натрия (298 мг; 4,32 ммоль) в воде (0,5 мл), поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне от -15°C до -10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и оставляли для повышения температуры до примерно -5°C; затем ее осторожно нейтрализовали до pH 7 путем добавления 30%-ного водного раствора гидроксида натрия, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 0°C. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 5 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соединение **C83**

в виде белого твердого вещества. Выход: 115 мг; 0,987 ммоль; 46%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.60 (s, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(2S)-7-метил-6-[(4,6- $^2\text{H}_2$)тиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (C84)

Смесь соединения **C83** (40 мг; 0,34 ммоль), соединения **P27** (119 мг; 0,34 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (SPhos; 5,6 мг; 14 мкмоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (Sphos-Pd 2-го поколения (G2); 4,9 мг; 6,8 мкмоль) и водного раствора гидроксида лития (2 М; 0,4 мл; 0,8 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) продували азотом в течение 3 минут, после чего реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Затем ее концентрировали в вакууме; остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-50% этилацетата в петролейном эфире), получая соединение **C84** в виде желтого твердого вещества. Выход: 116 мг; 0,302 ммоль; 89%. LCMS m/z 384,3 [M+H] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ [8.04 (s) и 8.01 (s), суммарно 1H], 7.14 (s, 1H), 3.67-3.30 (m, 4H), 2.92-2.76 (m, 2H), [2.74 (s) и 2.73 (s), суммарно 3H], 2.12-1.79 (m, 4H), [1.47 (s) и 1.46 (s), суммарно 9H].

Стадия 4. Синтез (2S)-7-метил-6-[(4,6- $^2\text{H}_2$)тиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидина], дигидрохлоридной соли (C85)

Раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (4 М; 3 мл) добавляли к раствору соединения **C84** (116 мг; 0,302 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. После концентрирования в вакууме получали соединение **C85** в виде желтого твердого вещества. Выход: 108 мг; 0,303 ммоль; количественный. LCMS m/z 284,2 [M+H] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.09-9.93 (br s, 1H), 9.82-9.67 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.26-2.07 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H).

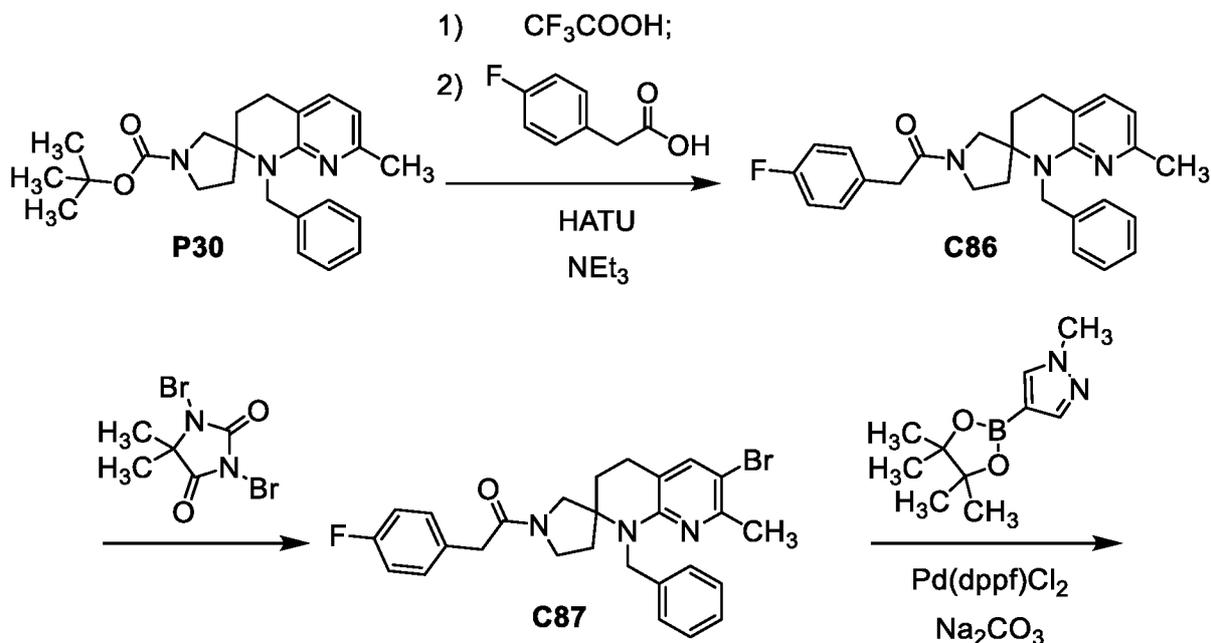
Стадия 5. Синтез (2R)-2-(5-фтор-2-метоксиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-[(4,6- $^2\text{H}_2$)тиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-она (18)

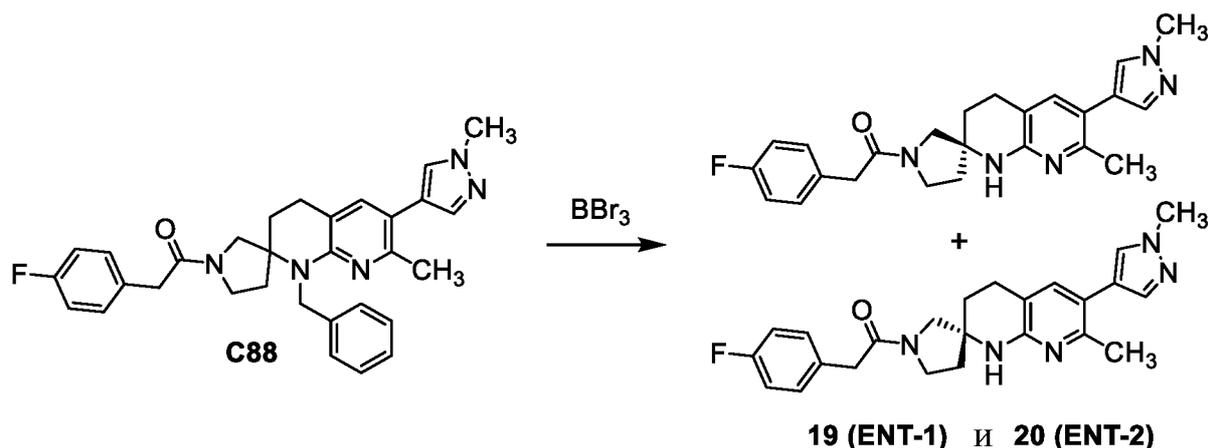
Раствор соединения **C85** (80 мг; 0,22 ммоль), соединения **P7** (45 мг; 0,23 ммоль), гексафторфосфата фтор- N,N,N',N' -бис(тетраметилен)формамина (BTFFH; 85 мг; 0,27 ммоль) и пиридина (71 мг; 0,890 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. После выливания реакционной смеси в водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) ее экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл); объединенные органические

слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане) получали (2*R*)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2*S*)-7-метил-6-[(4,6-²H₂)пириимидин-2-ил]-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он (**18**) в виде белого твердого вещества. Выход: 27 мг; 58 мкмоль; 26%. LCMS *m/z* 465,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ [8.00 (d, *J* = 1,7 Гц) и 7.98 (d, *J* = 1,7 Гц), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.82 (s), суммарно 1H], [7.31 (s) и 7.30 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, *J* = 4,9 Гц) и 6.73 (d, *J* = 4,9 Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, *J* = 6,9 Гц) и 4.20 (q, *J* = 6,9 Гц), суммарно 1H], [3.93-3.85 (m), 3.77-3.67 (m), 3.67-3.57 (m), 3.53 (AB кватер, *J*_{AB} = 12,2 Гц, Δ*v*_{AB} = 35,5 Гц) и 3.39 (d, *J* = 10,6 Гц), суммарно 4H], [3.89 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.95-2.75 (m) и 2.64-2.55 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.16-2.06 (m) и 2.05-1.85 (m), суммарно 3H], 1.84-1.75 (m, 1H), [1.45 (d, *J* = 6,9 Гц) и 1.44 (d, *J* = 6,9 Гц), суммарно 3H].

Примеры 19 и 20

2-(4-Фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он, ENT-1 (**19**), и 2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он, ENT-2 (**20**)





Стадия 1. Синтез 1-(1-бензил-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она (C86)

К раствору соединения **P30** (110,0 мг; 0,280 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (319 мг; 2,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем ее концентрировали в вакууме, несколько раз упаривали совместно с этилацетатом и растворяли в дихлорметане (4 мл). Полученный раствор обрабатывали триэтиламиноом (84,9 мг; 0,839 ммоль), гексафторфосфатом *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (НАТУ; 117 мг; 0,308 ммоль) и (4-фторфенил)уксусной кислотой (43,1 мг; 0,280 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане), получая соединение **C86** в виде светлого рыжевато-коричневого твердого вещества. Выход: 120 мг; 0,279 ммоль; количественный. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ [7.31-7.13 (m), 7.13-7.06 (m) и 7.05-6.91 (m), суммарно 10H], 6.44-6.38 (m, 1H), 5.11-4.97 (m, 1H), [4.88 (d, компонент АВ квартета, $J = 16,8$ Гц) и 4.77 (d, компонент АВ квартета, $J = 16,7$ Гц), суммарно 1H], [3.71-3.60 (m), 3.59-3.37 (m) и 3.33-3.24 (m), суммарно 6H], [2.83-2.69 (m) и 2.62-2.51 (m), суммарно 2H], 2.35-2.17 (m, 1H), [2.24 (s) и 2.23 (s), суммарно 3H], 2.01-1.68 (m, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-(1-бензил-6-бром-7-метил-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-она (C87)

К раствору соединения **C86** (120 мг; 0,279 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли в виде нескольких небольших порций 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (47,9 мг; 0,168 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры; через 30 минут с использованием LCMS анализа наблюдали наличие соединения **C87**: LCMS m/z 508,3 (наблюдали изотопную линию брома) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Через 1

час реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-100% этилацетата в гептане), получая соединение **C87**. Выход: 65,0 мг; 0,128 ммоль; 46%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ [7.35-7.17 (m), 7.16-7.06 (m) и 7.05-6.91 (m), суммарно 10H], [4.98 (d, компонент АВ квартета, $J = 16,7$ Гц) и 4.98 (d, компонент АВ квартета, $J = 16,8$ Гц), суммарно 1H], [4.80 (d, компонент АВ квартета, $J = 16,8$ Гц) и 4.72 (d, компонент АВ квартета, $J = 16,7$ Гц), суммарно 1H], [3.72-3.62 (m), 3.58-3.43 (m) и 3.33-3.24 (m), суммарно 6H], [2.85-2.69 (m) и 2.62-2.48 (m), суммарно 2H], 2.38-2.15 (m, 1H), [2.34 (s) и 2.32 (s), суммарно 3H], 2.01-1.70 (m, 3H).

Стадия 3. Синтез 1-[1-бензил-7-метил-6-(1-метил-1H-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(4-фторфенил)этан-1-она (C88)

В реакционный флакон загружали соединение **C87** (65,0 мг; 0,128 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (33,1 мг; 0,159 ммоль), комплекс дихлорметана и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (5,20 мг; 6,37 мкмоль), водный раствор карбоната натрия (2,0 М; 0,127 мл; 0,254 ммоль) и 1,4-диоксан (3 мл). После продувания флакона азотом его герметично закрывали нагревали при 90°C в течение ночи, после чего LCMS анализ показал превращение в соединение **C88**: LCMS m/z 510,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водным раствором хлорида аммония. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагеле (градиент: 0%-10% метанола в дихлорметане) получали соединение **C88** в виде твердого вещества. Выход: 65,0 мг; 0,128 ммоль; количественный.

Стадия 4. Синтез 2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1H-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-она, ENT-1 (19), и 2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1H-тиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-стиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-она, ENT-2 (20)

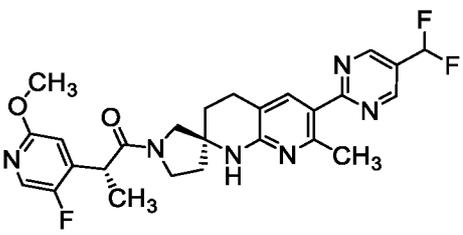
К раствору соединения **C88** (65,0 мг; 0,128 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при -78°C добавляли раствор трибромида бора в дихлорметане (1,0 М; 0,765 мл; 0,765 ммоль), после чего реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 15 часов. Затем ее обрабатывали метанолом (0,5 мл) и

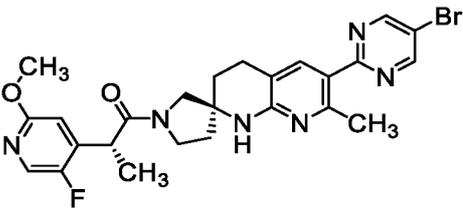
концентрировали в вакууме. Разделение на составляющие ее энантиомеры проводили, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak AS-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 83:7 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение **19** (2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он, ENT-1), а элюирующийся вторым диастереомер как соединение **20** (2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он, ENT-2).

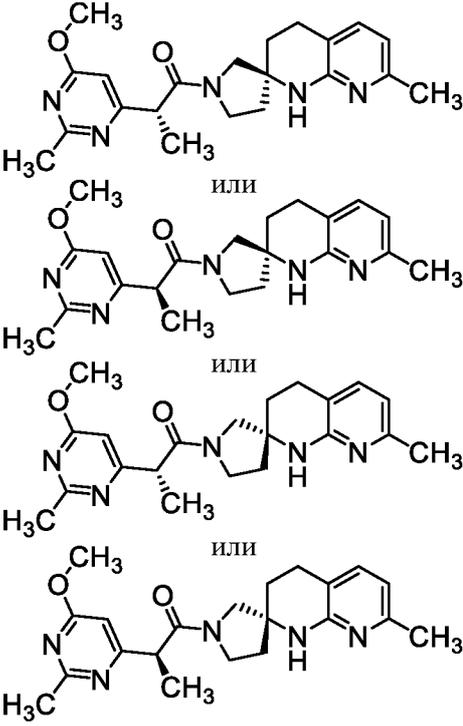
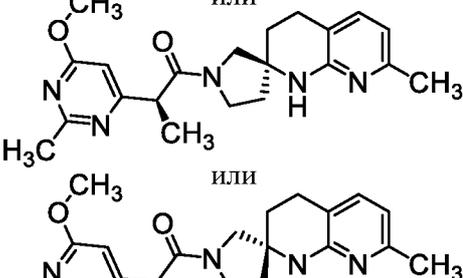
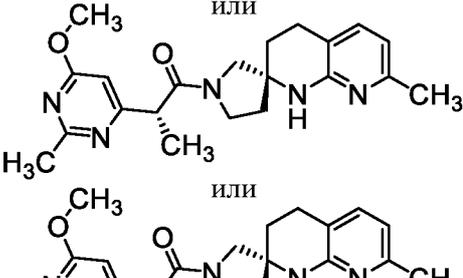
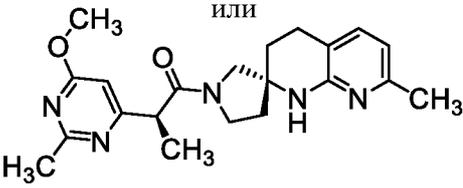
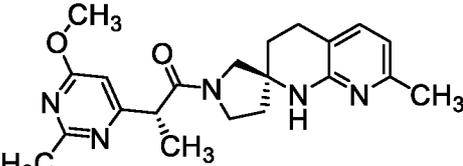
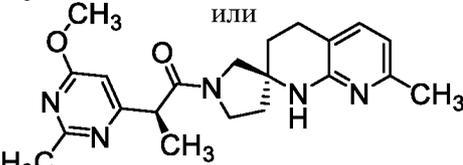
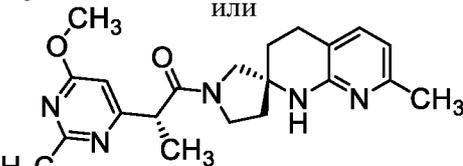
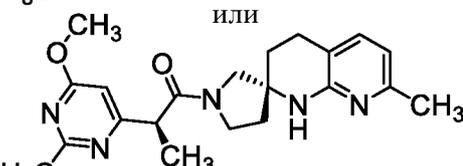
Соединение **19**. Выход: 3,8 мг; 9,1 мкмоль; 7%. LCMS m/z 442,5 [M+Na⁺]. Время удерживания: 2,88 минуты (условия анализа: колонка: Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)).

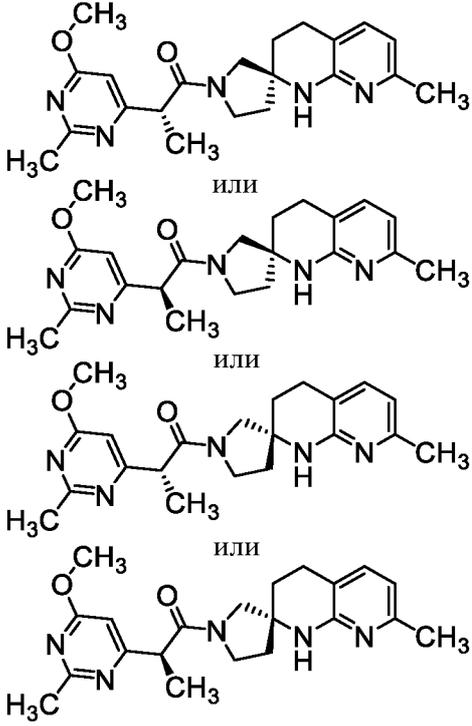
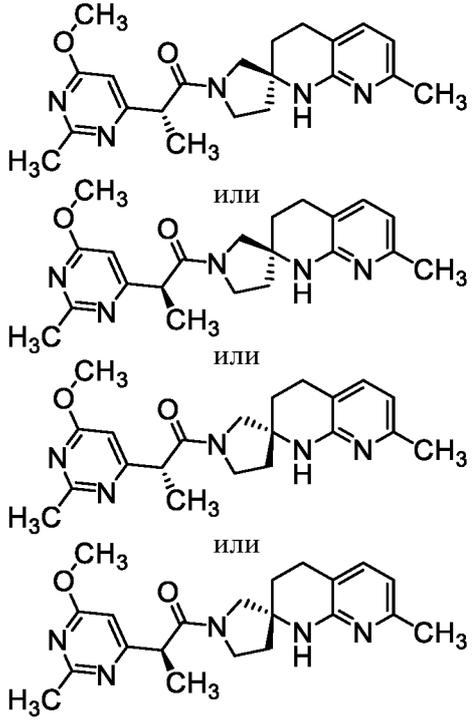
Соединение **20**. Выход: 2,0 мг; 4,8 мкмоль; 4%. LCMS m/z 442,5 [M+Na⁺]. Время удерживания: 4,01 минуты (условия анализа идентичны использованному для соединения **19**).

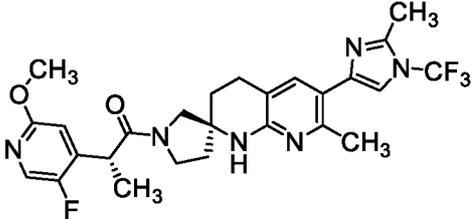
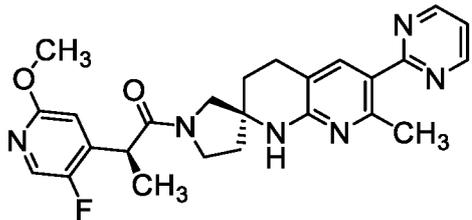
Таблица 1. Способ синтеза, структура и физико-химические данные соединений из примеров 21-201

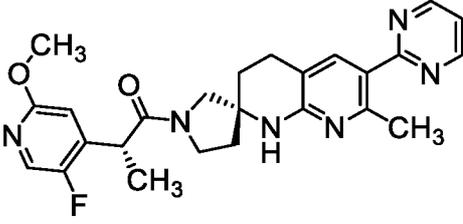
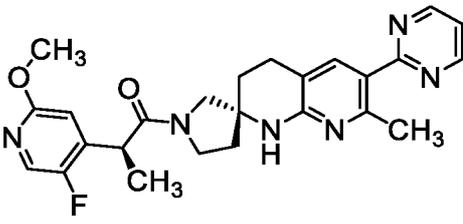
Но- мер при- мер а	Способ синтеза; неприобр етенные исходные вещества	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ; масс-спектр, m/z [M+H] ⁺ обнаруженного иона или время удерживания при HPLC; масс-спектр m/z [M+H] ⁺ (если не указано иное)
21	Пример 18; P27, P7		8.98-8.93 (m, 2H), [8.05 (s) и 8.02 (s), суммарно 1H], [8.00 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], 6.98 (br t, $J_{HF} = 55$ Гц, 1H), [6.78 (d, J = 4,9 Гц) и 6.73 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H],

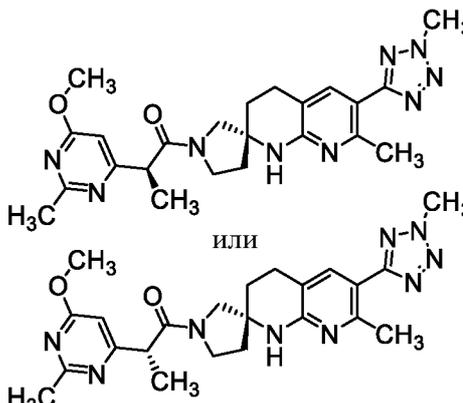
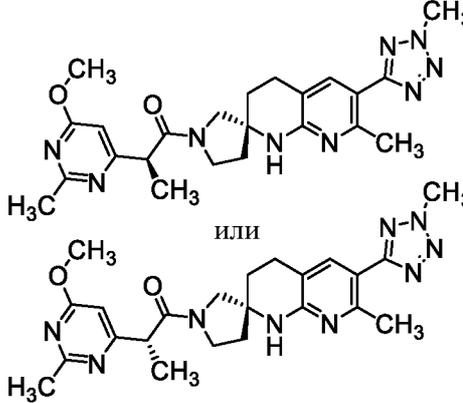
			<p>[3.95-3.83 (m) и 3.77-3.67 (m), суммарно 1H], [3.89 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], 3.67-3.54 (m, 2H), [3.52-3.46 (m) и 3.43-3.37 (m), суммарно 1H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя], [2.95-2.75 (m) и 2.7-2.53 (m), суммарно 2H], [2.66 (s) и 2.63 (s), суммарно 3H], 2.18-1.84 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 513,3</p>
22	<p>Пример 18¹; P27, P7</p>		<p>[8.88 (s) и 8.88 (s), суммарно 2H], 8.01-7.94 (m, 2H), [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.94-3.84 (m), 3.77-3.67 (m), 3.65-3.57 (m), 3.64 (d, половина АВ квартета, $J = 10,9$ Гц), 3.53 (АВ квартет, $J_{AB} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 36,4$ Гц) и 3.39 (d, половина АВ квартета, $J = 10,7$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.93-2.74 (m) и 2.61-2.53 (m), суммарно 2H], [2.62 (s) и 2.60 (s), суммарно 3H], [2.15-2.06 (m) и 2.04-1.83 (m), суммарно 3H], 1.83-1.74 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 543,3 (наблюдали изотопную линию брома)</p>

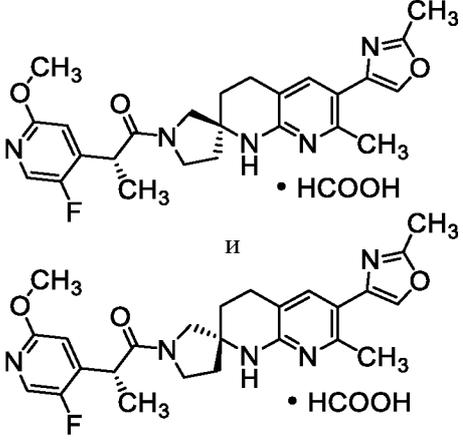
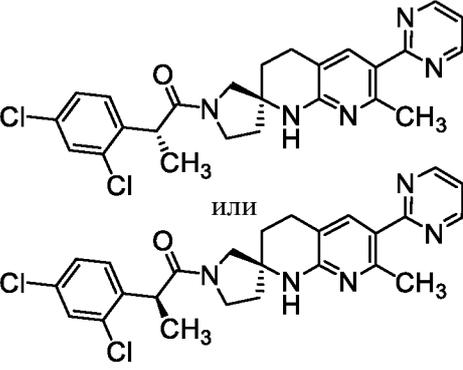
23	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{2,3}; P17, P4</p>	 <p>или</p>  <p>или</p>  <p>или</p>  <p>DIAST-1</p>	6,05 минуты ⁴ ; 382,3 ⁵
24	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{2,3}; P17, P4</p>	 <p>или</p>  <p>или</p>  <p>или</p>  <p>DIAST-2</p>	7,40 минуты ⁴ ; 382,3 ⁵

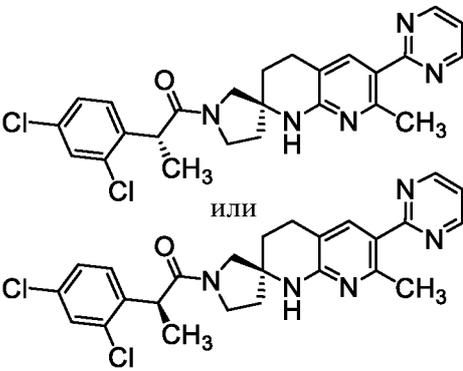
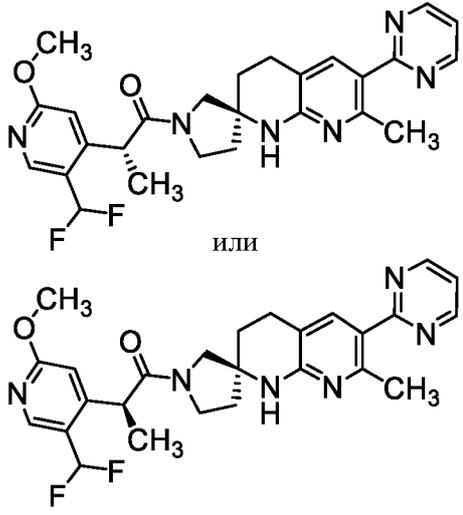
25	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{2,3}; P17, P4</p>	 <p>или</p> <p>или</p> <p>или</p> <p>или</p> <p>DIAST-3</p>	5,49 минуты ⁶ ; 382,3 ⁵
26	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{2,3}; P17, P4</p>	 <p>или</p> <p>или</p> <p>или</p> <p>или</p> <p>DIAST-4</p>	6,23 минуты ⁶ ; 382,3 ⁵

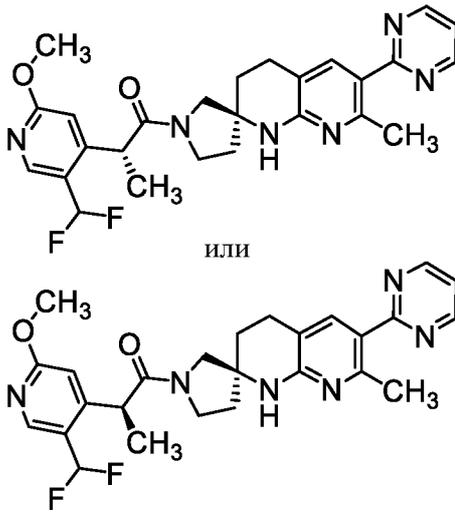
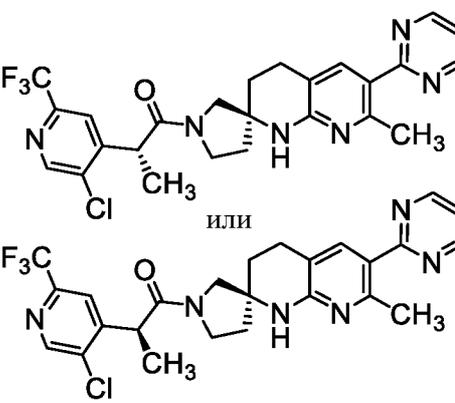
27	Примеры 1 и 2 ⁷ ; P23, P7		<p>[7.99 (d, $J = 1,6$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.59 (s) и 7.55 (s), суммарно 1H], 7.47 (s, 1H), [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.72 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.18 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.94-3.83 (m), 3.76-3.52 (m), 3.47 (d, половина АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.37 (d, половина АВ квартета, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.93-2.72 (m) и 2.62-2.50 (m), суммарно 2H], 2.58 (br s, 3H), [2.44 (s) и 2.42 (s), суммарно 3H], [2.16-2.04 (m) и 2.04-1.84 (m), суммарно 3H], 1.82-1.73 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 3H); 533,3</p>
28	Пример 13; P28, P8		<p>[8.85 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.84 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.12-8.06 (m, 1H), [7.99 (d, $J = 1,6$ Гц) и 7.88 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.35 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.35 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 6.77-6.73 (m, 1H), [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.98-3.89 (m) и 3.76-3.41 (m), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.86 (s), суммарно 3H], 2.99-2.82 (m, 2H), [2.68 (s) и 2.65 (s), суммарно 3H], [2.26-2.17 (m), 2.15-1.98 (m) и 1.98-1.83 (m), суммарно 4H], [1.47 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 463,3</p>

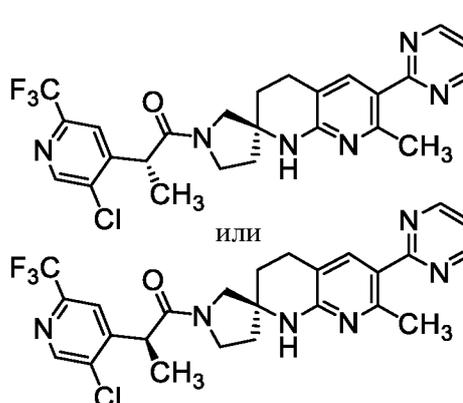
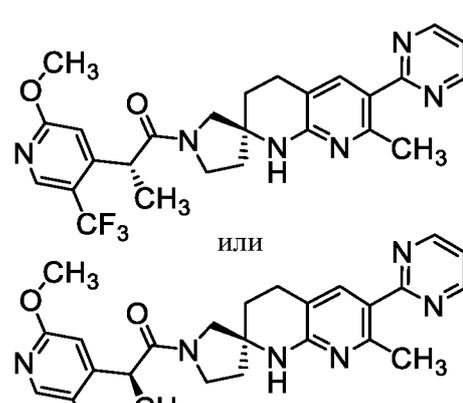
29	Примеры 1 и 2 ⁸ ; P24, P7		<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.98 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.88-7.84 (m), суммарно 2H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 6.75 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.18 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.98-3.89 (m), 3.75-3.61 (m), 3.58 (d, половина АВ квартета, $J = 12,2$ Гц), 3.56-3.45 (m) и 3.39 (d, половина АВ квартета, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.86 (s), суммарно 3H], 2.94-2.76 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.20-2.11 (m), 2.10-1.94 (m) и 1.94-1.79 (m), суммарно 4H], [1.47 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.43 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 463,4</p>
30	Примеры 1 и 2 ⁸ ; P24, P8		<p>[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.00 (d, $J = 1,6$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.82 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.83 (m), 3.77-3.67 (m), 3.67-3.58 (m), 3.64 (d, половина АВ квартета, $J = 10,9$ Гц), 3.53 (АВ квартет, $J_{AB} = 12,1$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 35,4$ Гц) и 3.39 (d, половина АВ квартета, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.89 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.94-2.74 (m)</p>

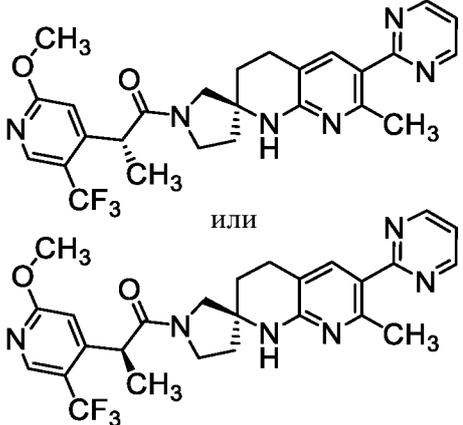
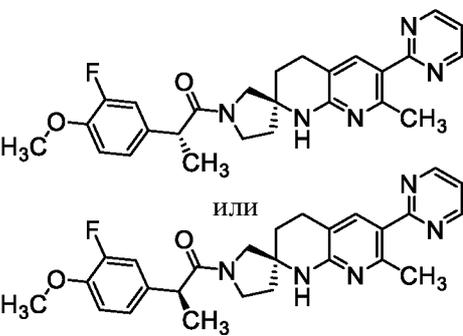
			и 2.64-2.56 (m), суммарно 2H], [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], 2.16-1.84 (m, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 463,4
31	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{9,10,11} , C66, P4	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	7.86 (s, 1H), [6.62 (s) и 6.59 (s), суммарно 1H], [4.40 (s) и 4.39 (s), суммарно 3H], [4.04 (q, $J = 7,0$ Гц), 3.97-3.85 (m) и 3.78-3.48 (m), суммарно 5H], [3.96 (s) и 3.91 (s), суммарно 3H], 2.92-2.77 (m, 2H), [2.60 (s), 2.58 (s), 2.56 (s) и 2.37 (s), суммарно 6H], [2.22-2.11 (m) и 2.09-2.01 (m), суммарно 2H], 2.01-1.79 (m, 2H), [1.47 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.42 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]; 464,4
32	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{9,10,11} , C66, P4	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	[7.85 (s) и 7.84 (s), суммарно 1H], [6.65 (s) и 6.61 (s), суммарно 1H], [4.39 (s) и 4.39 (s), суммарно 3H], [4.04 (q, $J = 7,1$ Гц) и 4.00-3.93 (m), суммарно 1H], [3.97 (s) и 3.96 (s), суммарно 3H], [3.88-3.55 (m) и 3.53 (s), суммарно 4H], [2.94-2.75 (m) и 2.66-2.58 (m), суммарно 2H], [2.60 (s), 2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 6H], [2.15-2.06 (m) и 2.04-1.71 (m), суммарно 4H], [1.46 (d, $J = 7,1$ Гц) и 1.44 (d, $J = 7,1$ Гц), суммарно 3H]; 464,4

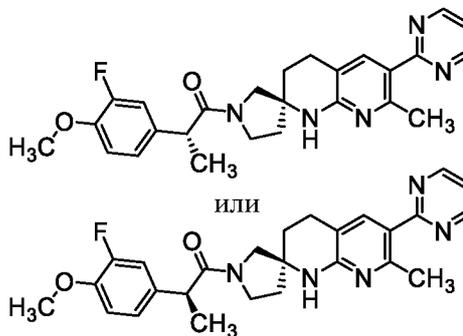
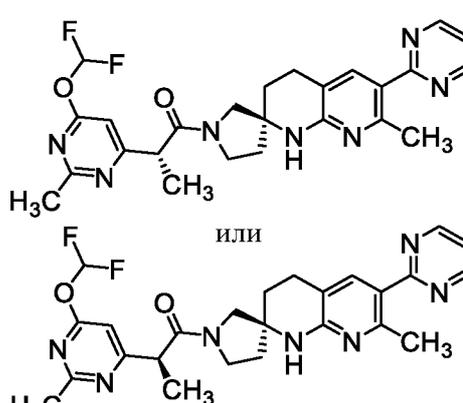
33	Пример 14 ¹² ; С44, Р7		[8.39 br (s) и 8.00-7.96 (m), суммарно 2H], 7.86-7.82 (m, 1H), [7.62 (br s) и 7.59 (s), суммарно 1H], 6.79-6.70 (m, 1H), [4.31-4.22 (m) и 4.22-4.12 (m), суммарно 1H], [3.98-3.85 (m), 3.76-3.43 (m) и 3.41-3.33 (m), суммарно 4H, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя], [3.88 (s), 3.88 (s), 3.88 (s) и 3.85 (s), суммарно 3H], [2.92-2.72 (m) и 2.62-2.49 (m), суммарно 2H], [2.49 (s) и 2.49 (br s), суммарно 3H], [2.42 (s), 2.41 (s), 2.39 (s) и 2.39 (s), суммарно 3H], 2.20-1.72 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 3H); 466,2
34	Примеры 5 и 6 ¹³ ; Р28	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	8.84 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), [8.13 (br s) и 8.04 (br s), суммарно 1H], 7.54-7.50 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), [4.38 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.27 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.84 (m), 3.77-3.67 (m), 3.67-3.57 (m), 3.52 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц), 3.50-3.41 (m) и 3.26 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 4H], [2.99-2.85 (m), 2.84-2.74 (m) и 2.56-2.44 (m), суммарно 2H], 2.67 (s, 3H), [2.20-2.09 (m) и 2.07-1.89 (m), суммарно 3H], 1.80-1.71 (m, 1H), [1.42 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.40 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 482,0 (наблюдали изотопную линию двух атомов хлора)

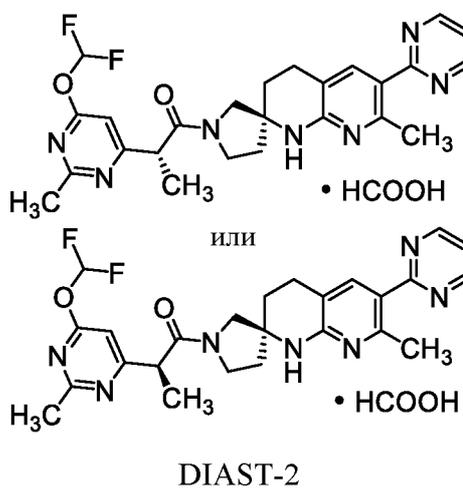
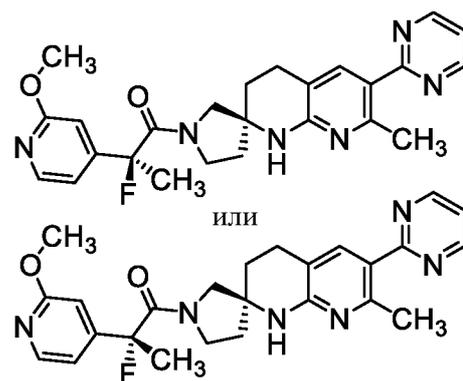
35	<p>Примеры 5 и 6¹³; P28</p>	 <p>DIAST-2</p>	<p>8.86-8.83 (m, 2H), [8.10 (br s) и 8.07 (br s), суммарно 1H], [7.54-7.50 (m) и 7.40-7.29 (m), суммарно 4H], [4.36 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.25 (br q, $J = 7$ Гц), суммарно 1H], [3.95-3.86 (m), 3.77-3.59 (m), 3.52 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц), 3.38 (ddd, $J = 10,7; 8,3; 5,5$ Гц) и 3.27 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], 2.98-2.76 (m, 2H), [2.69 (s) и 2.67 (s), суммарно 3H], [2.25-2.15 (m), 2.13-1.97 (m) и 1.96-1.79 (m), суммарно 4H], [1.43 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.38 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 482.0 (наблюдали изотопную линию двух атомов хлора)</p>
36	<p>Примеры 5 и 6¹⁴; P28, P9</p>	 <p>DIAST-1</p>	<p>[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.29 (br s) и 8.27 (br s), суммарно 1H], [7.86 (s) и 7.80 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.99 (t, $J_{HF} = 54,3$ Гц) и 6.94 (t, $J_{HF} = 54,2$ Гц), суммарно 1H], [6.88 (s) и 6.81 (s), суммарно 1H], [4.36 (q, $J = 6,8$ Гц) и 4.28 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], 3.96 (s, 3H), [3.88-3.80 (m), 3.78-3.68 (m), 3.66-3.54 (m), 3.52-3.43 (m) и 3.27 (d, $J = 10,9$ Гц), суммарно 4H], [2.93-2.81 (m), 2.79-2.68 (m) и 2.49-2.38 (m), суммарно 2H], [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.16-2.05 (m) и 2.03-1.83 (m), суммарно 3H], 1.76-1.68 (m, 1H),</p>

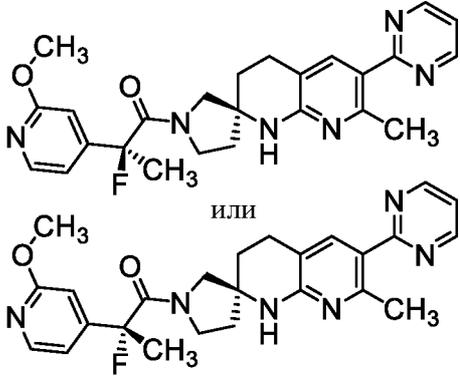
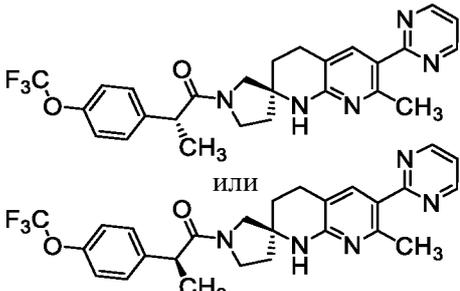
			[1.45 (d, $J = 6,7$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 495,3
37	Примеры 5 и 6 ¹⁴ , P28, P9	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.28 (br s) и 8.14 (br s), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.82 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.98 (t, $J_{\text{HF}} = 54,2$ Гц) и 6.87 (t, $J_{\text{HF}} = 54,2$ Гц), суммарно 1H], [6.84 (s) и 6.82 (s), суммарно 1H], [4.36 (q, $J = 6,8$ Гц) и 4.25 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], [3.95 (s) и 3.94 (s), суммарно 3H], [3.94-3.84 (m), 3.76-3.65 (m), 3.64-3.55 (m), 3.48 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,1$ Гц), 3.43-3.36 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя) и 3.25 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 4H], 2.92-2.74 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.19-1.91 (m) и 1.91-1.75 (m), суммарно 4H], [1.47 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.42 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 495,3
38	Примеры 5 и 6 ^{15,16} , P28	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	8.85-8.80 (m, 2H), [8.75 (s) и 8.61 (s), суммарно 1H], [8.31 (br s) и 7.93-7.82 (m), суммарно 2H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.51 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.43 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [4.05-3.94 (m) и 3.81-3.46 (m), суммарно 4H], 2.98-2.79 (m, 2H), [2.60 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], 2.26-1.79 (m, 4H),

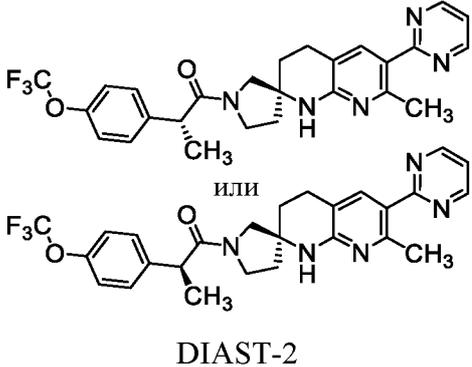
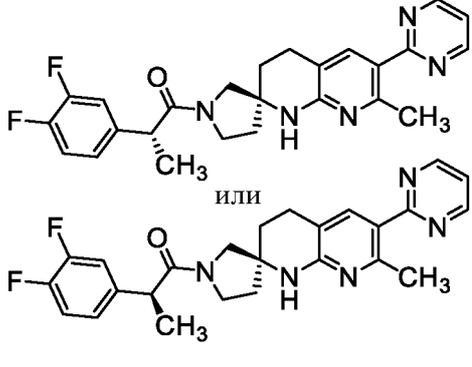
			[1.56 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.50 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]; 517,2
39	Примеры 5 и 6 ^{15,16} ; P28	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.75 (s) и 8.74 (s), суммарно 1H], [8.36 (br s), 7.93-7.84 (m) и 7.82 (s), суммарно 2H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.52 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.44 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], [4.00-3.91 (m) и 3.81-3.48 (m), суммарно 4H], [2.96-2.79 (m) и 2.73-2.60 (m), суммарно 2H], [2.59 (s) и 2.57 (s), суммарно 3H], [2.21-2.09 (m) и 2.08-1.80 (m), суммарно 4H], [1.53 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.52 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]; 517,2
40	Примеры 5 и 6 ^{17,18} ; P28	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.49 (s) и 8.47 (s), суммарно 1H], [7.86 (s) и 7.82 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.96 (s) и 6.89 (s), суммарно 1H], [4.25 (q, $J = 6,8$ Гц) и 4.17 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], 3.99 (s, 3H), [3.88-3.79 (m) и 3.77-3.68 (m), суммарно 1H], [3.67-3.56 (m), 3.51-3.39 (m) и 3.24 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 3H], [2.94-2.73 (m) и 2.56-2.45 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.16-2.03 (m), 2.03-1.92 (m) и 1.92-1.84 (m), суммарно 3H], 1.78-1.71 (m, 1H), [1.46 (d, $J =$

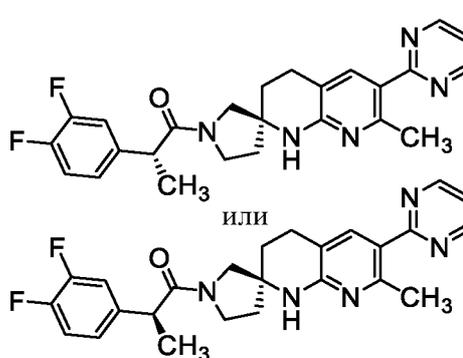
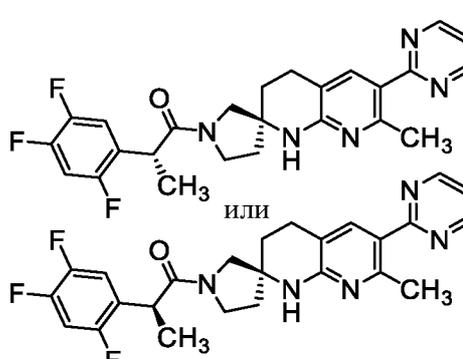
			6,8 Гц) и 1.46 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 513,3
41	Примеры 5 и 6 ^{17,18.} , P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.48 (s) и 8.34 (s), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.82 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.91 (s) и 6.89 (s), суммарно 1H], [4.25 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.12 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], [3.98 (s) и 3.97 (s), суммарно 3H], [3.93-3.84 (m), 3.77-3.63 (m), 3.63-3.56 (m), 3.47 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц), 3.40-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя) и 3.21 (d, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], 2.92-2.70 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.20-2.09 (m) и 2.09-1.76 (m), суммарно 4H], [1.48 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.42 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 513,3
42	Примеры 5 и 6 ^{19.} , P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.80 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.84 (s) и 7.78 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 7.13-7.00 (m, 3H), [3.97-3.80 (m), 3.75-3.66 (m), 3.63-3.50 (m), 3.44 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц) и 3.36-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 5H], [3.87 (s) и 3.86 (s), суммарно 3H], [2.90-

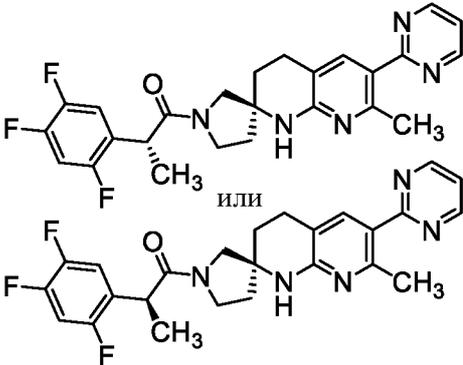
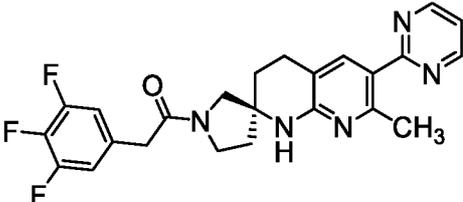
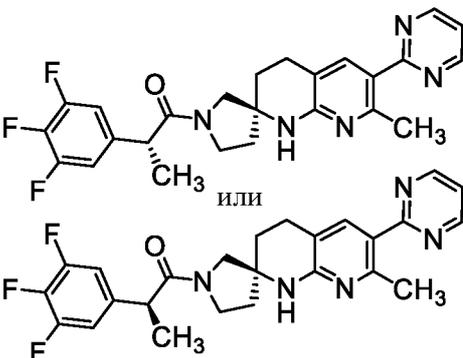
			2.81 (m), 2.74-2.64 (m) и 2.46-2.35 (m), суммарно 2H], [2.56 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.14-2.02 (m) и 2.00-1.84 (m), суммарно 3H], 1.69-1.62 (m, 1H), [1.38 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.36 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 462,2
43	Примеры 5 и 6 ¹⁹ ; P28	 <p>или DIAST-2</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.83 (br s) и 7.82 (br s), суммарно 1H], [7.30 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 7.10-6.87 (m, 3H), [3.96-3.79 (m), 3.72-3.54 (m), 3.50-3.41 (m) и 3.34 (d, $J = 10,8$ Гц), суммарно 5H], [3.86 (s) и 3.74 (s), суммарно 3H], 2.91-2.74 (m, 2H), [2.57 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.17-1.91 (m) и 1.91-1.72 (m), суммарно 4H], [1.39 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.36 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 462,3
44	Примеры 5 и 6 ^{20,21} ; P28	 <p>или DIAST-1</p>	8.82 (br d, $J = 4,9$ Гц, 2H), [7.91 (s) и 7.90 (s), суммарно 1H], [7.66 (t, $J_{HF} = 71,9$ Гц) и 7.61 (t, $J_{HF} = 71,9$ Гц), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.86 (s) и 6.82 (s), суммарно 1H], [4.16 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.06 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], [3.97-3.87 (m), 3.80-3.60 (m) и 3.55 (AB кватрет, $J_{AB} = 12,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 13,7$ Гц), суммарно 4H], 2.96-2.79 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), [2.58 (s) и 2.45 (s), суммарно 3H], 2.25-2.03 (m, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H),

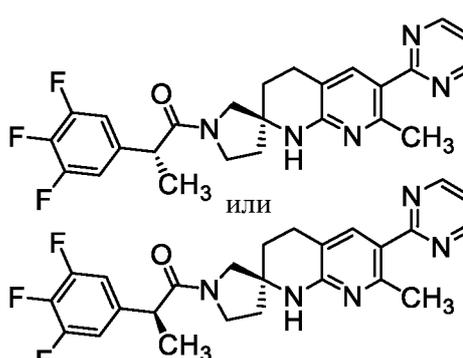
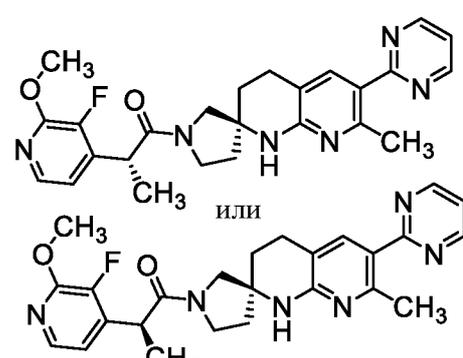
			[1.52 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.46 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]; 496,3
45	Примеры 5 и 6 ^{20,21} ; P28	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.82 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.4-8.2 (br s, 1H), 7.97-7.87 (m, 1H), [7.67 (t, $J_{\text{HF}} = 71,9$ Гц) и 7.66 (t, $J_{\text{HF}} = 71,9$ Гц), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.88 (s) и 6.85 (s), суммарно 1H], [4.16 (q, $J = 7,1$ Гц) и 4.10 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], [3.92-3.51 (m), 3.65 (s) и 3.55 (br s), суммарно 4H], [2.97-2.79 (m) и 2.76-2.6 (m), суммарно 2H], [2.65 (s), 2.61 (s), 2.60 (s) и 2.59 (s), суммарно 5H], [2.20-2.09 (m) и 2.08-1.76 (m), суммарно 4H], 1.53-1.45 (m, 3H); 496,2
46	Примеры 5 и 6 ²² ; P28, P10	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	8.80 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8.20 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), [7.84 (s) и 7.73 (s), суммарно 1H], 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), [7.02 (dd, $J = 5,5; 1,6$ Гц) и 6.99 (dd, $J = 5,4; 1,6$ Гц), суммарно 1H], [6.86 (br s) и 6.81 (br s), суммарно 1H], [3.94 (s) и 3.93 (s), суммарно 3H], [3.72-3.43 (m) и 3.37-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], [2.92-2.77 (m), 2.65-2.56 (m), 2.15-1.87 (m) и 1.62-1.44 (m), суммарно 5H], [2.56 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [1.83 (d, $J_{\text{HF}} = 23,4$ Гц) и 1.80 (d, $J_{\text{HF}} = 23,4$ Гц), суммарно 3H]; 463,3

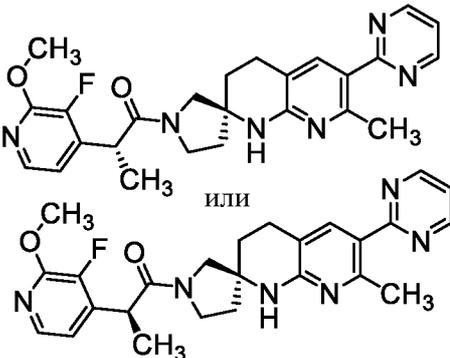
47	Примеры 5 и 6 ²² , P28, P10	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	8.81 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), [8.18 (d, $J = 5,4$ Гц) и 8.04 (d, $J = 5,4$ Гц), суммарно 1H], [7.84 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], 7.33-7.27 (m, 1H), [7.01 (br d, $J = 5,2$ Гц) и 6.88 (br d, $J = 5,4$ Гц), суммарно 1H], [6.85 (br s) и 6.74 (br s), суммарно 1H], [4.05-3.43 (m) и 3.40-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], [3.93 (s) и 3.76 (s), суммарно 3H], 2.90-2.65 (m, 2H), [2.57 (s) и 2.57 (s), суммарно 3H], 2.09-1.75 (m, 4H), [1.84 (d, $J_{HF} = 23,1$ Гц) и 1.79 (d, $J_{HF} = 23,4$ Гц), суммарно 3H]; 463,3
48	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ²³ , P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.80 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.84 (s) и 7.75 (s), суммарно 1H], [7.45 (br d, $J = 8,7$ Гц) и 7.40 (br d, $J = 8,7$ Гц), суммарно 2H], [7.30 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 7.28-7.24 (m, 2H), [4.05 (q, $J = 6,9$ Гц) и 3.96 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.92-3.84 (m), 3.71 (ddd, $J = 12,5; 8,6; 5,8$ Гц), 3.63-3.51 (m) и 3.45 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц), суммарно 4H], [2.93-2.78 (m), 2.69-2.60 (m), 2.35-2.24 (m), 2.14-2.02 (m), 2.00-1.84 (m) и 1.66-1.59 (m), суммарно 5H], [2.56 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [1.43 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.40 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 498,1

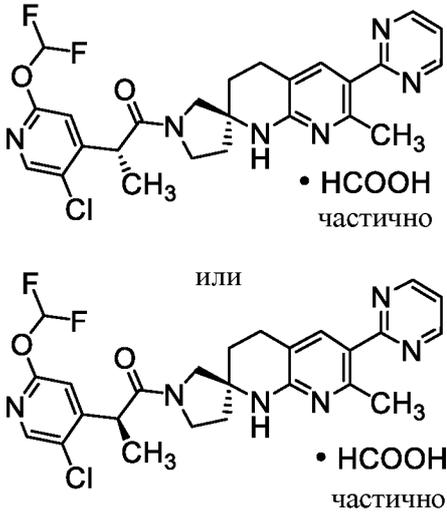
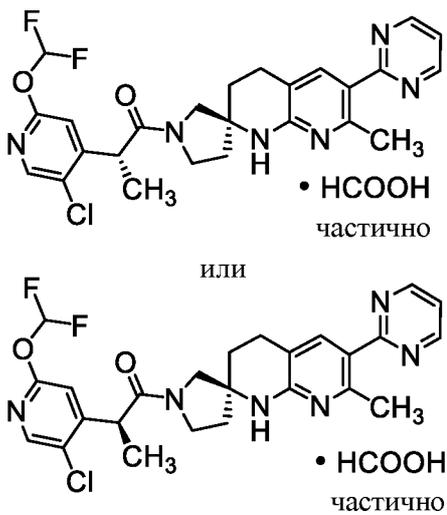
49	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4²³;</p> <p>P28</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.84 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], [7.43 (br d, $J = 8,7$ Гц) и 7.37 (br d, $J = 8,7$ Гц), суммарно 2H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.25 (br d, $J = 8,3$ Гц) и 7.16 (br d, $J = 8,3$ Гц), суммарно 2H], [4.04 (q, $J = 6,9$ Гц), 4.00-3.88 (m), 3.72-3.63 (m), 3.60 (br d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц), 3.50-3.42 (m), 3.44 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,0$ Гц) и 3.35-3.3 (m, предположительно; почти полностью перекрытый пиком растворителя, суммарно 5H], 2.92-2.74 (m, 2H), [2.57 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.17-2.08 (m), 2.06-1.92 (m) и 1.92-1.73 (m), суммарно 4H], [1.44 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.41 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 498,1</p>
50	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4²⁴;</p> <p>P28</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	<p>8.84-8.78 (m, 2H), [7.88 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], [7.35-7.19 (m) и 7.19-7.08 (m), суммарно 4H], [4.01 (q, $J = 7,0$ Гц) и 3.94 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], [3.92-3.84 (m), 3.77-3.67 (m), 3.66-3.52 (m), 3.46 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.38-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], [2.95-2.69 (m) и 2.56-2.44 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], 2.15-1.84 (m, 3H), 1.75-1.66 (m,</p>

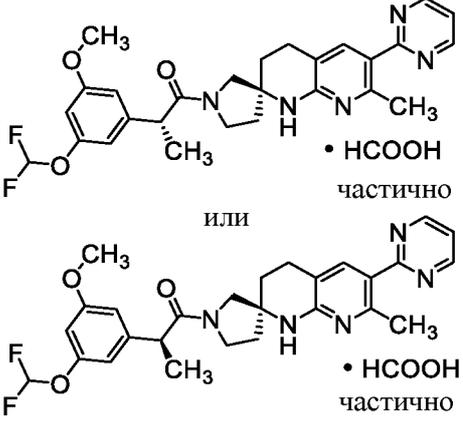
			1H), [1.41 (d, $J = 7,1$ Гц) и 1.39 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]; 450,2
51	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ²⁴ ; P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	[8.82 (d, $J = 4,8$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.85 (s) и 7.84 (s), суммарно 1H], 7.33-7.28 (m, 1H), 7.28-7.02 (m, 3H), [4.01 (q, $J = 6,9$ Гц), 3.96-3.87 (m), 3.74-3.62 (m), 3.53-3.45 (m), 3.52 (AB кватрлет, $J_{AB} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 57,6$ Гц) и 3.36 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 5H], 2.92-2.75 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.18-2.09 (m), 2.07-1.92 (m) и 1.92-1.74 (m), суммарно 4H], [1.42 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.38 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 450,2
52	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ²⁵ ; P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	8.83-8.79 (m, 2H), [7.84 (s) и 7.82 (s), суммарно 1H], 7.38-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), [4.28 (q, $J = 6,7$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.84 (m), 3.76-3.55 (m), 3.52 (AB кватрлет, $J_{AB} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 32,0$ Гц) и 3.39 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [2.95-2.75 (m) и 2.67-2.55 (m), суммарно 2H], [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], 2.15-1.84 (m, 3H), 1.82-1.74 (m, 1H), [1.43 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.42 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 468,2

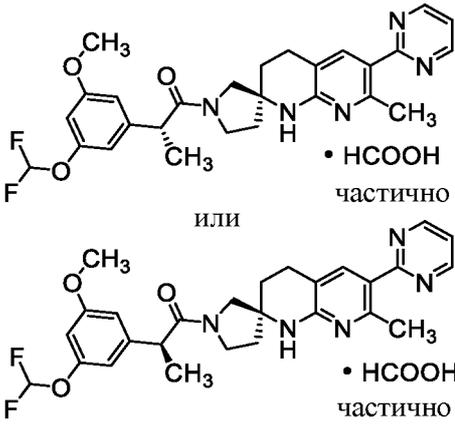
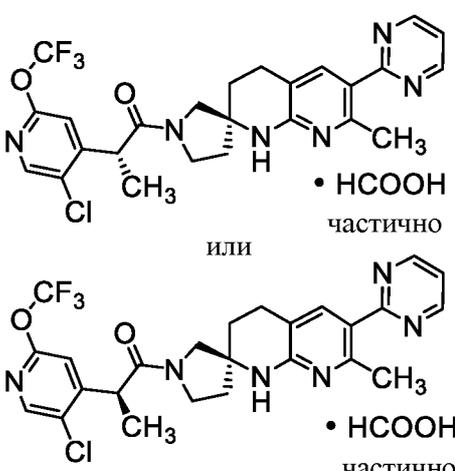
53	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ²⁵ ; P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	8.86-8.78 (m, 2H), [7.85 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], [7.37-7.15 (m) и 7.08-6.97 (m), суммарно 3H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.16 (q, $J = 6,6$ Гц), суммарно 1H], [3.99-3.89 (m), 3.77-3.60 (m), 3.57-3.49 (m), 3.52 (AB кваттет, $J_{AB} = 12,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 45,4$ Гц) и 3.37 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], 2.93-2.75 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], 2.21-1.76 (m, 4H), [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.39 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 468,2
54	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4; P28		[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 7.86 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.13-7.00 (m, 2H), 3.90-3.59 (m, 3H), [3.75 (s), 3.70 (s) и 3.63 (s), суммарно 2H], 3.58-3.46 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.58 (br s, 3H), 2.24-1.84 (m, 4H); 454,2
55	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ²⁶ ; P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 7.87 (br s, 1H), [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.14 (dd, $J = 8,9$; 6,6 Гц) и 7.07 (dd, $J = 8,8$; 6,6 Гц), суммарно 2H], [4.02 (q, $J = 6,9$ Гц), 3.98-3.88 (m), 3.77-3.62 (m), 3.59 (d, компонент AB кваттета, $J = 12,2$ Гц), 3.54 (ddd, $J = 10,6$; 8,4; 4,9 Гц), 3.44 (d, компонент AB кваттета, $J = 12,3$ Гц) и 3.40 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 5H], 2.92-2.79 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], [2.20-2.10 (m), 2.08-1.93 (m) и 1.93-1.80 (m),

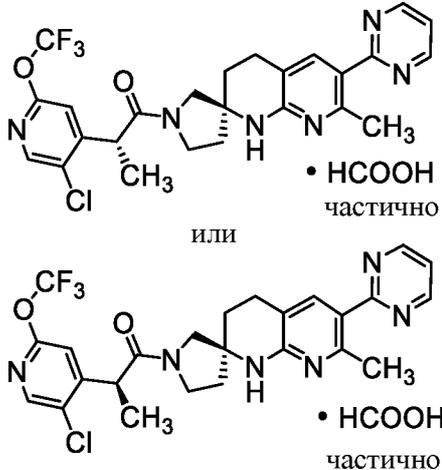
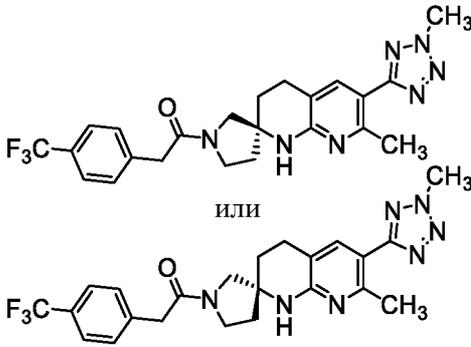
			суммарно 4H], [1.43 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.38 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 468,2
56	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ²⁶ , P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.88 (br s) и 7.85 (br s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 7.19-7.10 (m, 2H), [4.02 (q, $J = 6,9$ Гц) и 3.96 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.92-3.84 (m), 3.77-3.57 (m), 3.52 (AB кватрет, $J_{AB} = 12,4$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 25,6$ Гц) и 3.38 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 4H], [2.95-2.75 (m) и 2.68-2.58 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], [2.15-2.04 (m) и 2.03-1.85 (m), суммарно 3H], 1.81-1.74 (m, 1H), [1.41 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.39 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 468,2
57	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{27,28} , P28	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 7.89 (dd, $J = 5,2$; 5,2 Гц, 1H), [7.85 (br s) и 7.81 (br s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.95 (dd, $J = 5, 5$ Гц) и 6.91 (dd, $J = 5, 5$ Гц), суммарно 1H], [4.35 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.26 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [4.00 (s) и 3.99 (s), суммарно 3H], [3.92-3.84 (m), 3.76-3.67 (m), 3.67-3.48 (m), 3.52 (AB кватрет, $J_{AB} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 38,4$ Гц) и 3.42-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя),

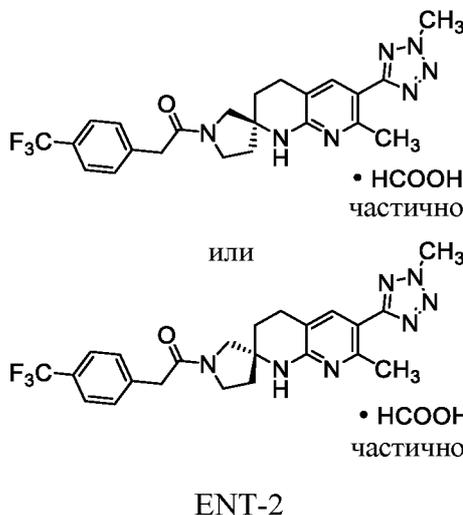
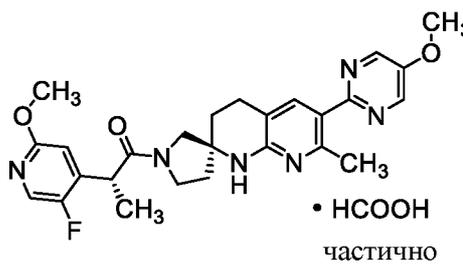
			<p>суммарно 4H], [2.94-2.72 (m) и 2.64-2.50 (m), суммарно 2H], [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.15-2.03 (m) и 2.03-1.84 (m), суммарно 3H], 1.79-1.72 (m, 1H), [1.44 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.43 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H];</p> <p>463,2</p>
58	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{27,28.}, P28</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.89 (d, $J = 5,3$ Гц) и 7.87-7.82 (m), суммарно 2H], 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), [6.92 (dd, $J = 5, 5$ Гц) и 6.88 (dd, $J = 5, 5$ Гц), суммарно 1H], [4.34 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.23 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.99 (s) и 3.85 (s), суммарно 3H], [3.98-3.88 (m), 3.79-3.61 (m), 3.52 (AB кватер, $J_{AB} = 12,1$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 45,6$ Гц), 3.48-3.40 (m) и 3.35-3.26 (m, предположительно; почти полностью перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], 2.92-2.74 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], [2.20-2.10 (m) и 2.10-1.76 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.41 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H];</p> <p>463,3</p>

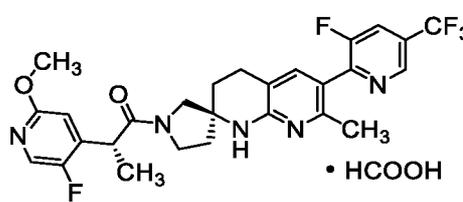
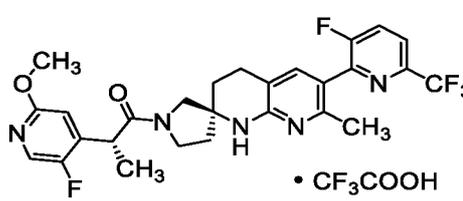
59	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{29,30,31}; P28</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p> <p>• НСООН частично</p>	<p>[8.83 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.82 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.36 (v br s, 0,5H; предположит. частично в виде формиатной соли), [8.25 (s) и 8.10 (s), суммарно 1H], [7.88 (br s) и 7.87 (br s), суммарно 1H], [7.51 (t, $J_{\text{HF}} = 72,6$ Гц) и 7.49 (t, $J_{\text{HF}} = 72,6$ Гц), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.00 (s) и 7.00 (s), суммарно 1H], [4.37 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.29 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [4.00-3.91 (m), 3.79-3.53 (m), 3.51 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц) и 3.47 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], 2.96-2.77 (m, 2H), [2.59 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], 2.23-1.80 (m, 4H), [1.50 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 515,2 (наблюдали изотопную линию хлора)</p>
60	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{29,30,31}; P28</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p> <p>• НСООН частично</p>	<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.82 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.30 (br s, 0,5H; предположит. частично в виде формиатной соли), [8.25 (s) и 8.24 (s), суммарно 1H], [7.92 (br s) и 7.88 (br s), суммарно 1H], [7.52 (t, $J_{\text{HF}} = 72,6$ Гц) и 7.51 (t, $J_{\text{HF}} = 72,7$ Гц), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.03 (s) и 6.99 (s), суммарно 1H], [4.39 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.31 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.95-3.86 (m), 3.77-3.60 (m), 3.55 (АВ квартет, $J_{\text{AB}} = 12,4$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}}$</p>

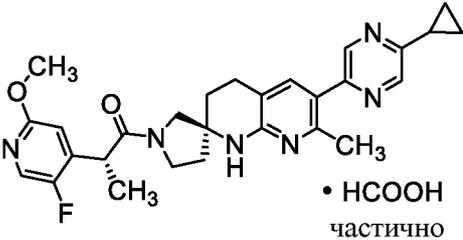
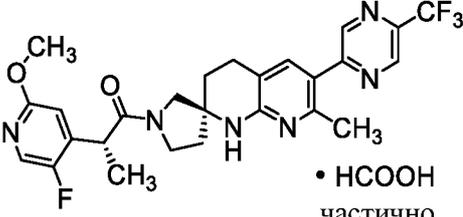
			<p>= 13,5 Гц) и 3.46 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4Н], [2.96-2.78 (m) и 2.69-2.59 (m), суммарно 2Н], [2.60 (s) и 2.59 (s), суммарно 3Н], [2.19-2.09 (m) и 2.07-1.79 (m), суммарно 4Н], [1.48 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.47 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3Н]; 515,2 (наблюдали изотопную линию хлора)</p>
61	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{32,31}, P28, P11</p>	 <p>или</p> <p>DIAS-T-1</p>	<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2Н], 8.40 (v br s, 0,5Н; предположит. частично в виде формиатной соли), [7.86 (br s) и 7.85 (br s), суммарно 1Н], 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц, 1Н), [6.83 (t, $J_{\text{HF}} = 74,1$ Гц) и 6.74 (t, $J_{\text{HF}} = 74,2$ Гц), суммарно 1Н], [6.78-6.76 (m), 6.64-6.59 (m) и 6.47 (dd, $J = 2, 2$ Гц), суммарно 2Н], 6.70-6.67 (m, 1Н), [3.96 (q, $J = 7,0$ Гц), 3.92-3.82 (m), 3.76-3.55 (m), 3.50-3.40 (m), 3.47 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,0$ Гц) и 3.38 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 5Н], [3.80 (s) и 3.69 (s), суммарно 3Н], 2.91-2.75 (m, 2Н), [2.59 (s) и 2.55 (s), суммарно 3Н], [2.18-2.08 (m), 2.08-1.91 (m) и 1.91-1.73 (m), суммарно 4Н], [1.42 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.38 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3Н]; 510,3</p>

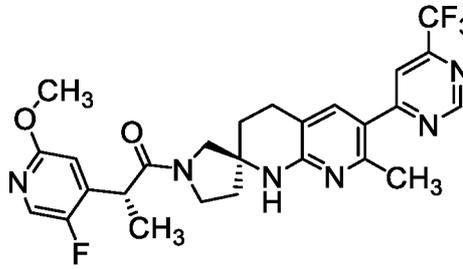
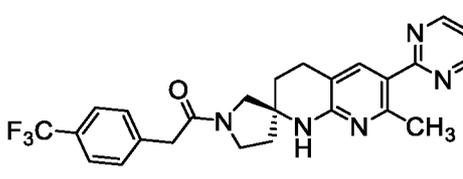
62	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{32,31.}, P28, P11</p>	 <p>или</p> <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.42 (v br s, 0,5H; предположит. частично в виде формиатной соли), [7.87 (s) и 7.79 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.84 (t, $J_{\text{HF}} = 74,2$ Гц) и 6.82 (t, $J_{\text{HF}} = 74,1$ Гц), суммарно 1H], [6.80-6.77 (m) и 6.77-6.73 (m), суммарно 1H], [6.73-6.70 (m) и 6.68-6.65 (m), суммарно 1H], 6.63-6.60 (m, 1H), [3.97 (q, $J = 6,8$ Гц), 3.92-3.83 (m), 3.71 (ddd, $J = 12,4; 8,5; 5,8$ Гц), 3.64-3.50 (m), 3.46 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц) и 3.35 (d, $J = 10,8$ Гц), суммарно 5H], [3.81 (s) и 3.79 (s), суммарно 3H], [2.94-2.78 (m), 2.74-2.63 (m), 2.43-2.32 (m), 2.15-2.02 (m) и 2.01-1.83 (m), суммарно 5H], [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], 1.70-1.62 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 3H); 510,3</p>
63	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{33,34,35.}, P28</p>	 <p>или</p> <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	<p>8.84-8.80 (m, 2H), 8.40 (v br s, 0,5H; предположит. частично в виде формиатной соли), [8.35 (s) и 8.22 (s), суммарно 1H], [7.87 (br s) и 7.86 (br s), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.19 (s) и 7.18 (s), суммарно 1H], [4.41 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.33 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [4.02-3.92 (m) и 3.79-3.47 (m), суммарно 4H], 2.96-2.77 (m, 2H), [2.59 (s) и 2.55 (s),</p>

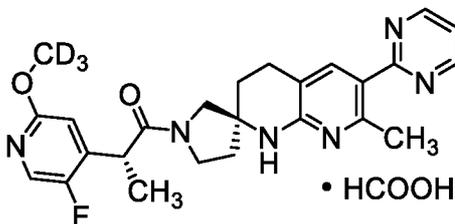
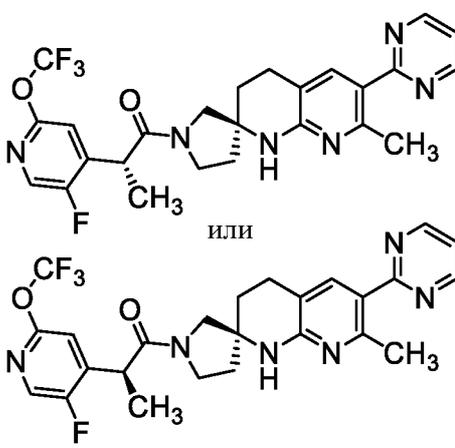
			суммарно 3H], [2.24-2.15 (m), 2.15-2.04 (m) и 2.04-1.80 (m), суммарно 4H], [1.52 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.46 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 533,2 (наблюдали изотопную линию хлора)
64	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{33,34,35} . P28	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.82 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.36 (s) и 8.34 (s), суммарно 1H], 8.29 (v br s, 0,75H; предположит. частично в виде формиатной соли), [7.93 (s) и 7.89 (s), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.32 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.22 (s) и 7.17 (s), суммарно 1H], [4.43 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.35 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.97-3.88 (m), 3.77-3.60 (m), 3.60-3.52 (m) и 3.50 (d, компонент АВ квартета, $J = 10,3$ Гц), суммарно 4H], [2.97-2.79 (m) и 2.72-2.60 (m), суммарно 2H], [2.60 (s) и 2.59 (s), суммарно 3H], [2.21-2.09 (m) и 2.09-1.80 (m), суммарно 4H], [1.50 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.49 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]; 533,2 (наблюдали изотопную линию хлора)
65	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{36,31} . C77	 <p>или</p> <p>ENT-1</p>	[7.94 (s) и 7.91 (s), суммарно 1H], [7.64 (d, $J = 8,0$ Гц) и 7.61 (d, $J = 8,0$ Гц), суммарно 2H], [7.49 (d, $J = 8,2$ Гц) и 7.46 (d, $J = 8,1$ Гц), суммарно 2H], [4.40 (s) и 4.40 (s), суммарно 3H], [3.92-3.75 (m), 3.86 (s), 3.81 (s), 3.75-3.63 (m), 3.63 (s) и 3.55 (АВ квартет, $J_{AB} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 15,9$ Гц), суммарно 5H], 2.95-2.72 (m, 2H),

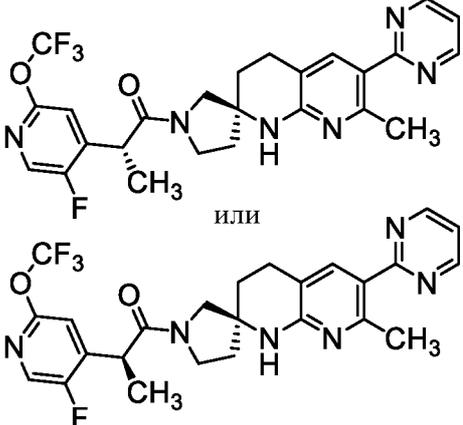
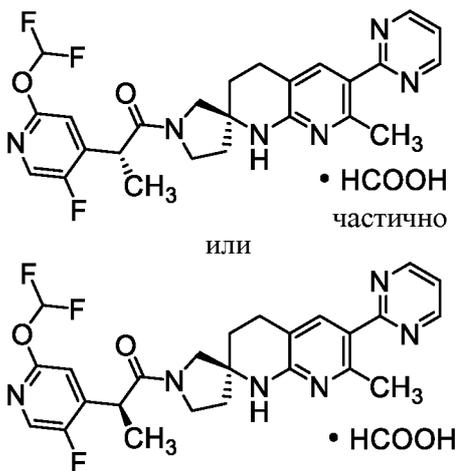
			2.63 (br s, 3H), [2.24-2.00 (m) и 2.00-1.83 (m), суммарно 4H]; 472,3
66	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{36,31} ; C77	 <p>или</p> <p>ENT-2</p> <p>• НСООН частично</p>	8.42 (br s, 0,8H; предположит. частично в виде формиатной соли), [7.88 (s) и 7.86 (s), суммарно 1H], [7.64 (d, $J = 8,1$ Гц) и 7.60 (d, $J = 8,1$ Гц), суммарно 2H], [7.49 (d, $J = 8,1$ Гц) и 7.46 (d, $J = 8,1$ Гц), суммарно 2H], [4.40 (s) и 4.39 (s), суммарно 3H], [3.91-3.75 (m), 3.85 (s), 3.81 (s), 3.75-3.62 (m), 3.61 (br s) и 3.53 (AB кваттет, $J_{AB} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 16,9$ Гц), суммарно 5H], 2.95-2.69 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), [2.22-2.01 (m) и 2.01-1.81 (m), суммарно 4H]; 472,3
67	Пример 18 ³⁷ ; P27 , P7	 <p>• НСООН частично</p>	[8.54 (s) и 8.54 (s), суммарно 2H], 8.39 (v br s; 0,8H; предположит. частично в виде формиатной соли), [8.00 (d, $J = 1,6$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.84 (s) и 7.79 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.98 (s) и 3.98 (s), суммарно 3H], [3.93-3.82 (m), 3.77-3.54 (m), 3.49 (d, компонент AB кваттета, $J = 12,4$ Гц) и 3.39 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.95-2.74 (m) и 2.64-2.50 (m), суммарно 2H], [2.55 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.17-2.06 (m), 2.05-1.84 (m) и 1.84-1.75 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$

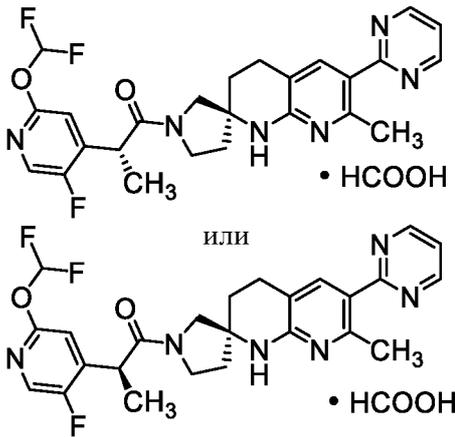
			Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 493,3
68	Пример 67; P27, P7		8.78 (s, 1H), 8.51 (v br s, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), [8.00 (d, $J = 1,7$ Гц,) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.39 (br s) и 7.36 (br s), суммарно 1H], [6.79 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.94-3.84 (m), 3.77-3.68 (m), 3.68-3.54 (m), 3.49 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц) и 3.40 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.89 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.93-2.73 (m) и 2.64-2.52 (m), суммарно 2H], [2.26 (s) и 2.23 (s), суммарно 3H], [2.17-2.07 (m), 2.05-1.84 (m) и 1.83-1.75 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 548,3
69	Пример 67; P27, P7		8.03-7.95 (m, 3H), [7.90 (s) и 7.87 (s), суммарно 1H], [6.79 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 4.33-4.19 (m, 1H), [4.00-3.81 (m), 3.80-3.59 (m) и 3.44 (d, $J = 11,0$ Гц), суммарно 4H], 3.88 (s, 3H), [3.07-2.87 (m) и 2.84-2.72 (m), суммарно 2H], [2.47 (s) и 2.45 (s), суммарно 3H], [2.33-2.19 (m) и 2.15-1.88 (m), суммарно 4H], [1.46 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.46 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 548,3

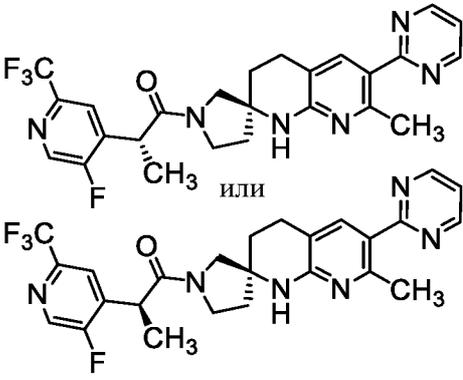
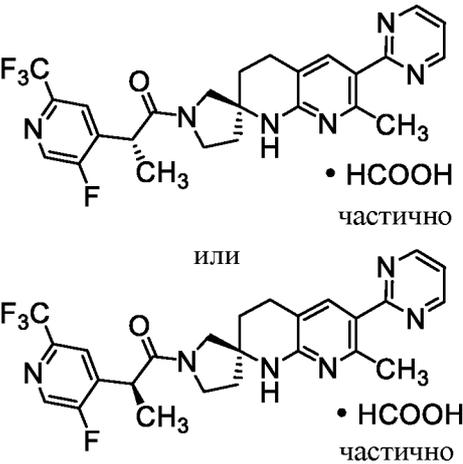
70	Пример 67; P27, P7	 <p>• HCOOH частично</p>	8.55-8.52 (m, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.37 (v br s; 0,6H; предположит. частично в виде формиатной соли), [7.99 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.45 (s) и 7.41 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.94-3.83 (m), 3.77-3.53 (m), 3.48 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.38 (d, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.94-2.73 (m) и 2.64-2.52 (m), суммарно 2H], [2.38 (s) и 2.36 (s), суммарно 3H], 2.24-2.15 (m, 1H), [2.15-2.05 (m) и 2.04-1.83 (m), суммарно 3H], 1.83-1.74 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H], 1.14-1.03 (m, 4H); 503,3
71	Пример 67; P27, P7	 <p>• HCOOH частично</p>	9.01 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.40 (v br s, 0,4H; предположит. частично в виде формиатной соли), [8.00 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.62 (s) и 7.59 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.84 (m), 3.77-3.68 (m), 3.68-3.55 (m), 3.48 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.39 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H],

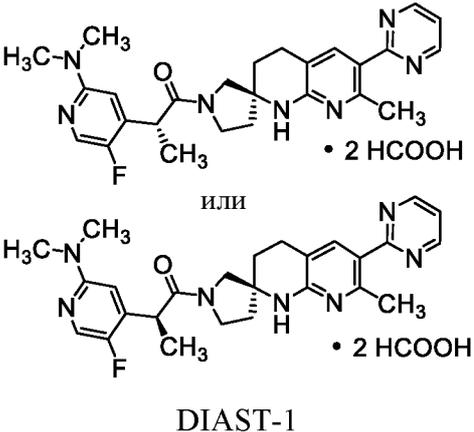
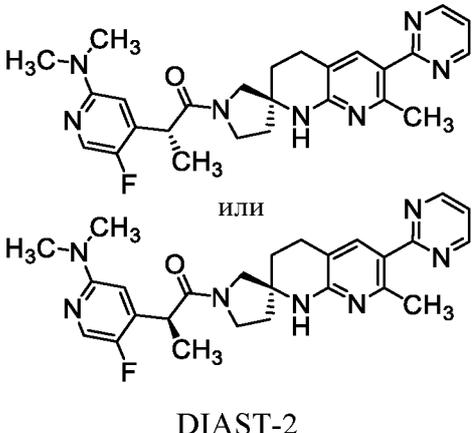
			[2.96-2.76 (m) и 2.66-2.55 (m), суммарно 2H], [2.49 (s) и 2.47 (s), суммарно 3H], [2.17-2.07 (m), 2.05-1.85 (m) и 1.84-1.74 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 531,3
72	Пример 67; P27, P7		9.30 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), [7.71 (s) и 7.69 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.84 (m), 3.77-3.55 (m), 3.49 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.39 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.97-2.76 (m) и 2.66-2.53 (m), суммарно 2H], [2.56 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.18-2.07 (m), 2.05-1.84 (m) и 1.84-1.75 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 531,3
73	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4; P28		[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.87 (s) и 7.85 (s), суммарно 1H], [7.64 (d, $J = 8,2$ Гц) и 7.61 (d, $J = 8,4$ Гц), суммарно 2H], [7.49 (d, $J = 8,2$ Гц) и 7.46 (d, $J = 8,1$ Гц), суммарно 2H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [3.91-3.75 (m), 3.86 (s), 3.81 (s), 3.75-3.62 (m), 3.62 (s) и 3.54 (АВ квартет, $J_{АВ} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{АВ} = 18,3$ Гц), суммарно 5H], 2.95-2.70 (m, 2H),

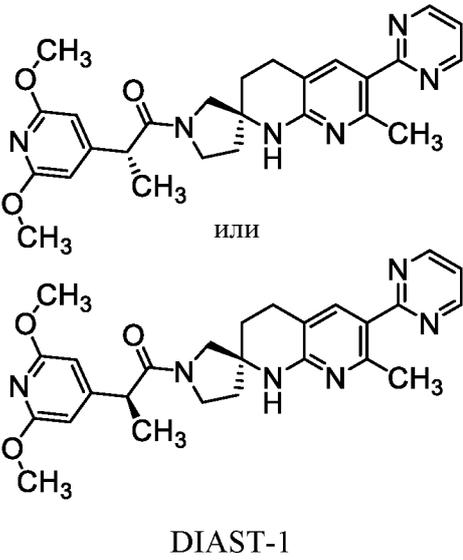
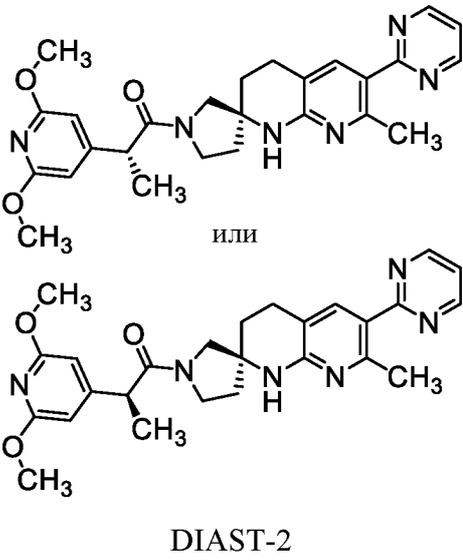
			2.58 (s, 3H), 2.23-2.01 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 2H); 468,2
74	14 ³⁸	 <p>• HCOOH</p>	8.82 (br d, $J = 5$ Гц, 2H), 8.6 (v br s, неточное суммирование; предположит. формиатная соль), [7.99 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.91 (s) и 7.86 (s), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.83 (m), 3.77-3.54 (m), 3.50 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц) и 3.40 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [2.96-2.75 (m) и 2.66-2.53 (m), суммарно 2H], [2.59 (s) и 2.58 (s), суммарно 3H], [2.18-2.07 (m) и 2.05-1.85 (m), суммарно 3H], 1.84-1.75 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 466,3
75	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ³⁹ ; P28, P12	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	[8.82 (d, $J = 4,8$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.22-8.20 (m) и 8.11-8.08 (m), суммарно 1H], 7.85 (br s, 1H), [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.21 (d, $J = 4,7$ Гц) и 7.20 (d, $J = 4,7$ Гц), суммарно 1H], [4.38 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.30 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], [4.03-3.92 (m), 3.77-3.54 (m) и 3.52-3.45 (m), суммарно 4H], 2.96-2.77 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно

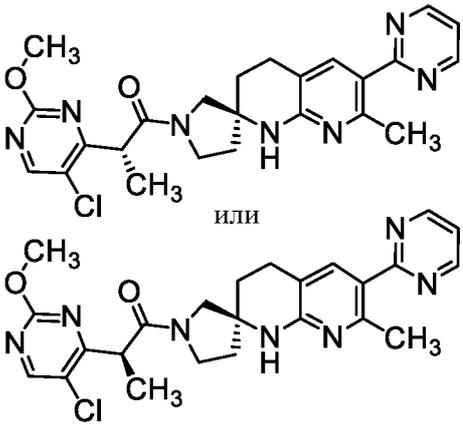
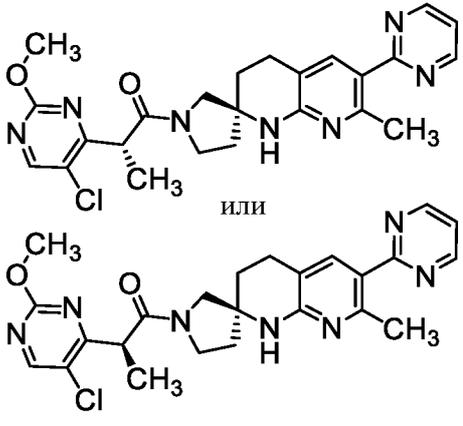
			3H], [2.24-2.14 (m), 2.14-1.95 (m) и 1.95-1.80 (m), суммарно 4H], [1.53 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.48 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 517,2
76	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ³⁹ ; P28, P12	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.23-8.21 (m) и 8.21-8.19 (m), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.24 (d, $J = 4,7$ Гц) и 7.20 (d, $J = 4,7$ Гц), суммарно 1H], [4.39 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.32 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.97-3.88 (m) и 3.78-3.46 (m), суммарно 4H], [2.95-2.78 (m) и 2.75-2.63 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.19-2.07 (m) и 2.07-1.80 (m), суммарно 4H], [1.51 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.49 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 517,3
77	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{40,31} ; P28, P13	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	[8.83 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.82 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.33 (br s; 0,4H; предположит. частично в виде формиатной соли), [8.09 (d, $J = 1,4$ Гц) и 7.97 (d, $J = 1,4$ Гц), суммарно 1H], [7.90 (s) и 7.88 (s), суммарно 1H], [7.47 (t, $J_{\text{HF}} = 73,0$ Гц) и 7.44 (t, $J_{\text{HF}} = 73,0$ Гц), суммарно 1H], [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.00 (d, $J = 4,8$ Гц) и 6.99 (d, $J = 4,8$ Гц), суммарно 1H], [4.34 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.25 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [4.02-3.92 (m),

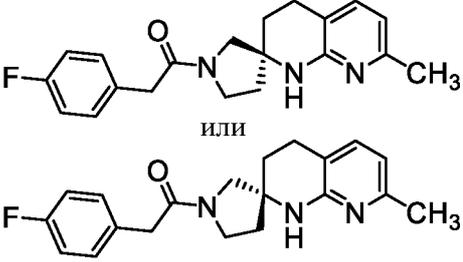
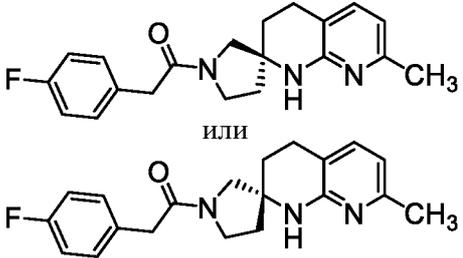
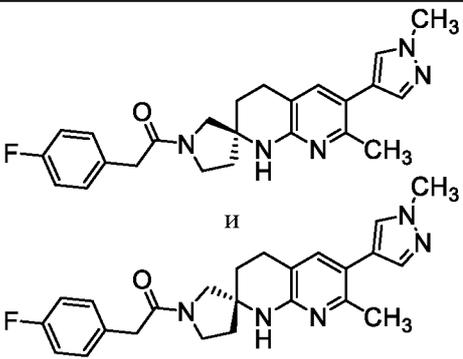
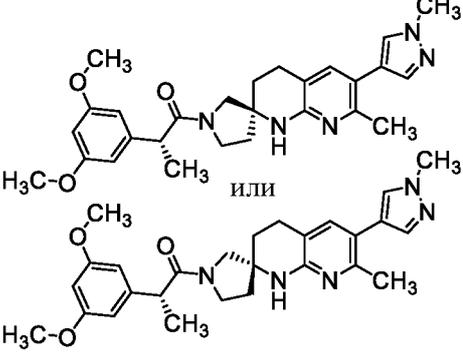
			<p>3.77-3.55 (m), 3.49 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц) и 3.46 (d, компонент АВ квартета, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4Н], 2.95-2.78 (m, 2Н), [2.60 (s) и 2.56 (s), суммарно 3Н], [2.24-2.14 (m) и 2.14-1.81 (m), суммарно 4Н], [1.51 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.46 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3Н]; 499,2</p>
78	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{40,31}, P28, P13</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.82 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2Н], 8.32 (br s, 1Н), [8.11 (d, $J = 1,4$ Гц) и 8.09 (d, $J = 1,4$ Гц), суммарно 1Н], [7.91 (s) и 7.88 (s), суммарно 1Н], 7.47 (t, $J_{\text{HF}} = 73,0$ Гц, 1Н), [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1Н], [7.03 (d, $J = 4,8$ Гц) и 6.98 (d, $J = 4,8$ Гц), суммарно 1Н], [4.35 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.28 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1Н], [3.96-3.87 (m), 3.78-3.60 (m), 3.54 (АВ квартет, $J_{\text{АВ}} = 12,4$ Гц, $\Delta\nu_{\text{АВ}} = 19,8$ Гц) и 3.47 (d, компонент АВ квартета, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4Н], [2.96-2.79 (m) и 2.73-2.61 (m), суммарно 2Н], [2.60 (s) и 2.58 (s), суммарно 3Н], [2.19-2.08 (m) и 2.07-1.78 (m), суммарно 4Н], [1.49 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.48 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3Н]; 499,3</p>

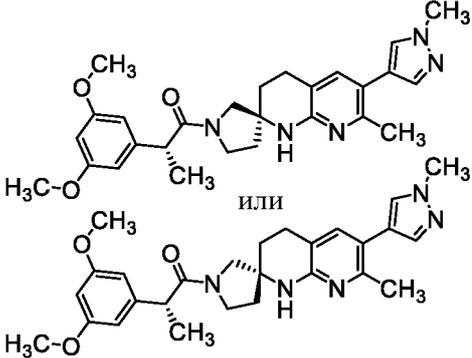
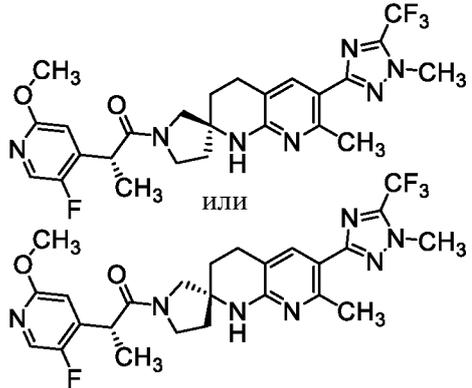
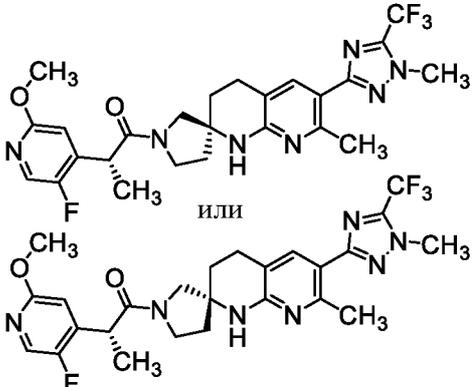
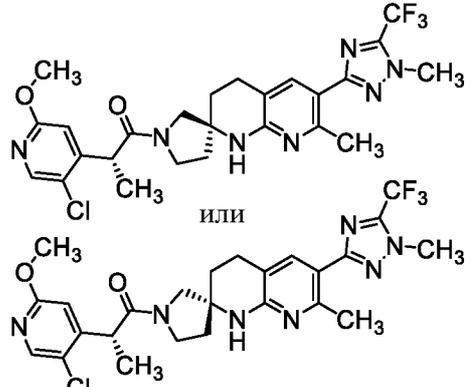
79	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{41,42.}, P28</p>	 <p>DIAST-1</p>	<p>8.84-8.80 (m, 2H), [8.61 (br s) и 8.49 (br s), суммарно 1H], [7.91 (d, $J = 5,4$ Гц) и 7.90 (d, $J = 5,4$ Гц), суммарно 1H], 7.85 (br s, 1H), [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.46 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.39 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [4.04-3.95 (m), 3.75 (d, $J = 10,6$ Гц), 3.73-3.61 (m), 3.53 (AB кватрет, $J_{AB} = 12,3$ Гц, $\Delta\nu_{AB} = 39,4$ Гц) и 3.52 (d, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], 2.96-2.76 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.54 (s), суммарно 3H], [2.23-2.14 (m), 2.14-1.96 (m) и 1.96-1.80 (m), суммарно 4H], [1.56 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.51 (d, $J = 7,0$ Гц), суммарно 3H]; 501,3</p>
80	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{41,42,31.}, P28</p>	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8.83 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.82 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.62 (br s) и 8.60 (br s), суммарно 1H], 8.23 (v br s, 0,5H; предположит. частично в виде формиатной соли), 7.98-7.85 (m, 2H), [7.32 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.32 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.47 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.40 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], [4.01-3.91 (m), 3.79-3.68 (m) и 3.68-3.49 (m), суммарно 4H], [2.97-2.80 (m) и 2.77-2.66 (m), суммарно 2H], [2.61 (s) и 2.59 (s), суммарно 3H], [2.21-2.09 (m) и 2.09-1.79 (m), суммарно 4H], [1.54 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.53 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 501,2</p>

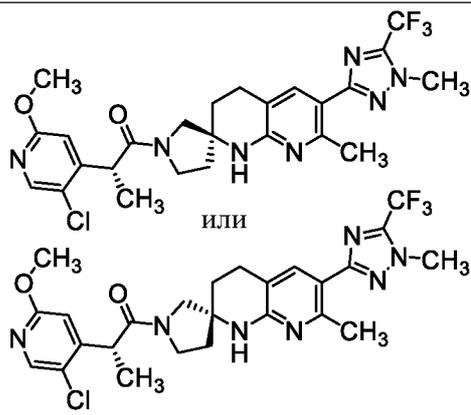
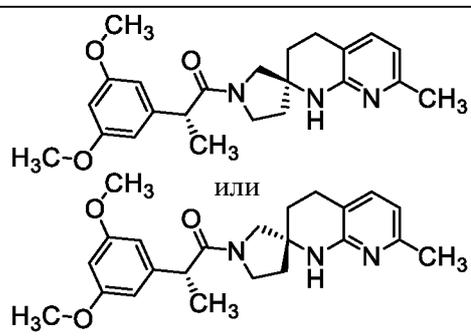
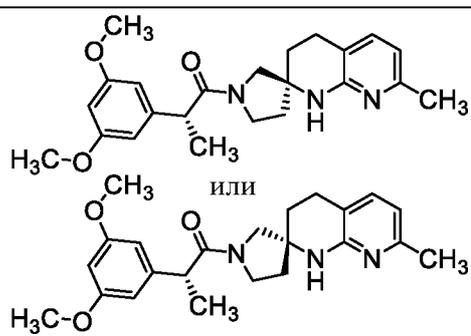
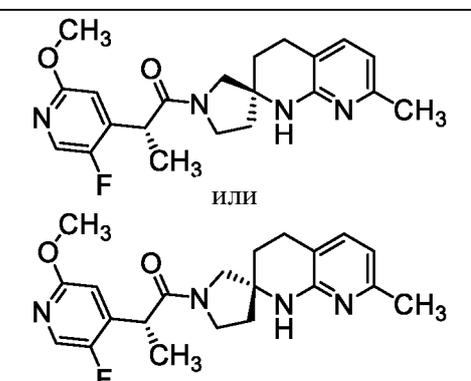
81	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{43,31}; P28, P14</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.42 (br s, 2H), [7.93 (d, $J = 1,8$ Гц) и 7.92 (d, $J = 1,8$ Гц), суммарно 1H], [7.90 (s) и 7.85 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.54 (d, $J = 4,8$ Гц) и 6.50 (d, $J = 4,8$ Гц), суммарно 1H], [4.24 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.15 (q, $J = 6,8$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.84 (m), 3.78-3.68 (m), 3.67-3.52 (m), 3.51 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц) и 3.36 (d, $J = 10,8$ Гц), суммарно 4H], [3.04 (s) и 3.04 (s), суммарно 5H], [2.95-2.82 (m), 2.82-2.71 (m) и 2.55-2.45 (m), суммарно 2H], [2.59 (s) и 2.57 (s), суммарно 3H], [2.19-2.06 (m), 2.04-1.94 (m) и 1.94-1.85 (m), суммарно 3H], 1.81-1.71 (m, 1H), [1.44 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 476,3</p>
82	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4⁴³; P28, P14</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.92 (d, $J = 1,8$ Гц) и 7.79 (d, $J = 1,9$ Гц), суммарно 1H], 7.84 (br s, 1H), [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 6.53 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), [4.23 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.14 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.97-3.88 (m), 3.73-3.63 (m), 3.54 (АВ квартет, $J_{АВ} = 12,2$ Гц, $\Delta\nu_{АВ} = 33,9$ Гц), 3.51-3.43 (m) и 3.38 (d, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], [3.04 (s) и 3.02 (s), суммарно 5H],</p>

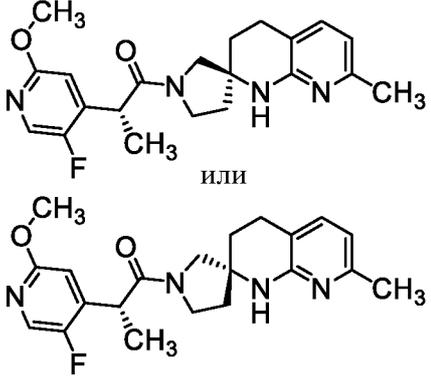
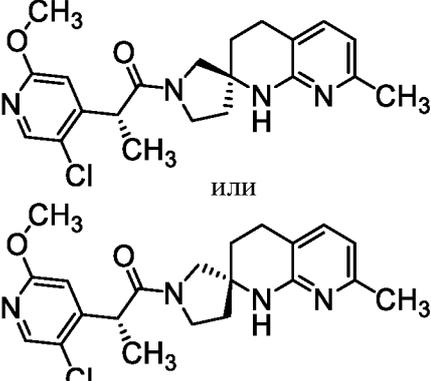
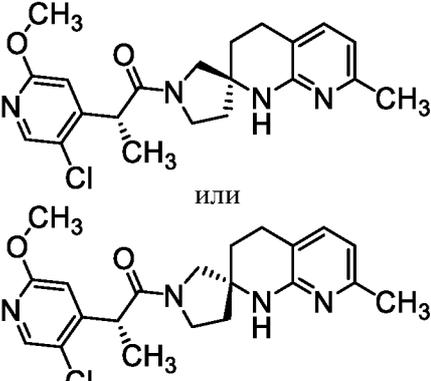
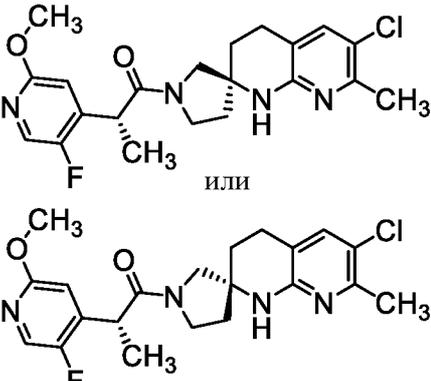
			2.94-2.77 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.20-2.10 (m), 2.09-1.93 (m) и 1.93-1.76 (m), суммарно 4H], [1.46 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.43 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 476,3
83	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{44,45.} , P28	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.89 (s) и 7.82 (s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.30 (s) и 6.26 (s), суммарно 2H], 3.95-3.80 (m, 1H), [3.90 (s) и 3.89 (s), суммарно 5H], [3.75-3.65 (m), 3.64-3.49 (m), 3.46 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.35-3.3 (m, предположительно; почти полностью перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], [2.94-2.78 (m), 2.77-2.67 (m) и 2.50-2.39 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], [2.14-2.03 (m), 2.01-1.83 (m) и 1.74-1.67 (m), суммарно 4H], 1.41-1.34 (m, 3H); 475,3
84	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{44,45.} , P28	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.85 (s) и 7.84 (s), суммарно 1H], 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), [6.27 (s) и 6.22 (s), суммарно 2H], 3.95-3.78 (m, 1H), [3.89 (s) и 3.81 (s), суммарно 5H], [3.73-3.54 (m), 3.50-3.39 (m) и 3.38-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], 2.91-2.76 (m, 2H), [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H],

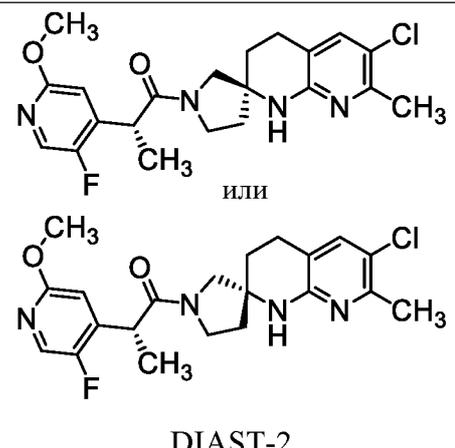
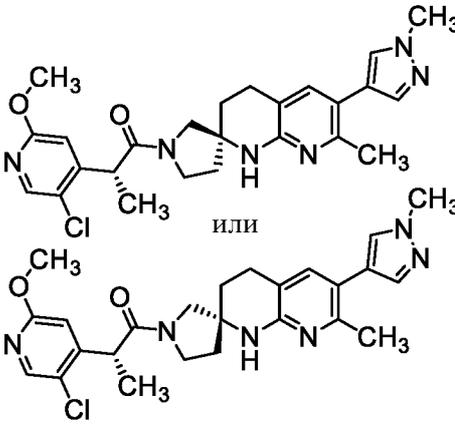
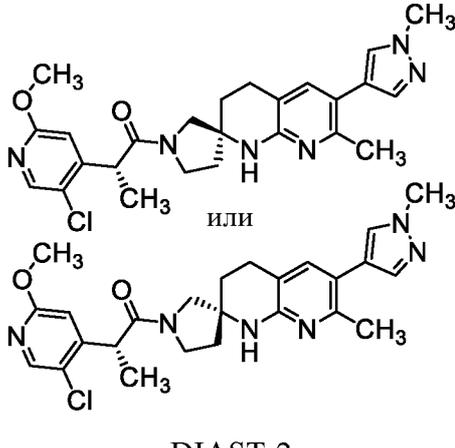
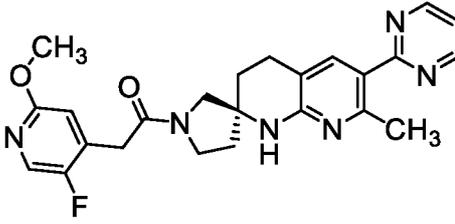
			[2.16-1.91 (m) и 1.91-1.75 (m), суммарно 4H], [1.39 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.36 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 475,3
85	Примеры 5 и 6 ⁴⁶ , P28, P15	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.51 (s) и 8.40 (s), суммарно 1H], [7.87 (br s) и 7.85 (br s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.42 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.35 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], 4.01 (s, 3H), [3.94-3.85 (m), 3.80-3.70 (m), 3.70-3.60 (m), 3.60-3.49 (m) и 3.44 (d, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], 2.96-2.78 (m, 2H), [2.59 (s) и 2.57 (s), суммарно 3H], [2.25-2.16 (m), 2.15-1.96 (m) и 1.96-1.81 (m), суммарно 4H], [1.56 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.50 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 480,3 (наблюдали изотопную линию хлора)
86	Примеры 5 и 6 ⁴⁶ , P28, P15	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.52 (s) и 8.50 (s), суммарно 1H], [7.86 (br s) и 7.83 (br s), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.43 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.37 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], 4.01 (s, 3H), [3.90-3.81 (m), 3.77-3.51 (m) и 3.44 (d, компонент АВ квартета, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [2.95-2.78 (m) и 2.69-2.57 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.57 (s), суммарно 3H], [2.20-2.09 (m) и 2.08-1.78 (m), суммарно 4H], [1.53

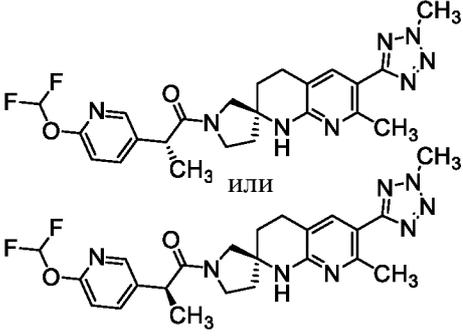
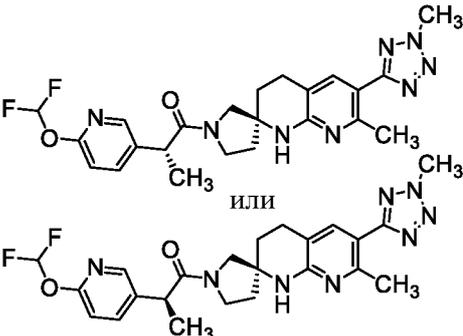
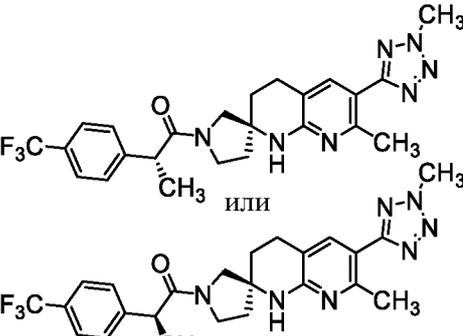
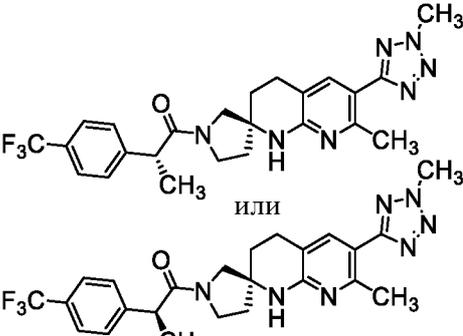
			(d, $J = 6,9$ Гц) и 1.52 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 480,2 (наблюдали изотопную линию хлора)
87	Примеры 3 и 4 ^{47,48} ; C72	 <p>или</p> <p>ENT-1</p>	1,82 минуты ⁴⁹ ; 362,5 [M+Na ⁺]
88	Примеры 3 и 4 ^{47,48} ; C72	 <p>или</p> <p>ENT-2</p>	2,33 минуты ⁴⁹ ; 362,5 [M+Na ⁺]
89	Примеры 3 и 4; C81	 <p>и</p>	1,87 минуты ⁵⁰ ; 420,6
90	Пример 14 ⁵¹ ; C81	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	2,41 минуты ⁵² ; 498,5 [M+Na ⁺]

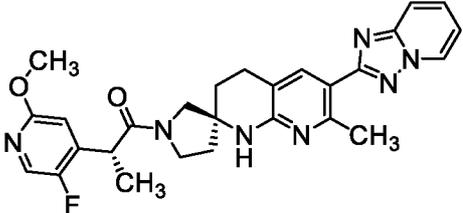
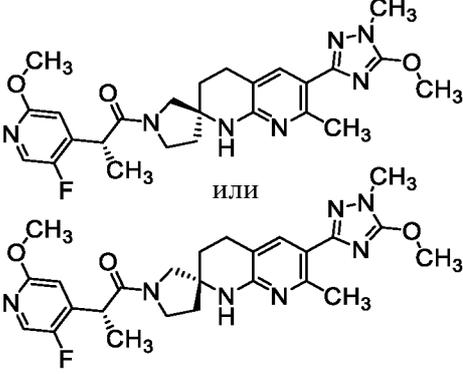
91	Пример 14 ⁵¹ ; C81	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	3,16 минуты ⁵² ; 498,5 [M+Na ⁺]
92	Пример 14 ^{53,54} , C74, P7	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	2,68 минуты ⁵⁵ ; 534,4
93	Пример 14 ^{53,54} , C74, P7	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,92 минуты ⁵⁵ ; 534,4
94	Пример 14 ^{53,56} , C74, P2	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,22 минуты ⁵⁷ ; 550,6 (наблюдали изотопную линию хлора)

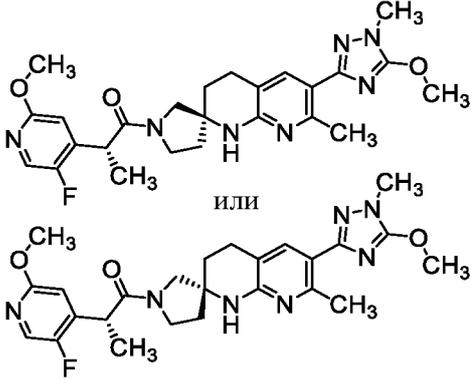
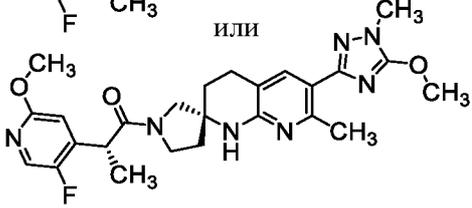
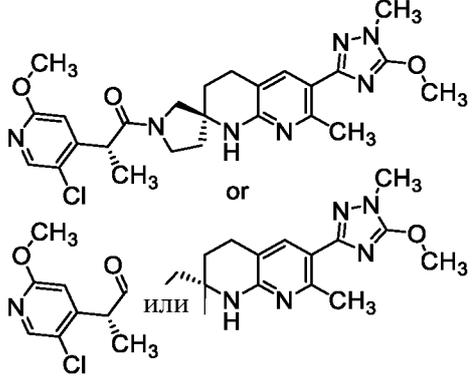
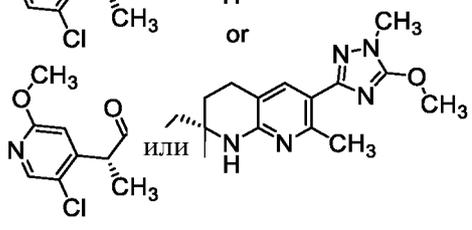
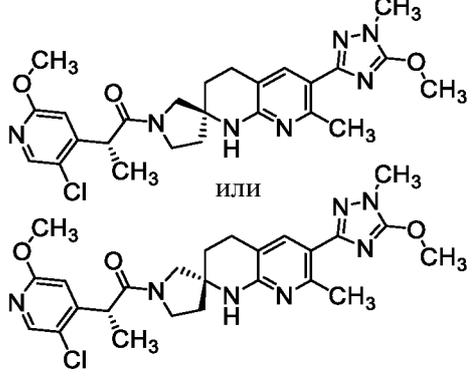
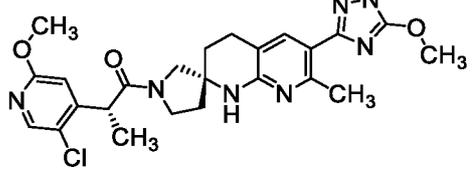
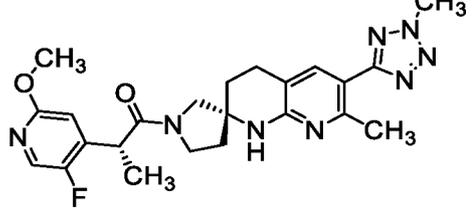
		DIAST-1	
95	Пример 14 ^{53,56} , C74, P2	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,69 минуты ⁵⁷ ; 550,6
96	Пример 13 ⁵⁸ , P17	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	1,60 минуты ⁵⁹ ; 418,4 [M+Na ⁺]
97	Пример 13 ⁵⁸ , P17	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	1,94 минуты ⁵⁹ ; 418,4 [M+Na ⁺]
98	Пример 13 ⁶⁰ , P17, P7	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	1,37 минуты ⁵⁹ ; 385,5

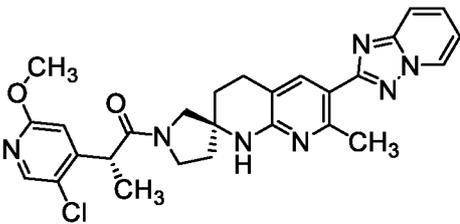
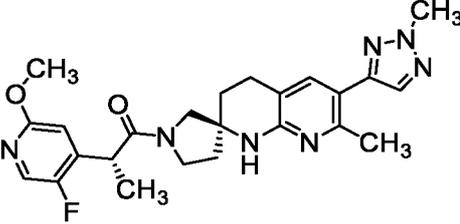
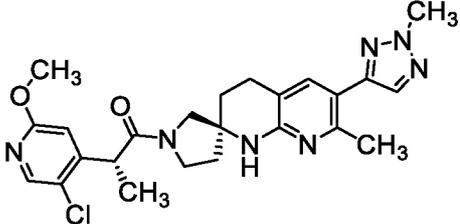
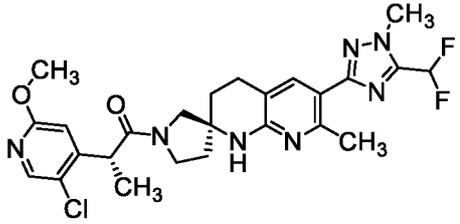
99	Пример 13 ⁶⁰ ; P17 , P7	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	1,81 минуты ⁵⁹ ; 407,4 [M+Na ⁺]
100	Пример 13 ⁶¹ ; P17 , P2	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	1,58 минуты ⁵⁹ ; 401,5 (наблюдали изотопную линию хлора)
101	Пример 13 ⁶¹ ; P17 , P2	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,08 минуты ⁵⁹ ; 423,4 [M+Na ⁺]
102	Пример 13 ^{62,63} ; P17 , P7	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	1,73 минуты ⁶⁴ ; 419,3 (наблюдали изотопную линию хлора)

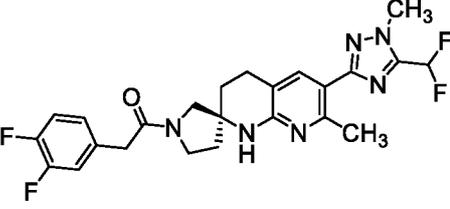
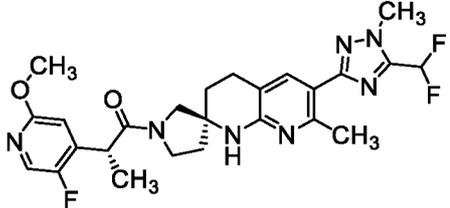
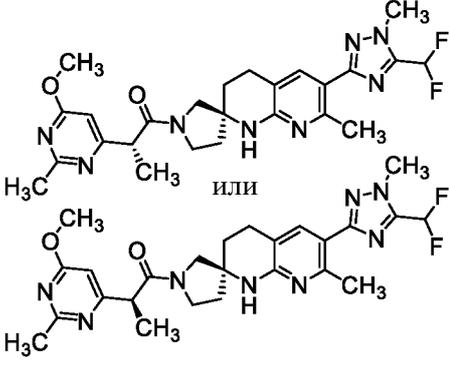
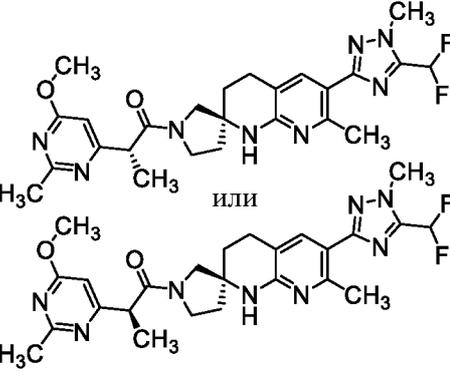
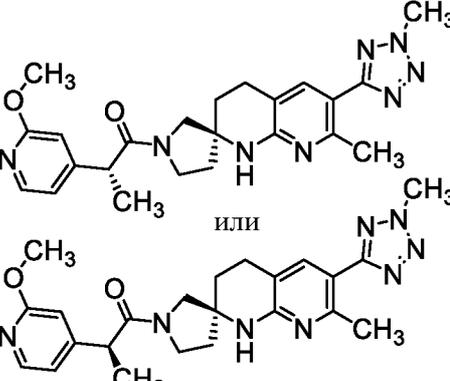
		DIAST-1	
103	Пример 13 ^{62,63} ; P17, P7	 <p>DIAST-1 или DIAST-2</p>	2,57 минуты ⁶⁴ ; 419,3 (наблюдали изотопную линию хлора)
104	Пример 14 ⁶⁵ ; C81 , P2	 <p>DIAST-1 или DIAST-2</p>	3,07 минуты ⁶⁶ ; 483,5
105	Пример 14 ⁶⁵ ; C81 , P2	 <p>DIAST-1 или DIAST-2</p>	3,85 минуты ⁶⁶ ; 483,5
106	Пример 3 и 4; P28		1,76 минуты ⁵⁰ ; 449,3

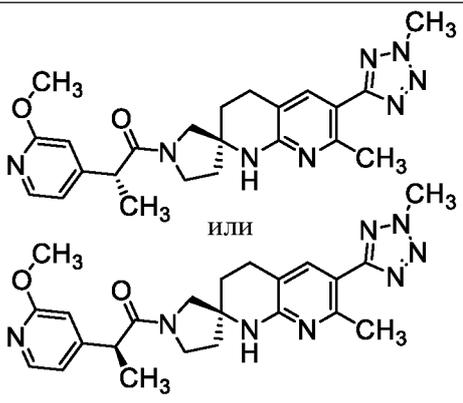
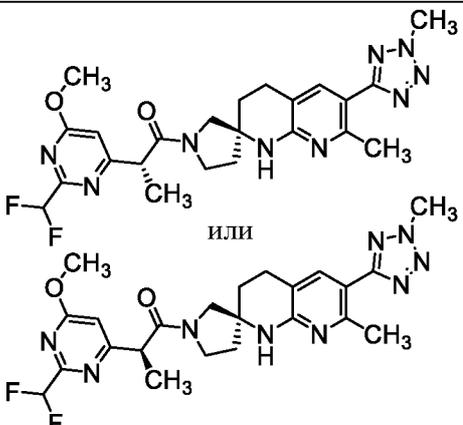
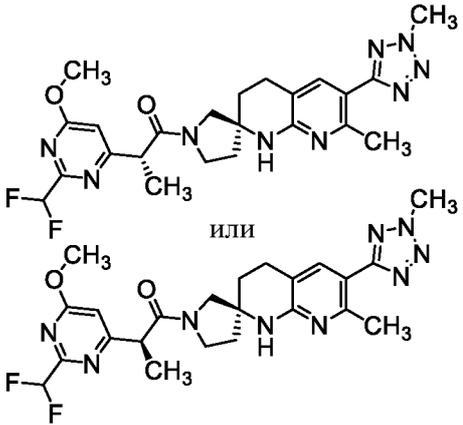
107	Пример 14 ⁶⁷ ; P26 , P5	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	3,72 минуты ⁶⁸ ; 485,3
108	Пример 14 ⁶⁷ ; P26 , P5	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	4,2 минуты ⁶⁸ ; 485,3
109	Пример 14 ⁶⁹ ; P26	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	3,72 минуты ⁷⁰ ; 486,3
110	Пример 14 ⁶⁹ ; P26	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	3,80 минуты ⁷⁰ ; 486,3

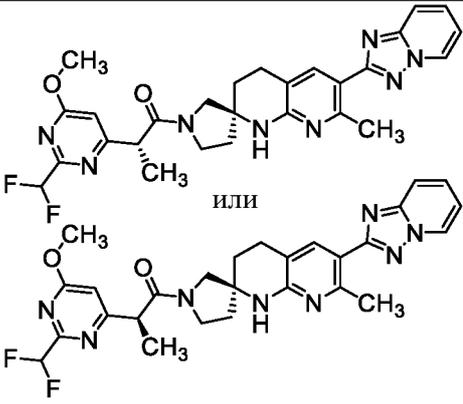
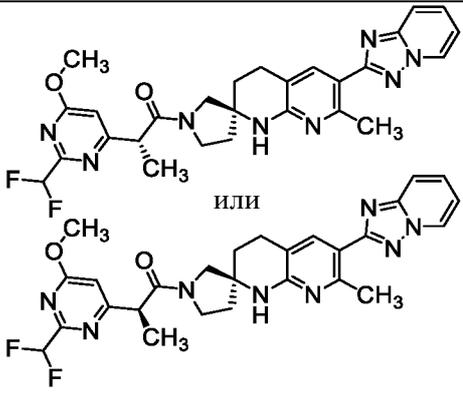
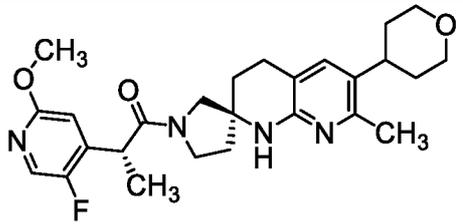
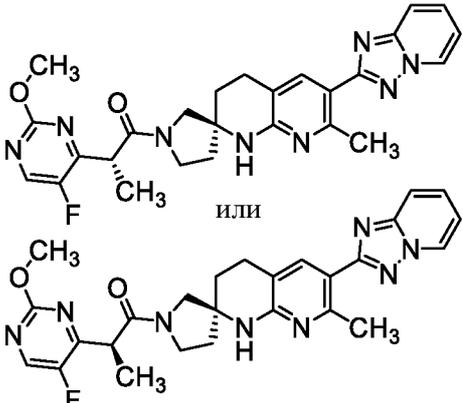
111	Пример 1 и 2 ⁷¹ ; P23, P7		8.79-8.74 (m, 1H), [8.00 (d, $J = 1,6$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.94 (s) и 7.91 (s), суммарно 1H], 7.76-7.71 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), [6.79 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.83 (m), 3.77-3.68 (m), 3.68-3.54 (m), 3.49 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.40 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.89 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.96-2.76 (m) и 2.66-2.54 (m), суммарно 2H], [2.70 (s) и 2.67 (s), суммарно 3H], [2.16-2.06 (m), 2.05- 1.84 (m) и 1.84-1.75 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.44 (d, $J =$ 6,8 Гц), суммарно 3H]; 502,4
112	Пример 14 ^{72,73} ; P21, P7	 DIAST-1	2,91 минуты ⁷⁴ ; 496,4

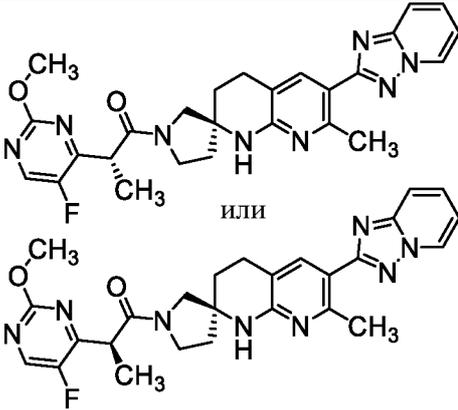
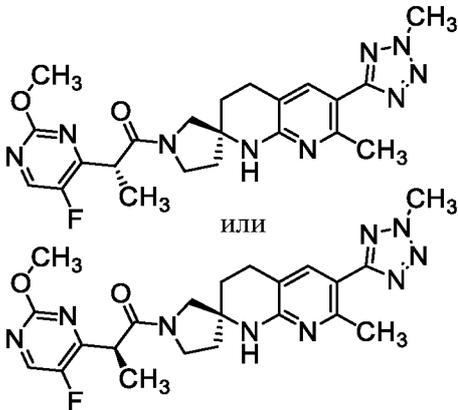
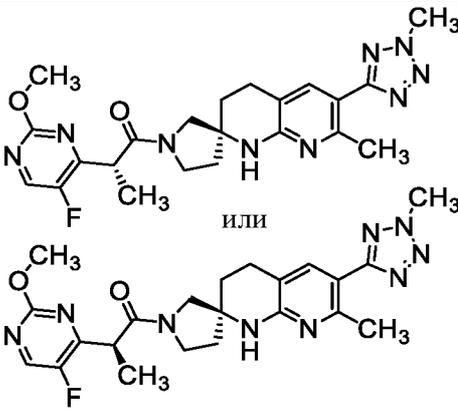
113	Пример 14 ^{72,73} ; P21, P7	 <p style="text-align: center;">или</p>  <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	3,17 минуты ⁷⁴ ; 496,4
114	Пример 14 ^{72,75} ; P21, P2	 <p style="text-align: center;">or</p>  <p style="text-align: center;">или</p> <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	2,06 минуты ⁷⁶ ; 512,3
115	Пример 14 ^{72,75} ; P21, P2	 <p style="text-align: center;">или</p>  <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,29 минуты ⁷⁶ ; 512,3
116	Пример 14 ⁷⁷ ; C77, P7		3,52 минуты ⁷⁴ ; 467,3

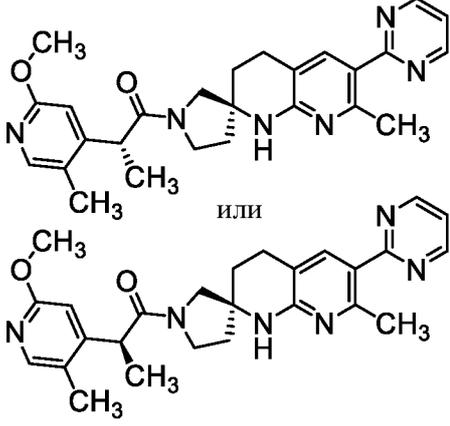
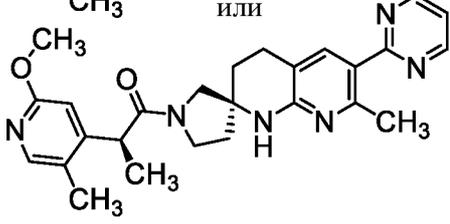
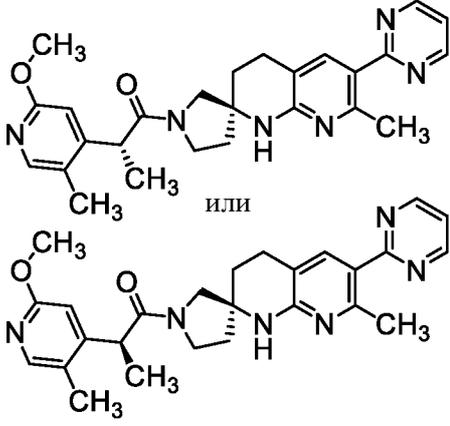
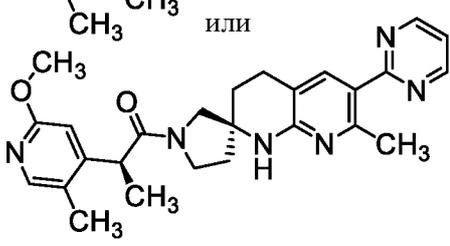
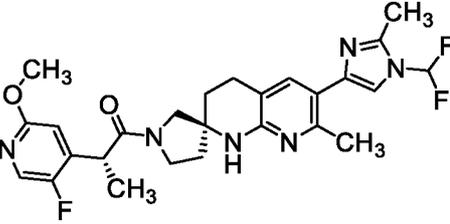
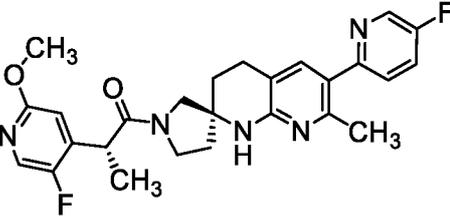
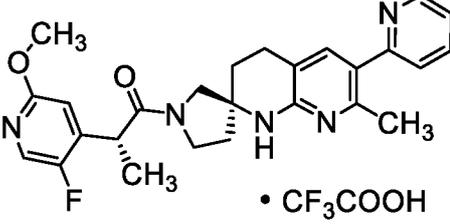
117	Аналог. примеру 14 ⁷¹ ; P23 , P2		8.80-8.74 (m, 1H), [8.15 (s) и 8.14 (s), суммарно 1H], [7.94 (s) и 7.91 (s), суммарно 1H], 7.77-7.72 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), [6.81 (s) и 6.76 (s), суммарно 1H], [4.32 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.23 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.83 (m), 3.77-3.67 (m), 3.67-3.53 (m), 3.50 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц) и 3.36 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], 3.91 (s, 3H), [2.97-2.74 (m) и 2.60-2.49 (m), суммарно 2H], [2.70 (s) и 2.68 (s), суммарно 3H], [2.17-2.07 (m), 2.05-1.85 (m) и 1.82-1.73 (m), суммарно 4H], [1.44 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.42 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 518,3
118	Пример 14 ⁷⁸ ; P23 , P7		1,97 минуты ⁵⁰ ; 466,5
119	Пример 14 ⁷⁸ ; P23 , P2		2,10 минуты ⁵⁰ ; 482,5 (наблюдали изотопную линию хлора)
120	Аналог. примеру 14; P32 , P2		2,16 минуты ⁵⁰ ; 532,6 (наблюдали изотопную линию хлора)

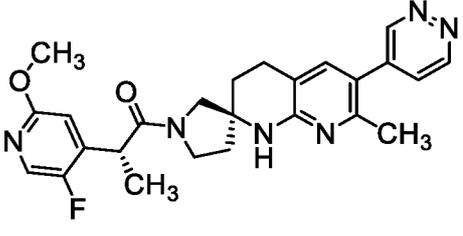
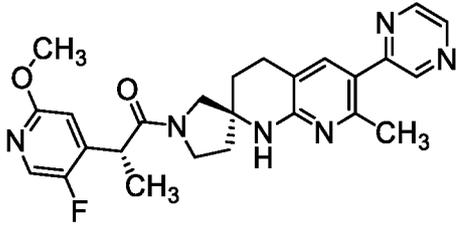
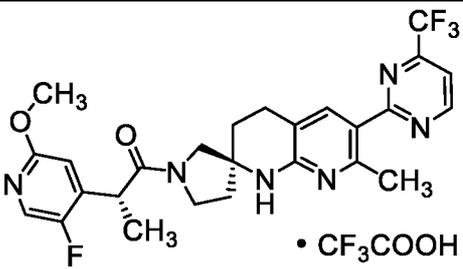
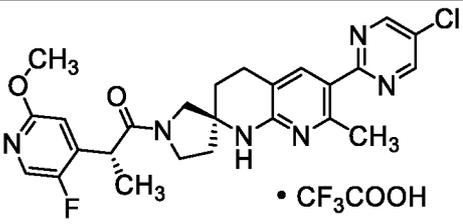
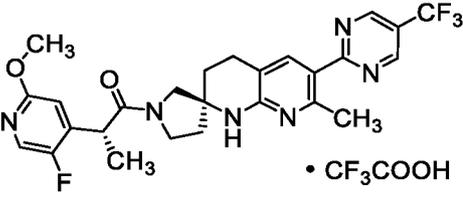
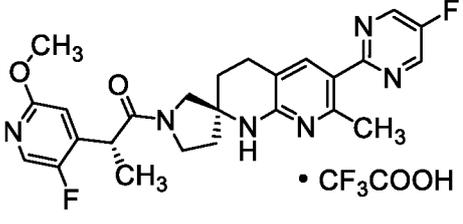
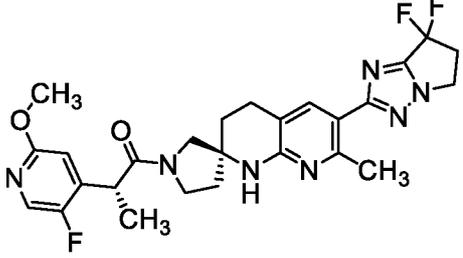
121	Аналог. примеру 14; P32		2,12 минуты ⁵⁰ ; 489,6
122	Аналог. примеру 14; P32 , P7		2,01 минуты ⁵⁰ ; 516,6
123	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ⁷⁹ ; P32 , P4	 <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	2,22 минуты ⁸⁰ ; 513,4
124	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ⁷⁹ ; P32 , P4	 <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,67 минуты ⁸⁰ ; 513,4
125	Пример 3 и 4 ^{81,82} ; C68		1,63 минуты ⁸³ ; 449,4

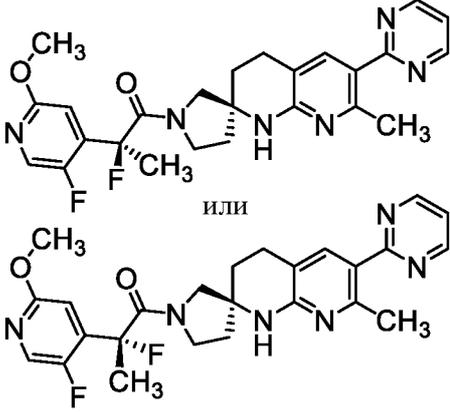
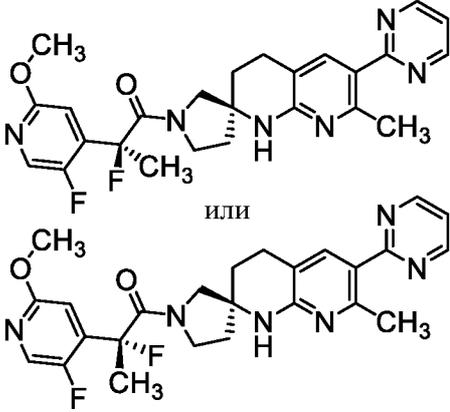
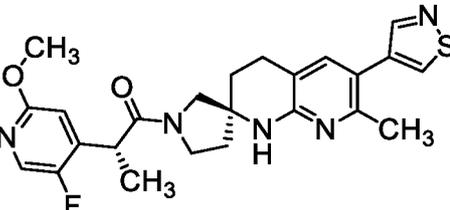
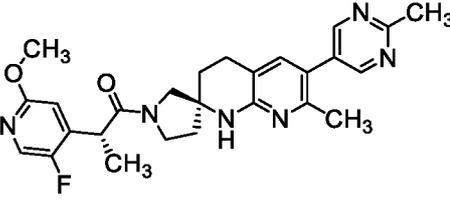
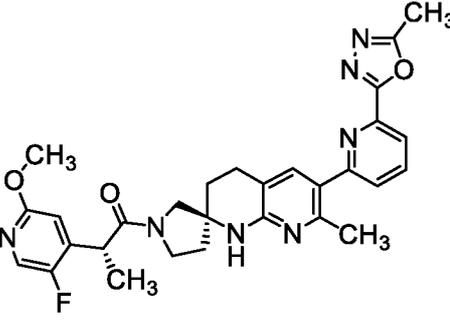
		DIAST-1	
126	Пример 3 и 4 ^{81,82} , C68	 <p>DIAST-1</p> <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	1,87 минуты ⁸³ ; 449,3
127	Примеры 5 и 6 ^{84,85} , P26	 <p>DIAST-1</p> <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	1,96 минуты ⁸⁶ ; 500,4
128	Примеры 5 и 6 ^{84,85} , P26	 <p>DIAST-1</p> <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	2,15 минуты ⁸⁶ ; 500,4

129	<p>Примеры 5 и 6^{71,84,87}; P23</p>	 <p>DIAST-1</p>	2,74 минуты ⁸⁶ ; 535,4
130	<p>Примеры 5 и 6^{71,84,87}; P23</p>	 <p>DIAST-2</p>	3,33 минуты ⁸⁶ ; 535,4
131	<p>Пример 14⁸⁸; P23, P7</p>		2,16 минуты ⁸⁹ ; 469,4
132	<p>Примеры 5 и 6^{71,90,91}; P23</p>	 <p>DIAST-1</p>	3,20 минуты ⁹² ; 503,4

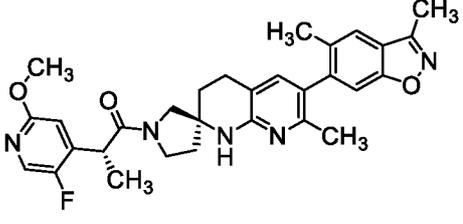
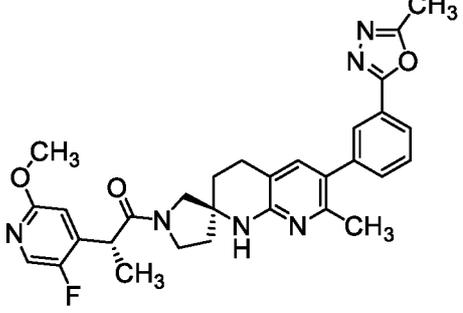
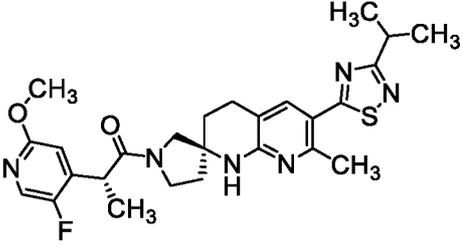
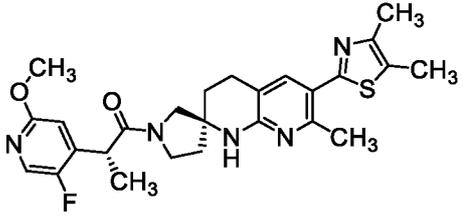
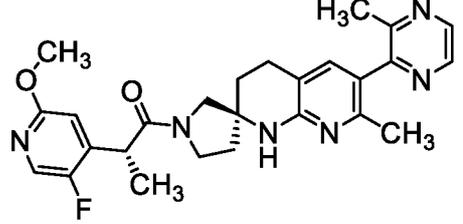
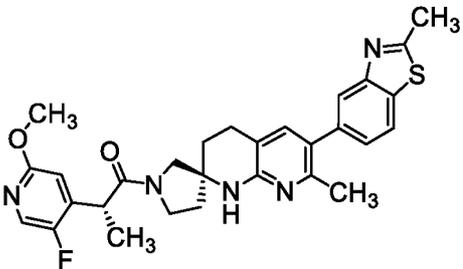
133	<p>Примеры 5 и 6^{71,90,91}; P23</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	3,58 минуты ⁹² ; 503,4
134	<p>Примеры 5 и 6^{90,93}; P26</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	2,40 минуты ⁹⁴ ; 468,4
135	<p>Примеры 5 и 6^{90,93}; P26</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	2,78 минуты ⁹⁴ ; 468,4

136	Пример 14 ^{95,96} , P28	 <p style="text-align: center;">или</p>  <p style="text-align: center;">DIAST-1</p>	2,02 минуты ⁹⁷ ; 459,4
137	Пример 14 ^{95,96} , P28	 <p style="text-align: center;">или</p>  <p style="text-align: center;">DIAST-2</p>	2,32 минуты ⁹⁷ ; 459,4
138	Пример 1 и 2 ^{98,99} , P27, P7		1,98 минуты ⁵⁰ ; 515,6
139	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27 , P7		2,12 минуты ⁵⁰ ; 480,6
140	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27 , P7	 <p style="text-align: center;">• CF₃COOH</p>	1,77 минуты ⁵⁰ ; 462,6

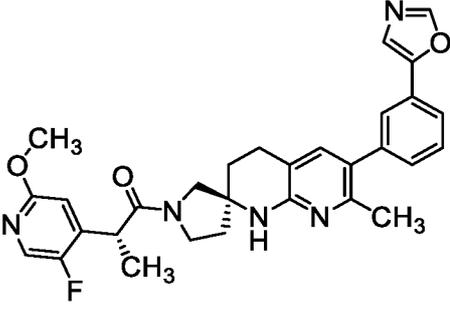
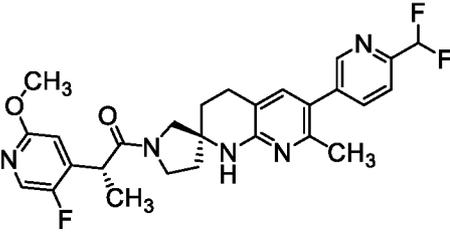
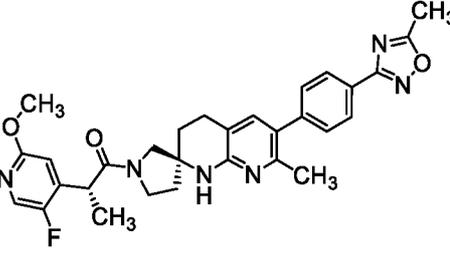
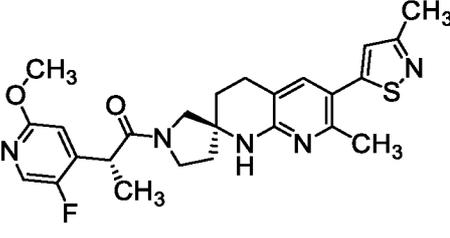
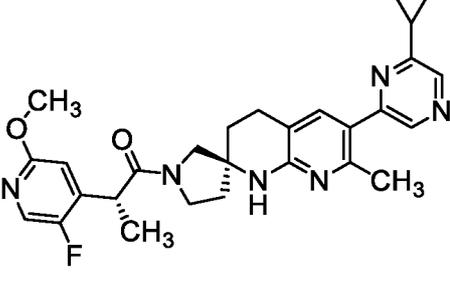
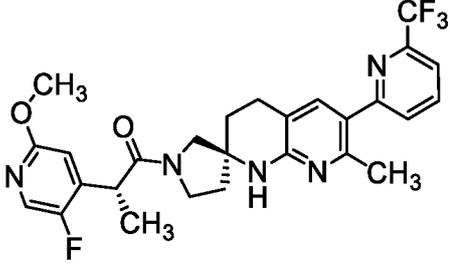
141	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		1,70 минуты ⁵⁰ ; 463,6
142	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		1,85 минуты ⁵⁰ ; 463,6
143	Пример 18 ¹⁰¹ , P27, P7	 • CF ₃ COOH	2,47 минуты ⁵⁰ ; 531,6
144	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7	 • CF ₃ COOH	2,30 минуты ⁵⁰ ; 497,5
145	Пример 18 ¹⁰¹ , P27, P7	 • CF ₃ COOH	2,47 минуты ⁵⁰ ; 531,5
146	Пример 18 ¹⁰¹ , P27, P7	 • CF ₃ COOH	2,12 минуты ⁵⁰ ; 481,5
147	Пример 13 ¹⁰² , P27, P7		2,20 минуты ⁵⁰ ; 528,6

148	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{103,104.};</p> <p>P28, C29</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	3,20 минуты ⁶⁸ ; 481,3
149	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{103,104.};</p> <p>P28, C29</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	3,61 минуты ⁶⁸ ; 481,3
150	<p>Пример 18^{100.}, P27,</p> <p>P7</p>		2,03 минуты ⁵⁰ ; 468,5
151	<p>Пример 18^{100.}, P27,</p> <p>P7</p>		1,84 минуты ⁵⁰ ; 477,5
152	<p>Пример 18^{105.}, P27,</p> <p>P7</p>		2,04 минуты ⁵⁰ ; 544,6

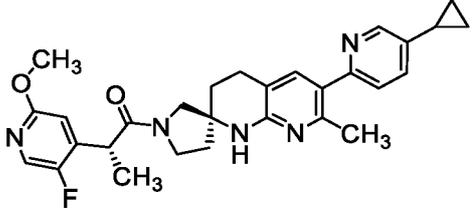
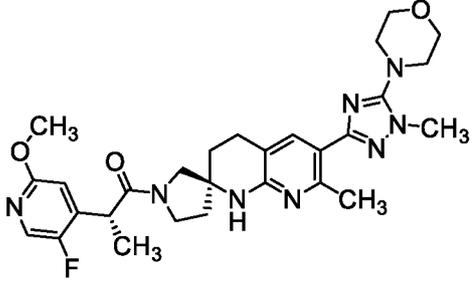
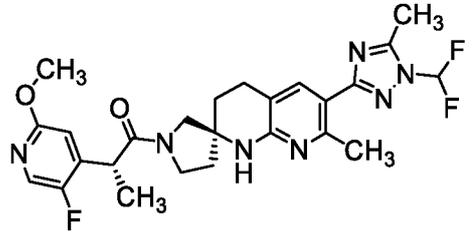
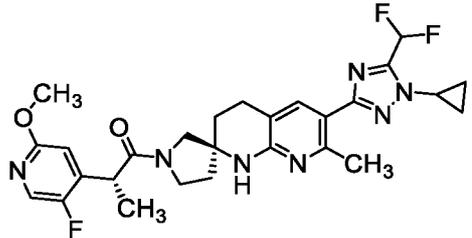
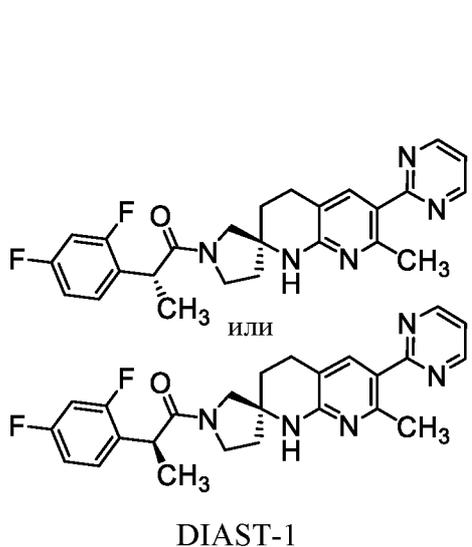
153	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,04 минуты ⁵⁰ ; 482,5
154	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,01 минуты ⁵⁰ ; 502,5
155	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,43 минуты ⁵⁰ ; 530,5
156	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		1,96 минуты ⁵⁰ ; 477,5
157	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,82 минуты ⁵⁰ ; 524,5
158	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		1,96 минуты ⁵⁰ ; 477,5
159	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,44 минуты ⁵⁰ ; 528,5

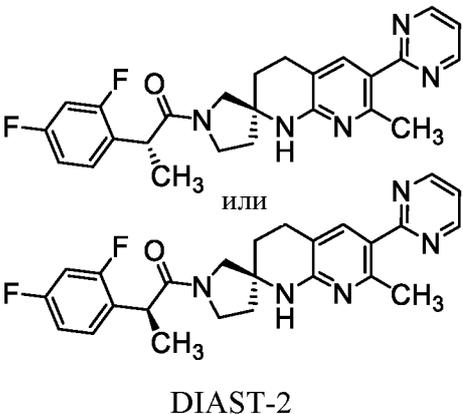
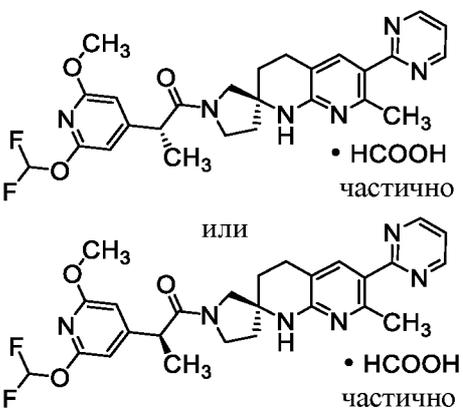
160	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,48 минуты ⁵⁰ ; 530,6
161	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,23 минуты ⁵⁰ ; 543,6
162	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,54 минуты ⁵⁰ ; 511,5
163	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,36 минуты ⁵⁰ ; 496,5
164	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		1,87 минуты ⁵⁰ ; 477,5
165	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,41 минуты ⁵⁰ ; 532,5

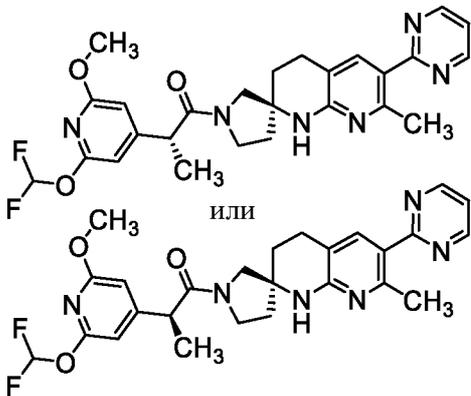
166	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		1,69 минуты ⁵⁰ ; 476,5
167	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,08 минуты ⁵⁰ ; 468,5
168	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,32 минуты ⁵⁰ ; 552,6
169	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		1,52 минуты ⁵⁰ ; 462,5
170	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,27 минуты ⁵⁰ ; 531,5
171	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,43 минуты ⁵⁰ ; 508,5
172	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,27 минуты ⁵⁰ ; 544,5

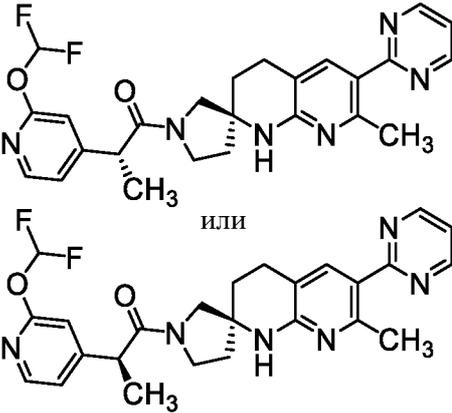
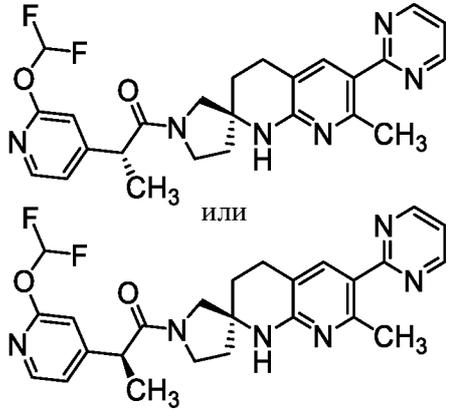
173	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,34 минуты ⁵⁰ ; 528,5
174	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,14 минуты ⁵⁰ ; 512,4
175	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,41 минуты ⁵⁰ ; 543,5
176	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,13 минуты ⁵⁰ ; 482,4
177	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,25 минуты ⁵⁰ ; 503,5
178	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,44 минуты ⁵⁰ ; 530,4

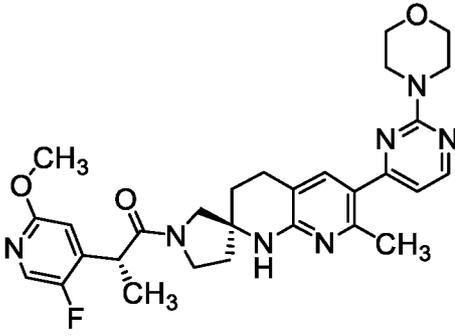
179	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,19 минуты ⁵⁰ ; 512,4
180	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,44 минуты ⁵⁰ ; 546,4
181	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,27 минуты ⁵⁰ ; 512,4
182	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,46 минуты ⁵⁰ ; 536,4
183	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,14 минуты ⁵⁰ ; 519,5
184	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,11 минуты ⁵⁰ ; 491,5
185	Пример 18 ¹⁰¹ , P27, P7		2,68 минуты ⁵⁰ ; 574,5

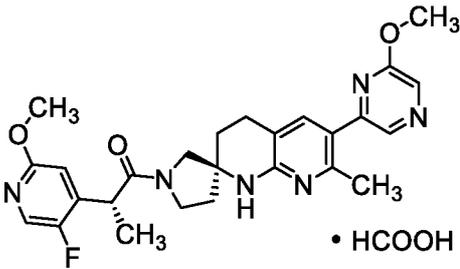
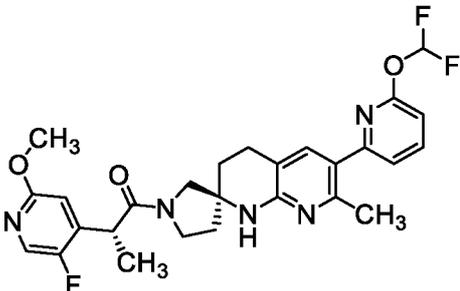
186	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,01 минуты ⁵⁰ ; 502,5
187	Пример 18 ¹⁰⁰ , P27, P7		2,00 минуты ⁵⁰ ; 551,5
188	Пример 18 ¹⁰⁶ , P27, P7		2,11 минуты ⁵⁰ ; 516,4
189	Пример 18 ¹⁰⁷ , P27, P7		2,33 минуты ⁵⁰ ; 542,4
190	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ¹⁰⁸ ; P28		[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [7.84 (s) и 7.80 (s), суммарно 1H], 7.45-7.31 (m, 1H), [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 7.03-6.94 (m, 2H), [4.27 (q, $J = 7,0$ Гц) и 4.16 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.91-3.82 (m), 3.76-3.67 (m), 3.64-3.48 (m), 3.46 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц) и 3.3-3.26 (m, предположительно; почти полностью перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], [2.94-2.81 (m), 2.81-2.70 (m) и 2.53-2.43

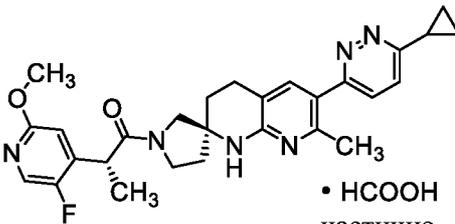
			(m), суммарно 2H], [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.15-2.03 (m) и 2.01-1.84 (m), суммарно 3H], 1.75-1.68 (m, 1H), [1.42 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.41 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 450,1
191	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{108.} , P28	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	8.84-8.78 (m, 2H), [7.84 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], 7.42-7.33 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), [7.02-6.89 (m) и 6.82 (ddd, $J = 10,6; 9,0; 2,6$ Гц), суммарно 2H], [4.26 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.14 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.96-3.87 (m), 3.74-3.64 (m), 3.62 (d, $J = 10,6$ Гц), 3.58 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц), 3.50-3.39 (m) и 3.3-3.27 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], 2.92-2.74 (m, 2H), [2.57 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.20-2.10 (m), 2.08-1.92 (m) и 1.92-1.75 (m), суммарно 4H], [1.44 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.39 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 450,1
192	Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4 ^{109,110.} , P28, P16	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.34 (v br s; 0,25H; предположит. частично в виде формиатной соли), [7.89 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], [7.54 (t, $J_{\text{HF}} = 73,2$ Гц) и 7.53 (t, $J_{\text{HF}} = 73,2$ Гц), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [6.58 (d, $J = 1,2$ Гц) и 6.54 (d, $J = 1,2$ Гц), суммарно 1H], [6.51 (d, $J = 1,2$ Гц) и

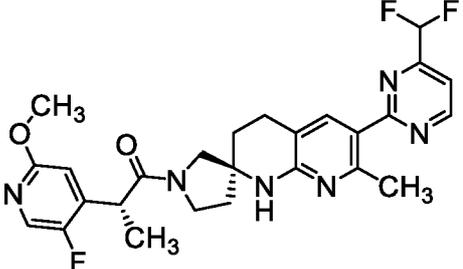
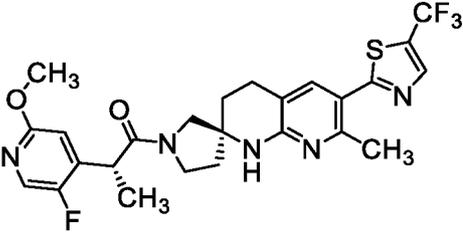
			<p>6.46 (d, $J = 1,2$ Гц), суммарно 1H], [4.01 (q, $J = 6,9$ Гц), 3.98-3.83 (m), 3.76-3.67 (m), 3.67-3.53 (m), 3.48 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.37-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 5H], [3.90 (s) и 3.89 (s), суммарно 3H], [2.95-2.71 (m) и 2.60-2.47 (m), суммарно 2H], [2.58 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], [2.14-2.04 (m) и 2.02-1.84 (m), суммарно 3H], 1.78-1.71 (m, 1H), [1.41 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.39 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 511,3</p>
193	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{109,110.}, P28, P16</p>	 <p>DIAST-2</p>	<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 7.88 (s, 1H), [7.53 (t, $J_{\text{HF}} = 73,3$ Гц) и 7.45 (t, $J_{\text{HF}} = 73,2$ Гц), суммарно 1H], 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц, 1H), [6.55 (d, $J = 1,1$ Гц) и 6.50 (d, $J = 1,1$ Гц), суммарно 1H], [6.48 (d, $J = 1,2$ Гц) и 6.43 (d, $J = 1,2$ Гц), суммарно 1H], [4.00 (q, $J = 6,9$ Гц), 3.96-3.86 (m), 3.75-3.62 (m), 3.60 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,5$ Гц), 3.52-3.43 (m) и 3.37 (d, $J = 10,7$ Гц), суммарно 5H], [3.89 (s) и 3.81 (s), суммарно 3H], 2.93-2.78 (m, 2H), [2.59 (s) и 2.56 (s), суммарно 3H], [2.18-2.09 (m), 2.08-1.92 (m) и 1.92-1.77 (m), суммарно 4H], [1.42 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.38 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 511,3</p>

194	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{111,112.}, P28</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-1</p>	<p>[8.81 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], [8.16 (d, $J = 5,3$ Гц) и 8.08 (d, $J = 5,3$ Гц), суммарно 1H], [7.85 (s) и 7.83 (s), суммарно 1H], [7.54 (t, $J_{\text{HF}} = 73,1$ Гц) и 7.46 (t, $J_{\text{HF}} = 73,0$ Гц), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.30 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.18 (dd, $J = 5,3; 1,5$ Гц) и 7.10 (dd, $J = 5,3; 1,5$ Гц), суммарно 1H], [6.95 (br s) и 6.89 (br s), суммарно 1H], [4.08 (q, $J = 6,9$ Гц) и 3.99 (q, $J = 7,0$ Гц), суммарно 1H], [4.00-3.88 (m), 3.77-3.63 (m), 3.60 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц), 3.53-3.43 (m) и 3.36 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], 2.93-2.75 (m, 2H), [2.58 (s) и 2.55 (s), суммарно 3H], [2.20-1.92 (m) и 1.92-1.76 (m), суммарно 4H], [1.46 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.41 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 481,2</p>
195	<p>Альтерн. синтез соедин. из примеров 3 и 4^{111,112.}, P28</p>	 <p>или</p> <p>DIAST-2</p>	<p>[8.82 (d, $J = 4,9$ Гц) и 8.81 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 2H], 8.20-8.14 (m, 1H), [7.91 (s) и 7.85 (s), суммарно 1H], [7.55 (t, $J_{\text{HF}} = 73,0$ Гц) и 7.54 (t, $J_{\text{HF}} = 73,1$ Гц), суммарно 1H], [7.31 (t, $J = 4,9$ Гц) и 7.31 (t, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [7.20 (dd, $J = 5,3; 1,5$ Гц) и 7.16 (dd, $J = 5,3; 1,5$ Гц), суммарно 1H], [6.97 (br s) и 6.93 (br s), суммарно 1H], [4.09 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.02 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.94-3.85 (m), 3.79-3.69 (m), 3.67 (d,</p>

			<p>компонент АВ квартета, $J = 10,7$ Гц), 3.65-3.55 (m), 3.57 (d, $J = 12,0$ Гц), 3.50 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц) и 3.37-3.3 (m, предположительно; частично перекрытый пиком растворителя), суммарно 4H], [2.95-2.72 (m) и 2.58-2.48 (m), суммарно 2H], [2.59 (s) и 2.57 (s), суммарно 3H], [2.16-2.05 (m) и 2.03-1.85 (m), суммарно 3H], 1.79-1.71 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 7,0$ Гц) и 1.43 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 481,3</p>
196	Пример 18; P27, P7		<p>[8.32 (d, $J = 5,1$ Гц) и 8.31 (d, $J = 5,1$ Гц), суммарно 1H], 8.04-7.95 (m, 1H), [7.55 (s) и 7.52 (s), суммарно 1H], [6.79 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,8$ Гц), суммарно 1H], 6.76 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), [4.27 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.67 (m), 3.67-3.53 (m), 3.47 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц) и 3.38 (d, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], 3.82-3.77 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 4H), [2.94-2.75 (m) и 2.65-2.52 (m), суммарно 2H], [2.50 (br s) и 2.48 (br s), суммарно 3H], [2.16-2.05 (m), 2.04-1.82 (m) и 1.82-1.73 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,8$ Гц) и 1.43 (d, $J = 6,8$ Гц), суммарно 3H]; 548,3</p>

197	Пример 18; P27, P7	 <p style="text-align: center;">• HCOOH</p>	8.23 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), [8.00 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.55 (s) и 7.52 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [4.00 (s) и 4.00 (s), суммарно 3H], [3.93-3.84 (m), 3.77-3.68 (m), 3.68-3.54 (m), 3.49 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц) и 3.39 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.95-2.75 (m) и 2.66-2.55 (m), суммарно 2H], [2.49 (s) и 2.47 (s), суммарно 3H], [2.17-2.06 (m) и 2.05-1.84 (m), суммарно 3H], 1.84-1.75 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 493.3
198	Пример 18; P27, P7		[8.00 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], 7.90-7.84 (m, 1H), [7.56 (t, $J_{\text{HF}} = 73,2$ Гц) и 7.56 (t, $J_{\text{HF}} = 73,2$ Гц), суммарно 1H], [7.50 (s) и 7.47 (s), суммарно 1H], 7.29 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6.85 (br d, $J = 8$ Гц, 1H), [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.93-3.84 (m), 3.76-3.67 (m), 3.67-3.53 (m), 3.48 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,3$ Гц), 3.42-3.35 (m) и 3.39 (d, $J = 10,5$ Гц), суммарно 4H], [3.89 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.94-2.74 (m) и 2.64-2.53 (m),

			<p>суммарно 2H], [2.44 (s) и 2.42 (s), суммарно 3H], [2.15-2.05 (m), 2.04-1.83 (m) и 1.83-1.74 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 528,3</p>
199	<p>Пример 18; P27, P7</p>	 <p>• HCOOH частично</p>	<p>8.36 (v br s; 0,7H, предположит. частично в виде формиатной соли), [7.99 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], 7.64 (d, компонент АВ квартета, $J = 8,8$ Гц, 1H), [7.50 (d, компонент АВ квартета, $J = 8,8$ Гц) и 7.50 (d, компонент АВ квартета, $J = 8,8$ Гц), суммарно 1H], [7.44 (s) и 7.41 (s), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.19 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.94-3.83 (m), 3.77-3.68 (m), 3.67-3.53 (m), 3.48 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,2$ Гц) и 3.39 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.94-2.74 (m) и 2.64-2.53 (m), суммарно 2H], [2.36 (s) и 2.34 (s), суммарно 3H], 2.34-2.24 (m, 1H), [2.16-2.06 (m) и 2.05-1.84 (m), суммарно 3H], 1.83-1.74 (m, 1H), [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H], 1.24-1.09 (m, 4H); 503,3</p>

200	Пример 18; P27, P7		<p>[8.99 (d, $J = 5,0$ Гц) и 8.98 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 1H], [8.07 (s) и 8.04 (s), суммарно 1H], [8.00 (d, $J = 1,7$ Гц) и 7.98 (d, $J = 1,7$ Гц), суммарно 1H], [7.51 (d, $J = 5,0$ Гц) и 7.50 (d, $J = 5,0$ Гц), суммарно 1H], [6.78 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.75-6.72 (m), суммарно 1H], [6.72 (t, $J_{\text{HF}} = 54,8$ Гц) и 6.72 (t, $J_{\text{HF}} = 54,8$ Гц), суммарно 1H], [4.28 (q, $J = 6,9$ Гц) и 4.20 (q, $J = 6,9$ Гц), суммарно 1H], [3.94-3.84 (m), 3.77-3.54 (m), 3.49 (d, компонент АВ квартета, $J = 12,4$ Гц), 3.42-3.35 (m) и 3.40 (d, $J = 10,6$ Гц), суммарно 4H], [3.88 (s) и 3.88 (s), суммарно 3H], [2.95-2.76 (m) и 2.66-2.54 (m), суммарно 2H], [2.66 (s) и 2.64 (s), суммарно 3H], [2.17-2.06 (m), 2.05-1.83 (m) и 1.83-1.75 (m), суммарно 4H], [1.45 (d, $J = 6,9$ Гц) и 1.44 (d, $J = 6,9$ Гц), суммарно 3H]; 513,3</p>
201	Пример 18; P27, P7		<p>8.33 (br s, 1H), [8.13 (s) и 8.11 (s), суммарно 1H], 7.98 (br s, 1H), [6.77 (d, $J = 4,9$ Гц) и 6.73 (d, $J = 4,9$ Гц), суммарно 1H], 4.32-4.17 (m, 1H), [3.97-3.83 (m), 3.80 (d, $J = 11,0$ Гц), 3.77-3.56 (m) и 3.43 (d, $J = 11,0$ Гц), суммарно 4H], 3.88 (s, 3H), [3.06-2.87 (m) и 2.81-2.70 (m), суммарно 2H], [2.78 (s) и 2.76 (s), суммарно 3H], [2.31-2.16 (m) и 2.12-1.93 (m), суммарно 3H], 1.93-1.86 (m, 1H), 1.45 (br d, $J = 6,9$ Гц, 3H); 536,2</p>

1. Взаимодействие 5-бром-2-иодпиримидина с соединением **P27** проводили с использованием [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и карбоната натрия, получая необходимый *трет*-бутил-(2*S*)-6-(5-бромпиримидин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат.

2. После удаления защиты с соединения **P17** с использованием хлористого водорода в 2-пропанол получали необходимый 7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин].

3. Разделение продукта на составляющие его четыре диастереомера проводили с использованием сверхкритической флюидной хроматографии, как приведено ниже: проводили начальное разделение (колонка: Chiralcel OJ, 30 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/(2-пропанол, содержащий 0,2% 1-аминопропан-2-ола); скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 100 бар (10 МПа)), получая элюирующуюся первой смесь продуктов (Pdt1) и элюирующуюся второй смесь продуктов (Pdt2). Время удерживания для Pdt1: 3,80 минуты (условия анализа: колонка: Chiralcel OJ, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: 2-пропанол, содержащий 0,2% 1-аминопропан-2-ола; градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5%-60% В в течение 8,00 минуты; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Время удерживания для Pdt2: 4,08 минуты (условия анализа идентичны использованным для Pdt1).

Затем осуществляли разделение Pdt1 (колонка: Lux Amylose-1, 30 x 250 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 3:2 двуокись углерода/[(смесь 1:1 ацетонитрил:метанол), содержащая 0,2% (7 М аммиака в метаноле)]; скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 100 бар (10 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 23, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 24.

Осуществляли разделение Pdt2 (колонка: Lux Amylose-1, 30 x 250 мм, 5 мкм от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/[этанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле)]; скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 100 бар (10 МПа)), получая соединение из примера 25 как элюирующийся первым диастереомер и соединение из примера 26 как элюирующийся вторым диастереомер.

4. Условия анализа: колонка: Lux Amylose-1, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: (смесь 1:1

ацетонитрил/метанол), содержащая 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5%-60% В в течение 8,00 минуты; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

5. Эти данные LCMS получали в результате анализа реакционной смеси.

6. Условия анализа: колонка: Lux Amylose-1, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: этанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5%-60% В в течение 8,00 минуты; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

7. Необходимый *трет*-бутил-(2*S*)-7-метил-6-[2-метил-1-(трифторметил)-1*H*-имидазол-4-ил]-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат синтезировали из соединения **P23**, используя способ, описанный в *подготовительном примере P28* для синтеза соединения **C69**; вместо 2-бромпиримидина использовали 4-иод-2-метил-1-(трифторметил)-1*H*-имидазол.

8. [(2*R*)-1'-(*трет*-Бутоксикарбонил)-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-6-ил]бороновую кислоту получали из соединения **P24**, используя способ, описанный в *подготовительном примере P27*. Последующее превращение в необходимый *трет*-бутил-(2*R*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат проводили аналогично тому, как соединение **C84** синтезировали из соединения **P27** в *примере 18*.

9. После удаления защиты с соединения **C66** с использованием хлористого водорода в дихлорметане получали необходимый (2*R*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин].

10. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 30 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 80 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 31, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 32. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза А: двуокись углерода; подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,2% (7 М аммиака в метаноле); градиент: 5% В в течение 1,00 минуты, затем 5%-60% В в

течение 8,00 минуты; скорость потока: 3,0 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)) соединение из примера 31 демонстрировало время удерживания 4,22 минуты. В тех же условиях соединение из примера 32 имело время удерживания 4,48 минуты.

11. На основании сравнения спектров ^1H ЯМР соединение из примера 31 представляет собой энантиомер соединения из примера 4, а соединение из примера 32 представляет собой энантиомер соединения из примера 3.

12. Превращение соединения **C44** в 1'-бензил-7-метил-6-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин] проводили, используя способ, описанный для синтеза соединения **C48** в *подготовительных примерах P17 и P18*, за исключением того, что вместо соединения **C40** использовали 2-хлор-3-иод-6-метил-5-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)пиридин. После проведения последующего гидрирования получали необходимый 7-метил-6-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин].

13. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 78:22 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 34, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 35. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,5 мл/минута) соединение из примера 34 демонстрировало время удерживания 2,63 минуты. В тех же условиях соединение из примера 35 имело время удерживания 3,36 минуты.

14. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak AD, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 95:5:0,1 этанол/ацетонитрил/диэтиламин; скорость потока: 60 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 36, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 37. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 95:5:0,1 этанол/ацетонитрил/диэтиламин; скорость потока: 0,8 мл/минута) соединение из примера 36 демонстрировало время удерживания

5,04 минуты. В тех же условиях соединение из примера 37 имело время удерживания 7,89 минуты.

15. Превращение 5-хлор-4-иод-2-(трифторметил)пиридина в необходимую 2-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропановую кислоту проводили, используя способ, описанный в *подготовительном примере P5*. LCMS m/z 254,0 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.72 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1.57 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

16. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak AY, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 60:40:0,1 гексан/этанол/диэтиламин; скорость потока: 60 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 38, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 39. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: метанол; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 38 демонстрировало время удерживания 3,53 минуты. В тех же условиях соединение из примера 39 имело время удерживания 5,46 минуты.

17. Превращение 4-иод-2-метокси-5-(трифторметил)пиридина в необходимую 2-[2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропановую кислоту проводили, используя способ, описанный в *подготовительном примере P5*. LCMS m/z 250,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.46 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

18. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak IA, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 70:30:0,1 гексан/этанол/диэтиламин; скорость потока: 60 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 40, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 41. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak IA-3, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 70:30:0,1 гексан/этанол/диэтиламин; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 40 демонстрировало время удерживания 6,49 минуты. В тех же условиях соединение из примера 41 имело время удерживания 8,39 минуты.

19. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5

мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 42, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 43. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,5 мл/минута) соединение из примера 42 демонстрировало время удерживания 1,81 минуты. В тех же условиях соединение из примера 43 имело время удерживания 2,54 минуты.

20. 6-Хлор-2-метилпиримидин-4-ол превращали в 4-хлор-6-(дифторметокси)-2-метилпиримидин, используя способ, описанный в *подготовительном примере P11 на стадии 1*. Затем это вещество использовали для получения необходимого 2-[6-(дифторметокси)-2-метилпиримидин-4-ил]пропаноата лития согласно способу, предложенному в *подготовительный пример P4*. LCMS m/z 233,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.62 (t, $J_{HF} = 72,1$ Гц, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.70 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

21. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak IA 4,6 см x 25 мм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: этанол; скорость потока: 1 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 44, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 45. Каждый из этих диастереомеров подвергали заключительной очистке обращенно-фазовой HPLC (колонка: Kromasil 100-5 C18, 21,5 x 100 мм, 5 мкм, от Nougou; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 20%-40% В). При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 250 мм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: этанол; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 44 демонстрировало время удерживания 9,78 минуты. В тех же условиях соединение из примера 45 имело время удерживания 13,69 минуты.

22. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 72:28 двуокись углерода/этанол; скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 46, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из

примера 47. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,5 мл/минута) соединение из примера 46 демонстрировало время удерживания 1,62 минуты. В тех же условиях соединение из примера 47 имело время удерживания 2,77 минуты.

23. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 88:12 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 48, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 49. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,0 мл/минута) соединение из примера 48 демонстрировало время удерживания 2,43 минуты. В тех же условиях соединение из примера 49 имело время удерживания 3,04 минуты.

24. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 84:16 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 50, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 51. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,5 мл/минута) соединение из примера 50 демонстрировало время удерживания 1,77 минуты. В тех же условиях соединение из примера 51 имело время удерживания 2,16 минуты.

25. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 86:14 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 52, а

элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 53. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,0 мл/минута) соединение из примера 52 демонстрировало время удерживания 2,24 минуты. В тех же условиях соединение из примера 53 имело время удерживания 2,58 минуты.

26. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak IG, 25 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: этанол; скорость потока: 30 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 55, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 56. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak IG-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: этанол; скорость потока: 0,5 мл/минута) соединение из примера 55 демонстрировало время удерживания 9,79 минуты. В тех же условиях соединение из примера 56 имело время удерживания 12,37 минуты.

27. Превращение 3-фтор-4-иод-2-метоксипиридина в необходимую 2-(3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропановую кислоту проводили, используя способ, описанный в *подготовительном примере P5*. LCMS m/z 200,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.89 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6.83 (dd, $J = 5, 5$ Гц, 1H), 4.09 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7,4$ Гц, 3H).

28. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 57, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 58. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,5 мл/минута) соединение из примера 57 демонстрировало время удерживания 1,77 минуты. В тех же условиях соединение из примера 58 имело время удерживания 2,92 минуты.

29. Превращение 5-хлор-4-иодпиридин-2-ола в необходимую 2-[5-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]пропановую кислоту проводили, используя способ,

описанный в *подготовительном примере P5*. LCMS m/z 252,1 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.21 (s, 1H), 7.50 (t, $J_{HF} = 72,8$ Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.13 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.52 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

30. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak AD, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 70:30:0,1 метанол/ацетонитрил/диэтиламин; скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 59, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 60. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 метанол/ацетонитрил; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 59 демонстрировало время удерживания 3,16 минуты. В тех же условиях соединение из примера 60 имело время удерживания 6,23 минуты.

31. Заключительную очистку проводили, используя обращенно-фазовую хроматографию на C18-носителе (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 0%-50% В).

32. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak AY, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 70:30:0,1 гексан/этанол/диэтиламин; скорость потока: 60 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 61, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 62. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak AY-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 70:30:0,1 гексан/этанол/диэтиламин; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 61 демонстрировало время удерживания 4,41 минуты. В тех же условиях соединение из примера 62 имело время удерживания 5,60 минуты.

33. В результате взаимодействия 5-хлор-4-иодпиридин-2-ола с 1-трифторметил-1,2-бензидоксол-3-(1H)-оном в нитрометане при 100°C получали 5-хлор-4-иод-2-(трифторметокси)пиридин. Это вещество превращали в необходимую 2-[5-хлор-2-(трифторметокси)пиридин-4-ил]пропановую кислоту, используя способ, описанный в *подготовительном примере P5*. LCMS m/z 270,0 (наблюдали изотопную линию хлора) $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1.54 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

34. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры с использованием HPLC (колонка: Chiralpak AD, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 100:0,1 метанол/диэтиламин; скорость потока: 60 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 63, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 64. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 100:0,1 метанол/диэтиламин; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 63 демонстрировало время удерживания 7,22 минуты. В тех же условиях соединение из примера 64 имело время удерживания 10,44 минуты.

35. Заключительную очистку проводили, используя обращенно-фазовую хроматографию на C18-носителе (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 0%-40% В).

36. Продукт разделяли на составляющие его энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak AD-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 64:36 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым энантиомер обозначали как соединение из примера 65, а элюирующийся вторым энантиомер как соединение из примера 66. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralpak AD-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 65:35 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,0 мл/минута) соединение из примера 65 демонстрировало время удерживания 1,32 минуты. В тех же условиях соединение из примера 66 имело время удерживания 1,79 минуты.

37. Использовали бромсодержащий гетероциклический реагент (2-бром-5-метоксипиримидин), а не хлорсодержащее производное.

38. Деметилирование соединения из примера 14 проводили с использованием триметилсилилиодида в ацетонитриле при температуре дефлегмации, получая (2*R*)-2-(5-фтор-2-гидроксипиримидин-4-ил)-1-[(2*S*)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он. Это вещество приводили во взаимодействие с иод(²H₃)метаном и карбонатом калия в *N,N*-диметилформамиде, получая соединение из примера 74.

39. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IG-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 54:46 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 45 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 75, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 76. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralpak IG-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 1:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 1,5 мл/минута) соединение из примера 75 демонстрировало время удерживания 1,93 минуты. В тех же условиях соединение из примера 76 имело время удерживания 2,99 минуты.

40. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak AD, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 70/30/0,1 метанол/ацетонитрил/диэтиламин; скорость потока: 60 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 77, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 78. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak AD-3, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 70/30/0,1 метанол/ацетонитрил/диэтиламин; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 77 демонстрировало время удерживания 2,58 минуты. В тех же условиях соединение из примера 78 имело время удерживания 4,41 минуты.

41. Превращение 5-фтор-4-иод-2-(трифторметил)пиридина в необходимую 2-[5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропановую кислоту проводили, используя способ, описанный в *подготовительном примере P5*. LCMS m/z 238,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4.14 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1.61 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

42. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IG-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 54:46 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 45 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 79, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 80. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralpak IG-3R,

3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 1:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 1,5 мл/минута) соединение из примера 79 демонстрировало время удерживания 1,97 минуты. В тех же условиях соединение из примера 80 имело время удерживания 3,41 минуты.

43. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 86:14 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута]. Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 81, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 82. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,5 мл/минута) соединение из примера 81 демонстрировало время удерживания 1,55 минуты. В тех же условиях соединение из примера 82 имело время удерживания 1,79 минуты.

44. 2,6-Диметокси-4-метилпиридин превращали в необходимую 2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)пропановую кислоту, используя способ, описанный в *подготовительном примере P1*. LCMS m/z 212,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.26 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.63 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.47 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H).

45. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 86:14 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 83, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 84. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,5 мл/минута) соединение из примера 83 демонстрировало время удерживания 1,75 минуты. В тех же условиях соединение из примера 84 имело время удерживания 2,11 минуты.

46. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OD-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 68:32 двуокись углерода/(метанол,

содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 85, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 86. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OD-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,0 мл/минута) соединение из примера 85 демонстрировало время удерживания 1,70 минуты. В тех же условиях соединение из примера 86 имело время удерживания 2,14 минуты.

47. В результате гидрирования соединения **C72** над гидроксидом палладия получали необходимый 7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин].

48. Продукт разделяли на составляющие его энантиомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым энантиомер обозначали как соединение из примера 87, а элюирующийся вторым энантиомер как соединение из примера 88.

49. Условия аналитической HPLC. Колонка: Lux Cellulose-3, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа).

50. Условия аналитической HPLC. Колонка: Atlantis dC18, 4,6 x 50 мм, 5 мкм, от Waters; подвижная фаза А: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,05%-ная трифторуксусная кислота в ацетонитриле (об./об.); градиент: 5,0%-95% В, линейный за 4,0 минуты, затем 95% В в течение 1,0 минуты; скорость потока: 2 мл/минута.

51. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OD-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали

как соединение из примера 90, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 91.

52. Условия аналитической HPLC. Колонка: Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 3:2 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа).

53. Превращение соединения **C74** в необходимый 7-метил-6-[1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин] проводили, используя способ, описанный для синтеза соединения **P31** из соединения **C74** в *подготовительном примере P31*.

54. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IB, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 92, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 93.

55. Условия аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IB, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа).

56. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Lux Cellulose-1, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 94, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 95.

57. Условия аналитической HPLC. Колонка: Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа).

58. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 92:8 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 96, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 97.

59. Условия аналитической HPLC. Колонка: Lux Cellulose-3, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

60. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 92:8 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 98, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 99.

61. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 92:8 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 100, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 101.

62. В результате взаимодействия соединения **P17** с 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом получали необходимый *трет*-бутил-6-хлор-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат.

63. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали

как соединение из примера 102, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 103.

64. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

65. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Lux Cellulose-1, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 104, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 105.

66. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Lux Cellulose-1, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Phenomenex; подвижная фаза: смесь 65:35 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа).

67. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak AS-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 107, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 108.

68. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

69. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IB, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали

как соединение из примера 109, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 110.

70. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IB, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

71. Превращение соединения **P23** в необходимый (2*S*)-7-метил-6-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридную соль, проводили, используя способ, описанный в *альтернативном подготовительном примере P26*; в этом случае вместо 5-бром-2-метил-2*H*-тетразола использовали 2-бром[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин.

72. Превращение соединения **P21** в необходимый 6-(5-метокси-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридную соль, проводили, используя способ, описанный в *альтернативном подготовительном примере P26*; в этом случае вместо 5-бром-2-метил-2*H*-тетразола использовали 3-бром-5-метокси-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол.

73. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IB, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 112, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 113.

74. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IB, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

75. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IB, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали

как соединение из примера 114, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 115.

76. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IB, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:2 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

77. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IB, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер представлял собой соединение из примера 13, а элюирующийся вторым диастереомер соединение из примера 116. Соединение из примера 13 демонстрировало время удерживания 3,26 минуты. В тех же условиях соединение из примера 116 имело время удерживания 3,52 минуты (см. сноску 74).

78. Превращение соединения **P23** в необходимый (2*S*)-7-метил-6-(2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридную соль, проводили, используя способ, описанный в *альтернативном подготовительном примере P26*; в этом случае вместо 5-бром-2-метил-2*H*-тетразола использовали 4-бром-2-метил-2*H*-1,2,3-триазол.

79. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 150 бар (15 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 123, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 124.

80. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 200 бар (20 МПа).

81. Метил-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетат превращали в необходимую 2-(2-метоксипиридин-4-ил)пропановую кислоту, используя способ, описанный в

подготовительном примере P1. LCMS m/z 182,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.53 (br s, 1H), 8.09 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1.34 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H).

82. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 125, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 126.

83. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:2 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

84. 2,4-Дихлор-6-метоксипиримидин превращали в диметил-(2-хлор-6-метоксипиримидин-4-ил)(метил)пропандиоат в соответствии со способом, описанным на стадии 1 *подготовительного примера P4*. Затем это вещество использовали для синтеза необходимого 2-[2-(дифторметил)-6-метоксипиримидин-4-ил]пропаноата лития, применяя способ, описанный в *подготовительном примере P9*. LCMS m/z 233,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6.91 (s, 1H), 6.54 (t, $J_{HF} = 54,7$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

85. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 7:3 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 127, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 128.

86. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:2 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

87. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:2 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 129, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 130.

88. С использованием способа, описанного в D. W. C. MacMillan et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 8084-8087, соединение **P23** приводили во взаимодействие с 4-бромтетрагидро-2*H*-пираном в присутствии фотокатализатора $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$, получая *трет*-бутил-(2*S*)-7-метил-6-(оксан-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат. После удаления защиты с использованием хлористого водорода получали необходимый (2*S*)-7-метил-6-(оксан-4-ил)-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин], дигидрохлоридную соль.

89. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 65:35 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

90. Превращение 4-хлор-5-фтор-2-метоксипиримидина в необходимую 2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)пропановую кислоту проводили, используя способ, описанный в *подготовительном примере P4*. В окончательном варианте кислота содержала примесь 4-этил-5-фтор-2-метоксипиримидина. LCMS m/z 201,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), только пики продукта: δ 8.32 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1.34 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

91. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 132, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 133.

92. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 3:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); противодавление: 120 бар (12 МПа).

93. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak AS-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 85:15 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 134, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 135.

94. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

95. Превращение 2-метокси-4,5-диметилпиридина в необходимую 2-(2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)пропановую кислоту проводили, используя способ, описанный в *подготовительном примере P1*. LCMS m/z 196,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7.89 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.90 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (br s, 3H), 1.44 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

96. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak IA, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 1:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 136, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 137.

97. Условия для аналитической HPLC. Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 1:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 1,5 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа).

98. В результате взаимодействия соединения **P27** с 1-(дифторметил)-4-иод-2-метил-1*H*-имидазолом с использованием способа, описанного для превращения соединения **P27** в соединение **C84** в примере 18, получали необходимый *трет*-бутил-

(2*S*)-6-[1-(дифторметил)-2-метил-1*H*-имидазол-4-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат.

99. Необходимый 1-(дифторметил)-4-иод-2-метил-1*H*-имидазол получали из 4-иод-2-метил-1*H*-имидазола, используя способ, описанный для синтеза соединения **C5** в *подготовительном примере P5*.

100. В катализируемой палладием реакции сочетания использовали соответствующий бромзамещенный гетероароматический реагент.

101. В катализируемой палладием реакции сочетания использовали соответствующий хлорзамещенный гетероароматический реагент.

102. В результате взаимодействия 3,5-дибром-1*H*-1,2,4-триазола с 4-бромбут-1-еном в присутствии карбоната калия получали 3,5-дибром-1-(бут-3-ен-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол; это вещество подвергали циклизации с образованием 2-бром-7-метилен-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазола, используя 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (SPhos), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (SPhos Pd G2) и триэтиламин при повышенной температуре. После проведения озонолиза с образованием кетона с последующим взаимодействием с трифторидом (диэтиламино)серы получали необходимый 2-бром-7,7-дифтор-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол.

103. Превращение соединения **C29** в необходимую 2-фтор-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропановую кислоту проводили, используя способ, описанный на стадиях 5 и 6 *подготовительного примера P10*. LCMS *m/z* 218,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.01 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6.92 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.91 (br d, *J*_{HF} = 23,1 Гц, 3H).

104. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralpak AS-H, 21 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 9:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 75 мл/минута; противодавление: 120 бар (12 МПа)). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 148, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 149.

105. 3-Бромбензогидразид ацилировали с использованием ацетилхлорида в присутствии триэтиламина и затем подвергали циклизации в реакции с *n*-

толуолсульфонилхлоридом и триэтиламино, получая необходимый 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин.

106. В результате иодирования 5-метил-1*H*-1,2,4-триазола с использованием *N*-иодсукцинимиды в *N,N*-диметилформамиде при повышенной температуре получали 3-иод-5-метил-1*H*-1,2,4-триазол; это вещество превращали в необходимый 1-(дифторметил)-3-иод-5-метил-1*H*-1,2,4-триазол, используя способ, описанный для синтеза соединения **C31** из соединения **C30** в *подготовительном примере P13*.

107. В результате взаимодействия 3,5-дибром-1*H*-1,2,4-триазола с циклопропилбороновой кислотой в присутствии ацетата меди(II), 2,2'-бипиридина и карбоната натрия в 1,2-дихлорэтано при 70°C получали 3,5-дибром-1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол. Затем осуществляли обмен литий-галоген, используя *n*-бутиллитий (1,1 эквивалента) при -78°C, и полученный анион приводили во взаимодействие с *N,N*-диметилформамидом, получая 3-бром-1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбальдегид. Его приводили во взаимодействие с трифторидом [бис(2-метоксиэтил)амино]серы в дихлорметано, получая необходимый 3-бром-1-циклопропил-5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол.

108. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя сверхкритическую флюидную хроматографию (колонка: Chiralcel OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 86:14 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония); скорость потока: 50 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 190, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 191. При проведении аналитической сверхкритической флюидной хроматографии (колонка: Chiralcel OJ-3R, 3,0 x 150 мм, 3 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 двуокись углерода/(метанол, содержащий 0,1% диэтиламина); скорость потока: 2,0 мл/минута) соединение из примера 190 демонстрировало время удерживания 2,70 минуты. В тех же условиях соединение из примера 191 имело время удерживания 3,33 минуты.

109. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralcel OD, 25 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 гексан/этанол; скорость потока: 25 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 192, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 193. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralcel OD-H, 4,6 x 150 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза:

смесь 85:15 гексан/этанол; скорость потока: 1,0 мл/минута) соединение из примера 192 демонстрировало время удерживания 6,20 минуты. В тех же условиях соединение из примера 193 имело время удерживания 7,06 минуты.

110. Заключительную очистку проводили, используя обращенно-фазовую хроматографию на C18-носителе (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 0%-45% В).

111. Используя способ, описанный для синтеза соединения **P13** из соединения **C30** в *подготовительном примере P13*, превращали метил-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)пропаноат в необходимую 2-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]пропановую кислоту. LCMS m/z 218,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.14 (br d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7.53 (t, $J_{HF} = 73,1$ Гц, 1H), 7.16 (dd, $J = 5,3; 1,5$ Гц, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 3.80 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1.48 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

112. Продукт разделяли на составляющие его диастереомеры, используя HPLC (колонка: Chiralpak IG, 50 x 250 мм, 10 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 этанол/ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/минута). Элюирующийся первым диастереомер обозначали как соединение из примера 194, а элюирующийся вторым диастереомер как соединение из примера 195. При проведении аналитической HPLC (колонка: Chiralpak IG, 4,6 x 150 мм, 5 мкм, от Chiral Technologies; подвижная фаза: смесь 4:1 этанол/ацетонитрил; скорость потока: 0,5 мл/минута) соединение из примера 194 демонстрировало время удерживания 6,48 минуты. В тех же условиях соединение из примера 195 имело время удерживания 8,08 минуты.

Пример АА. Анализ аффинности связывания *in vitro* с использованием hMC4R

Аффинность связывания тестируемых соединений с рецептором α -меланоцитстимулирующего гормона (hMC4R) оценивали в анализе конкурентного связывания с использованием радиоактивного лиганда. Для анализа конкурентного связывания использовали клетки яичников китайского хомячка (CHO), стабильно экспрессирующие рекомбинантный hMC4R (PerkinElmer, № ES-191-C). Мембраны с hMC4R выращивали на модифицированной Дульбекко поддерживающей среде с питательной смесью Хэма F-12 (DMEM/F12), содержащей 10% инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS), генетицин (0,4 мг/мл) и 2 мМ L-глутамин. Клеточные мембраны собирали и замораживали до проведения анализа.

Соединения солиобилизировали в 100%-ном диметилсульфоксиде (DMSO) в 30 мМ концентрации. Используя полулогарифмические разведения, готовили серию промежуточных разведений соединений, состоящую из 10 точек, в 100%-ном DMSO, при этом максимальная концентрация составляла 0,03 мМ. Серийно разведенные соединения вносили в лунки 96-луночных планшетов Costar 3363 в количестве 1 мкл/лунка. Окончательный диапазон концентраций соединений в анализе составлял от 300 нМ до 0,01 нМ с конечной концентрацией DMSO 1%. Для определения неспецифического связывания готовили контрольные лунки, содержащие 1 мкл 2 мМ (конечная концентрация 2 мкМ) альфа-меланоцитстимулирующего гормона (α -MSH-Tocris, № 2584), а для определения полного связывания - контрольные лунки с 1 мкл 100%-го DMSO. После этого добавляли 80 мкл буфера для анализа (25 мМ HEPES, 5 мМ MgCl₂, 2,5 мМ CaCl₂, 150 мМ NaCl, таблетка с полным набором ингибиторов протеаз, не содержащая EDTA (Thermo Scientific, № 11873580001), и 0,25% бычьего сывороточного альбумина (BSA)). Во все лунки добавляли по 10 мкл [¹²⁵I]-(Nle⁴, D-Phe⁷)- α -MSH (PerkinElmer, № NEX3520) в 10-кратной конечной концентрации 0,5 нМ. Используемая концентрация радиоактивного лиганда была ниже значения равновесной константы диссоциации (K_d), составляющего 2,59 нМ. Точную концентрацию радиоактивного лиганда, используемую в каждом эксперименте, определяли с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика и корректировали при необходимости.

Замороженные содержащие hMC4R клеточные мембраны размораживали и гомогенизировали, используя гомогенизатор Даунса. Гомогенаты ресуспендировали в буфере для анализа в количестве 2 мкг на одну лунку. Реакцию конкурентного связывания инициировали добавлением 10 мкл раствора содержащих MC4R мембран в готовые для анализа планшеты, содержащие тестируемое соединение и [¹²⁵I]-(Nle⁴, D-Phe⁷)- α -MSH. Планшеты инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем анализируемые образцы быстро фильтровали через покрытые полиэтиленимином (PEI) фильтровальные планшеты Unifilter-96 GF/B, используя харвестер для фильтровальных планшетов (PerkinElmer), и промывали охлажденным во льду буфером для промывки (25 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота (HEPES), 1 мМ MgCl₂, 2,5 мМ CaCl₂ и 500 мМ NaCl). Фильтровальные планшеты сушили в течение ночи при комнатной температуре. Затем планшеты герметично закрывали снизу, после чего добавляли сцинтилляционную жидкость Ultima Gold XR (PerkinElmer, 6013111) из расчета по 50 мкл/лунка. Затем планшеты герметично закрывали сверху,

инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре и далее определяли количество присутствующей радиоактивной метки, используя жидкостной сцинтилляционный счетчик Microbeta Trilux (PerkinElmer, № 2450-0060).

Начальные данные (выраженные в виде числа импульсов в минуту) анализировали, используя ActivityBase (программное обеспечение для управления данными от IDBS). Выраженный в процентах эффект для каждой концентрации соединения рассчитывали с помощью ActivityBase на основании значений для лунок без ингибирования (контрольные лунки для полного связывания) и лунок с полным ингибированием (контрольные лунки для неспецифического связывания) в каждом используемом в анализе планшете. На основании этих данных определяли концентрацию, необходимую для 50%-ного ингибирования (IC_{50}), используя 4-параметрическую логистическую модель. Затем на основании значений IC_{50} рассчитывали значения равновесных констант диссоциации для взаимодействия лиганда в качестве ингибитора и рецептора (K_i), используя уравнение Ченга-Прусоффа: $K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/K_d))$, где $[L]$ представляет собой концентрацию радиоактивного лиганда, использованную в эксперименте, а K_d характеризует аффинность радиоактивного лиганда (определенную в отдельных экспериментах с насыщением).

Пример ВВ. Анализ функциональной активности антагонистов MC4R *in vitro*

Функциональную активность *in vitro* тестируемых соединений в качестве антагонистов определяли путем мониторинга уровней внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках яичника китайского хомячка (СНО), стабильно экспрессирующих рецептор меланокортина-4 (MC4R) человека. После активации под действием агониста осуществляется связывание MC4R человека с G-белковым комплексом, приводящее к замене связанного с G α -субъединицей гуанозиндифосфата (ГДФ) на гуанозинтрифосфат (ГТФ), с последующей диссоциацией комплекса G α -ГТФ. Активированная G α -субъединица может соединяться с расположенными вниз по течению эффекторами, регулируя уровни вторичных мессенджеров или цАМФ в клетке. Таким образом, определение уровней внутриклеточного цАМФ позволяет охарактеризовать фармакологическое действие. Уровни внутриклеточного цАМФ определяют количественно, используя метод гомогенного анализа с применением технологии гомогенной флуоресценции с разрешением по времени (HTRF) от CisBio. Данный метод представляет собой вид конкурентного иммуноанализа между нативным

цАМФ, продуцируемым клетками, и цАМФ, меченным акцепторным красителем D2. Затем эти два соединения конкурируют за связывание с моноклональным антителом к цАМФ, меченным криплатом. Специфический сигнал обратно пропорционален концентрации цАМФ в клетках.

Тестируемые соединения солюбилизировали 30 мМ в 100%-ном диметилсульфоксиде (DMSO) до концентрации и оставляли для хранения. Используя 162-кратные серийные разведения в соотношении 1 к 3, готовили серию разведений, состоящую из 11 точек, в 100%-ном DMSO, при этом максимальная концентрация составляла 800 мкМ. Серийно разведенные соединения вносили в лунки 384-луночного планшета (Greiner, № по каталогу 781280) в количестве 40 нл/лунка в двух повторах для каждой концентрации и затем разбавляли в отношении 1 к 1000, используя 40 мкл буфера для анализа, содержащего сбалансированный солевой раствор Хенкса (HBSS), 20 мМ HEPES (Invitrogen), 0,1% BSA и 250 мкМ изобутилметилксантин (IBMX; Sigma Aldrich), для создания промежуточного планшета с концентрацией, в 2 раза превышающей конечную концентрацию соединений в анализе (FAC). Диапазон конечных концентраций соединений в данном анализе составлял от 400 нМ до 4 пМ при конечной концентрации DMSO 0,1%.

Клетки CHO собственного приготовления, стабильно экспрессирующие связанный с G-белками рецептор MC4R человека, помещали в лунки 384-луночных используемых в анализе планшетов (Corning, № по каталогу 3570) с крышками MicroClima (Labcyte, № по каталогу LLS-0310) в среде Хэма F-12, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, 1х пенициллин/стрептомицин, 1 мМ глутамакс (Invitrogen), из расчета 50 мкл/лунка с плотностью 2500 клеток на одну лунку и инкубировали при 37°C (95% O₂:5% CO₂) в течение ночи. В день проведения анализа среду удаляли из используемого в анализе планшета путем осторожного постукивания и промокания планшета бумажным полотенцем и заменяли на 5 мкл раствора соединения-антагониста в 2-кратной концентрации в буфере для анализа (HBSS, 20 мМ HEPES, 0,1% BSA, 250 мкМ IBMX) и 0,1%-ном DMSO. Клетки инкубировали с соединением в течение 30 минут при 37°C (95% O₂:5% CO₂), после чего осуществляли стимуляцию, добавляя 5 мкл раствора агониста в концентрации, вызывающей эффект в 80% от максимального (EC₈₀) (200 нМ раствор α-меланоцитстимулирующего гормона, αMSH, Bachem), и еще раз инкубировали в течение 30 минут при 37°C (95% O₂:5% CO₂). Количественное определение уровней внутриклеточного цАМФ выполняли в соответствии с протоколом

Cisbio (5 мкл D2 и затем 5 мкл криптата, инкубирование в течение 1-2 часов при комнатной температуре). Образцы измеряли на планшетном ридере Envision (PerkinElmer Life и Analytical Sciences; возбуждение при 320 нм; излучение при 665 нм/620 нм).

Данные анализировали, используя соотношение интенсивности флуоресценции при 620 и 665 нм для каждой лунки, экстраполировали к стандартной кривой для цАМФ с целью выражения данных в виде концентрации цАМФ в нМ для каждой лунки. Затем данные, выраженные в виде концентрации цАМФ в нМ, соотносили с данными для контрольных лунок, применяя программное обеспечение ActivityBase (от IDBS). Эффект, составляющий ноль процентов (ZPE), определяли как концентрация цАМФ в нМ, образующегося при стимуляции агонистом (EC₈₀) (200 нМ αMSH). В отсутствие контрольного соединения-антагониста эффект, составляющий сто процентов (HPE), определяли как концентрация цАМФ в нМ, образующегося в присутствии только буфера для анализа/разбавителя. На основании значений концентрации и эффекта, выраженного в %, для каждого соединения строили график, используя четырехпараметрическое логистическое уравнение зависимости ответа от дозы в программном обеспечении ActivityBase, и определяли концентрацию, необходимую для 50%-ного ингибирования (IC₅₀). Затем рассчитывали значения равновесных констант диссоциации (K_b) согласно уравнению Леффа-Дугалла: $K_b = [IC_{50}] / ((2 + ([A]/[EC_{50}])^n)^{1/n} - 1)$, где А представляет собой концентрацию используемого в эксперименте агониста (200 нМ), а n означает наклон.

В Таблице 2 приведены биологические активности (значения K_i, см. пример АА; и значения K_b, см. пример ВВ) и названия соединений для примеров 1-201.

Таблица 2. Биологическая активность и название соединений для примеров 1-201

Номер примера	K _i (нМ), среднее геометр.	Число измерений (K _i)	K _b (нМ), среднее геометр. для антагонистов	Число измерений (K _b)	Название соединения
1	0,21	3	0,049	6	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
2	4,5	2	1,2	4	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-

					дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
3	0,54	3	0,25	5	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
4	30	3	13	2	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
5	>200	1	ND ^a	ND	2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
6	0,44	3	8,5	3	2-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
7	0,62	3	8,1	4	1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-он, DIAST-1
8	76	1	>95	1	1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-он, DIAST-2
9	380	2	ND	ND	1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-1
10	440	2	ND	ND	1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-2

11	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-3
12	>2200	1	ND	ND	1-(4,7-диметил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-он, DIAST-4
13	0,60	8	0,16	4	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
14	0,46	12	0,72	11	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
15	0,25	3	0,051	6	(2 <i>R</i>)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
16	0,36	3	0,88	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
17	69	2	>64	4	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
18	0,18	1	0,55	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[(4,6- ² H ₂)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
19	>220	1	ND	ND	2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он, ENT-1
20	0,60	3	ND	ND	2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-

					нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он, ENT-2
21	2,2	2	20	3	(2R)-1-[(2S)-6-[5-(дифторметил)пиримидин-2-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)пропан-1-он
22	2	2	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(5-бромпиримидин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)пропан-1-он
23	21	1	24	2	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-1
24	77	1	>97	1	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-2
25	220	1	>97	1	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-3
26	210	1	>97	1	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-4
27	2	3	4,6	3	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-[2-метил-1-(трифторметил)-1H-имидазол-4-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
28	160	2	>97	1	(2S)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он

29	11	1	12	2	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2R)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
30	>250	1	>54	1	(2S)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2R)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
31	>250	1	ND	ND	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2R)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
32	>250	1	ND	ND	2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)-1-[(2R)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
33	2,6	3	3,2	3	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[7-метил-6-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, формиатная соль
34	0,90	3	4,2	4	2-(2,4-дихлорфенил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
35	82	1	>95	1	2-(2,4-дихлорфенил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
36	0,52	3	0,19	3	2-[5-(дифторметил)-2-метоксипиримидин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
37	180	1	ND	ND	2-[5-(дифторметил)-2-метоксипиримидин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-

					дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
38	>200	1	ND	ND	2-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
39	4,9	3	23	3	2-[5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
40	150	1	ND	ND	2-[2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
41	0,53	3	0,12	3	2-[2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
42	1,9	2	9,4	2	2-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
43	43	1	ND	ND	2-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
44	54	1	ND	ND	2-[6-(дифторметокси)-2-метилпиримидин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
45	0,95	2	0,76	2	2-[6-(дифторметокси)-2-метилпиримидин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, формиатная соль, DIAST-2

46	3,5	2	7,2	2	2-фтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
47	20	1	ND	ND	2-фтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
48	0,36	3	1,8	4	1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он, DIAST-1
49	64	1	>95	1	1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметокси)фенил]пропан-1-он, DIAST-2
50	0,81	3	2,9	4	2-(3,4-дифторфенил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
51	120	1	>110	1	2-(3,4-дифторфенил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
52	0,68	3	2,6	4	1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(2,4,5-трифторфенил)пропан-1-он, DIAST-1
53	54	1	>95	1	1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(2,4,5-трифторфенил)пропан-1-он, DIAST-2
54	0,93	3	4,1	4	1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-

					пирролидин]-1'-ил]-2-(3,4,5-трифторфенил)этан-1-он
55	58	1	>95	1	1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(3,4,5-трифторфенил)пропан-1-он, DIAST-1
56	0,51	3	0,80	4	1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(3,4,5-трифторфенил)пропан-1-он, DIAST-2
57	2,5	3	12	4	2-(3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
58	190	2	>62	1	2-(3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
59	99	1	ND	ND	2-[5-хлор-2-(диформетокси)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-1
60	0,54	3	0,18	3	2-[5-хлор-2-(диформетокси)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-2
61	40	1	ND	ND	2-[3-(диформетокси)-5-метоксифенил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-1
62	0,15	2	0,080	2	2-[3-(диформетокси)-5-метоксифенил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-

					пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-2
63	94	1	ND	ND	2-[5-хлор-2-(трифторметокси)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-1
64	1	3	5,1	3	2-[5-хлор-2-(трифторметокси)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-2
65	1,7	2	10	2	1-[7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]этан-1-он, ENT-1
66	250	1	ND	ND	1-[7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]этан-1-он, частично в виде формиатной соли, ENT-2
67	2,5	2	14	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-6-(5-метоксиимидин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли
68	35	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-6-[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, формиатная соль
69	5,1	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-6-[3-фтор-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, трифторацетатная соль

70	40	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(5-циклопропилпиразин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он, частично в виде формиатной соли
71	49	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли
72	3,3	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
73	2,7	2	17	2	1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(трифторметил)фенил]этан-1-он
74	1,3	3	0,60	2	(2R)-2-{5-фтор-2-[(² H ₃)метилокси]пиридин-4-ил}-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, формиатная соль
75	180	1	ND	ND	2-[5-фтор-2-(трифторметокси)пиридин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
76	2,2	3	9	3	2-[5-фтор-2-(трифторметокси)пиридин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
77	84	1	ND	ND	2-[2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-

					пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-1
78	0,62	3	1,2	3	2-[2-(дифторметокси)-5-фторпиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, формиатная соль, DIAST-2
79	>250	1	ND	ND	2-[5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
80	8	3	28	3	2-[5-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-2
81	6,6	1	ND	ND	2-[2-(диметиламино)-5-фторпиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, бис(формиатная) соль, DIAST-1
82	120	1	ND	ND	2-[2-(диметиламино)-5-фторпиридин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
83	0,67	3	0,54	3	2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
84	52	1	ND	ND	2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
85	>250	1	ND	ND	2-(5-хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-

					дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
86	2,3	1	ND	ND	2-(5-хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
87	48	4	ND	ND	2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)этан-1-он, ENT-1
88	>2200	1	ND	ND	2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)этан-1-он, ENT-2
89	1,7	2	>40	2	2-(4-фторфенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он
90	0,044	2	0,40	2	(2 <i>R</i>)-2-(3,5-диметоксифенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
91	17	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(3,5-диметоксифенил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
92	0,45	5	0,16	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-{7-метил-6-[1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он, DIAST-1
93	16	2	4,1	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-{7-метил-6-[1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он, DIAST-2
94	1,2	4	0,12	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-{7-метил-6-[1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -

					1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он, DIAST-1
95	86	3	7,5	1	(2 <i>R</i>)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{7-метил-6-[1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он, DIAST-2
96	4,1	3	11	3	(2 <i>R</i>)-2-(3,5-диметоксифенил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-1
97	100	2	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(3,5-диметоксифенил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-2
98	2,8	3	19	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-1
99	81	2	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-2
100	1,1	4	5,5	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-1
101	110	2	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-(7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)пропан-1-он, DIAST-2
102	110	2	>92	1	(2 <i>R</i>)-1-(6-хлор-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он, DIAST-1
103	>250	1	>92	1	(2 <i>R</i>)-1-(6-хлор-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-

					ил)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он, DIAST-2
104	0,48	3	0,060	3	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
105	54	2	16	4	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[7-метил-6-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
106	3,5	2	6,3	2	2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]этан-1-он
107	57	2	ND	ND	2-[6-(диформетокси)пиридин-3-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
108	1,2	2	7,1	2	2-[6-(диформетокси)пиридин-3-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
109	0,73	2	5,8	2	1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(триформетил)фенил]пропан-1-он, DIAST-1
110	29	2	ND	ND	1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-[4-(триформетил)фенил]пропан-1-он, DIAST-2
111	0,25	3	0,47	5	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-

					нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
112	0,78	3	2	6	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[6-(5-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
113	17	1	8	4	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[6-(5-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
114	0,48	3	0,25	6	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[6-(5-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
115	31	2	3,5	4	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[6-(5-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
116	7,1	2	1,7	6	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2R)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
117	0,28	3	0,070	4	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
118	0,83	4	0,93	4	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он

119	>17	2	>1,1	5	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
120	0,40	3	0,080	4	(2R)-2-(5-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2S)-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
121	0,49	3	4	4	1-{(2S)-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}-2-(3,4-дифторфенил)этан-1-он
122	0,49	3	0,11	4	(2R)-1-{(2S)-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
123	0,22	2	0,50	2	1-{(2S)-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}-2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)пропан-1-он, DIAST-1
124	6,7	1	0,81	5	1-{(2S)-6-[5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}-2-(6-метокси-2-метилпиримидин-4-ил)пропан-1-он, DIAST-2
125	3,4	1	5,1	3	2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
126	140	2	ND	ND	2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-

					1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
127	0,97	1	1,1	2	2-[2-(дифторметил)-6-метоксипиримидин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
128	10	3	3,8	4	2-[2-(дифторметил)-6-метоксипиримидин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-2 <i>H</i> -тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
129	0,44	4	1,5	4	2-[2-(дифторметил)-6-метоксипиримидин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
130	5,9	4	9	2	2-[2-(дифторметил)-6-метоксипиримидин-4-ил]-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
131	5,8	3	16	5	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(оксан-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
132	3,4	2	35	3	2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
133	63	1	ND	ND	2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2

134	220	2	>97	1	2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
135	3,8	2	10	3	2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
136	1,4	3	0,16	3	2-(2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
137	59	1	19	2	2-(2-метокси-5-метилпиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
138	0,90	2	0,44	4	(2R)-1-{(2S)-6-[1-(дифторметил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]}-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
139	13	2	21	2	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
140	6,3	2	19	2	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, трифторацетатная соль
141	14	2	29	2	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиридазин-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
142	1,8	2	3,6	2	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-

					1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
143	1,3	3	2,6	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1- {(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он, трифторацетатная соль
144	2	3	8,5	3	(2 <i>R</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)пропан-1-он, трифторацетатная соль
145	8,7	3	54	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1- {(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он, трифторацетатная соль
146	1,2	3	1,2	3	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1- [(2 <i>S</i>)-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, трифторацетатная соль
147	0,62	2	0,57	2	(2 <i>R</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-6-(7,7-дифтор-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -пирроло[1,2- <i>b</i>][1,2,4]триазол-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)пропан-1-он
148	12	1	19	3	2-фтор-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
149	1,8	2	7,9	2	2-фтор-2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-

					дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
150	3,9	2	9	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(1,2-тиазол-4-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
151	23	2	40	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
152	2,5	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
153	3,3	2	15	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
154	0,72	2	9,5	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
155	27	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
156	5,9	2	20	2	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(6-метилпиразин-2-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
157	15	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-6-(4- <i>трет</i> -бутил-1,3-тиазол-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-

					нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
158	3,2	2	23	2	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(5-метилпиразин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
159	18	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
160	200	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(3,5-диметил-1,2-бензоксазол-6-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
161	47	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-[3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
162	8,2	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
163	2,8	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
164	18	2	>57	1	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(3-метилпиразин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
165	81	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он

166	8,2	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(4-метилпиридин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
167	5,4	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(1,3-тиазол-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
168	86	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2S)-7-метил-6-[5-(пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
169	7,6	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиридин-4-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
170	43	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2S)-7-метил-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
171	3,6	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(2-циклопропил-1,3-тиазол-4-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
172	>250	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-{5-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
173	85	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2S)-7-метил-6-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он

174	26	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-1-{(2 <i>S</i>)-6-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
175	45	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
176	26	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2 <i>S</i>)-7-метил-6-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
177	59	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-1-[(2 <i>S</i>)-6-(6-циклопропилпиразин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
178	4,7	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
179	21	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-1-{(2 <i>S</i>)-6-[5-(дифторметил)пиридин-2-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
180	21	1	ND	ND	(2 <i>R</i>)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2 <i>S</i>)-7-метил-6-[5-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он
181	2,4	2	14	2	(2 <i>R</i>)-1-{(2 <i>S</i>)-6-[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1 <i>H</i> -спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он

182	12	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1- {(2S)-7-метил-6-[4-(трифторметил)-1,3- тиазол-2-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8- нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан- 1-он
183	4	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1- {(2S)-7-метил-6-[6-метил-2-(пропан-2- ил)пиримидин-4-ил]-3,4-дигидро-1H- спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'- ил}пропан-1-он
184	6,3	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(4,6-диметилпиримидин-2- ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8- нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5- фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
185	5,5	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-[4-(диметиламино)-6- (трифторметил)пиримидин-2-ил]-7-метил- 3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'- пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2- метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
186	19	1	ND	ND	(2R)-1-[(2S)-6-(5-циклопропилпиридин-2- ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8- нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5- фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
187	5,5	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1- {(2S)-7-метил-6-[1-метил-5-(морфолин-4- ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-3,4-дигидро-1H- спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'- ил}пропан-1-он
188	0,41	2	0,086	2	(2R)-1-[(2S)-6-[1-(дифторметил)-5-метил- 1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7-метил-3,4- дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'- пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2- метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
189	1,3	2	4,3	2	(2R)-1-[(2S)-6-[1-циклопропил-5- (дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-7- метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-

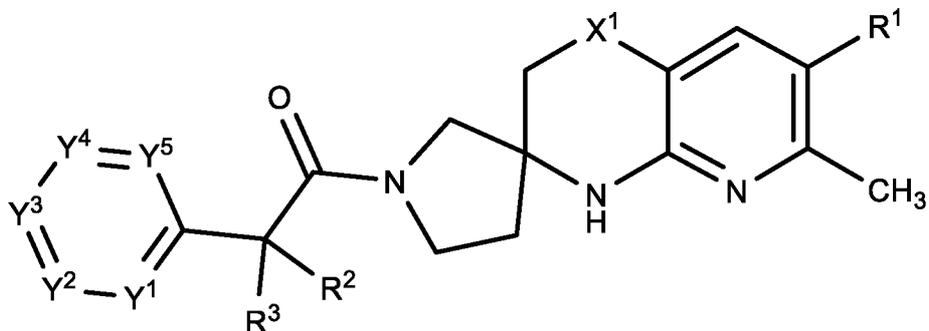
					нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
190	2,3	3	5,9	4	2-(2,4-дифторфенил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
191	230	1	>94	1	2-(2,4-дифторфенил)-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
192	0,27	2	ND	ND	2-[2-(диформетокси)-6-метоксипиридин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, частично в виде формиатной соли, DIAST-1
193	28	1	ND	ND	2-[2-(диформетокси)-6-метоксипиридин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
194	92	1	ND	ND	2-[2-(диформетокси)пиридин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-1
195	1,2	3	3,5	3	2-[2-(диформетокси)пиридин-4-ил]-1-[(2S)-7-метил-6-(пиримидин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, DIAST-2
196	8,1	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-7-метил-6-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он
197	18	2	33	2	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-[(2S)-6-(6-метоксипиразин-2-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-

					пирролидин]-1'-ил]пропан-1-он, формиатная соль
198	2,5	2	8,3	2	(2R)-1-{(2S)-6-[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
199	15	2	>54	1	(2R)-1-[(2S)-6-(6-циклопропилпиридазин-3-ил)-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он, частично в виде формиатной соли
200	0,82	2	0,59	2	(2R)-1-{(2S)-6-[4-(дифторметил)пиримидин-2-ил]-7-метил-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил]-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)пропан-1-он
201	110	1	ND	ND	(2R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1-{(2S)-7-метил-6-[5-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]-3,4-дигидро-1H-спиро[1,8-нафтиридин-2,3'-пирролидин]-1'-ил}пропан-1-он

а) ND: не определяли.

На протяжении всей этой заявки приводятся ссылки на различные публикации. Тем самым описания этих публикаций включены в эту заявку посредством ссылки во всей своей полноте для всех назначений.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в настоящем изобретении могут быть выполнены различные модификации и варианты без отклонения от объема или сущности изобретения. Другие воплощения изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники на основании рассмотрения данного описания и практического применения изобретения, описанного в настоящей заявке. Подразумевается, что данное описание и примеры считаются только типичными, при этом истинный объем и истинная сущность изобретения указаны в приведенной далее формуле изобретения.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**1. Соединение формулы I:**

I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой фенил, и где указанный фенил замещен двумя соседними R^B и, возможно, 1 или 2 дополнительными R^B , где каждый дополнительный R^B представляет собой галоген, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкил или R^{B1} ; где указанные два соседних R^B вместе с двумя образующими кольцо атомами фенила, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых каждый возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

R^{B1} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который возможно замещен C_{1-4} алкилом;

X^1 представляет собой $C(R^X)_2$, где каждый R^X независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил;

каждый из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 или N, при условии, что не более 3 из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 представляют собой N; и

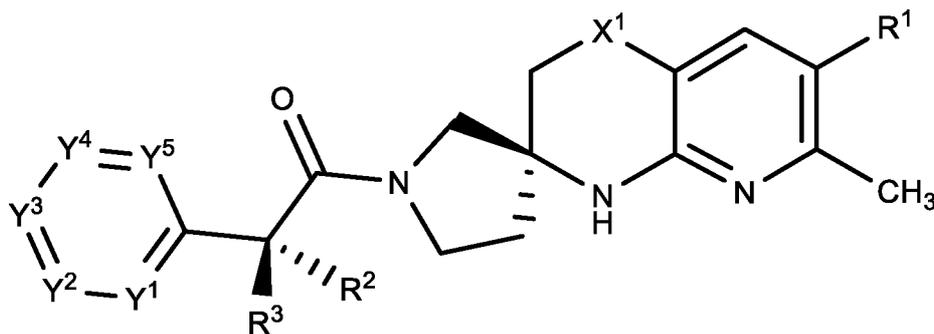
каждый R^4 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

где каждый из гетероатомов независимо выбран из N, O и S.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, которое характеризуется по меньшей мере одним из следующего:

соединение представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль:

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ



II

каждый дополнительный R^B представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или C_{3-4} циклоалкил;

X^1 представляет собой CH_2 ;

Y^3 представляет собой N, и каждый из Y^1 , Y^2 , Y^4 и Y^5 независимо представляет собой CR^4 ;

R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой H; или

каждый R^4 независимо представляет собой H, галоген или C_{1-2} алкокси.

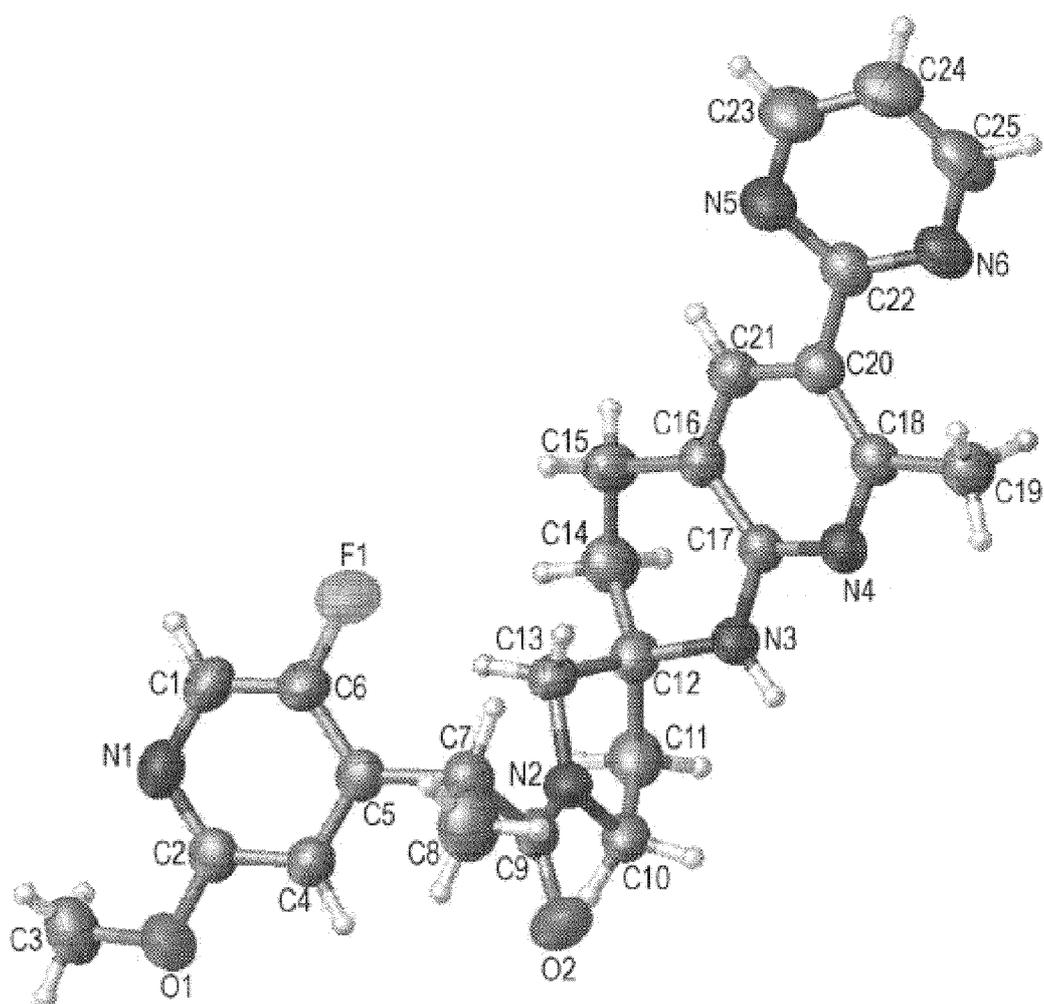
3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-2, где два соседних R^B вместе с двумя образующими кольцо атомами фенила, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых каждый возможно замещен 1, 2 или 3 заместителями, в каждом случае независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-3 и фармацевтически приемлемый носитель, где указанное соединение обладает антагонистической активностью в отношении рецептора меланокортина-4 (MC4R).

5. Способ лечения связанного с MC4R состояния, заболевания или расстройства у человека, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-3 в терапевтически эффективном количестве.

6. Способ антагонистического воздействия на рецептор меланокортина-4 (MC4R), включающий приведение в контакт MC4R с соединением или фармацевтически приемлемой солью по любому из п.п. 1-3.

ФИГ. 1



ФИГ. 2

