



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11)**2 726 622** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 207/04 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
(см. продолжение)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 207/14 (2019.02); *C07D 211/58* (2019.02); *C07D 401/10* (2019.02); *C07D 405/10* (2019.02); *C07D 413/10* (2019.02); *C07D 451/04* (2019.02); *C07D 471/08* (2019.02); *C07D 471/10* (2019.02); *C07D 487/08* (2019.02); *C07D 487/10* (2019.02); *A61K 31/40* (2019.02); *A61K 31/404* (2019.02); *A61K 31/416* (2019.02); *A61K 31/4184* (2019.02); *A61K 31/4196* (2019.02); *A61K 31/424* (2019.02); *A61K 31/428* (2019.02); *A61K 31/437* (2019.02); *A61K 31/438* (2019.02); *A61K 31/439* (2019.02); *A61K 31/4439* (2019.02); *A61K 31/445* (2019.02); *A61K 31/46* (2019.02); *A61K 31/4995* (2019.02); *A61K 31/538* (2019.02); *A61P 35/00* (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2018121834, 25.11.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.11.2016Дата регистрации:
15.07.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.11.2015 JP 2015-232009;
13.06.2016 JP 2016-117454

(43) Дата публикации заявки: 09.01.2020 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 15.07.2020 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.06.2018(86) Заявка РСТ:
JP 2016/085067 (25.11.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/090756 (01.06.2017)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЯМАСИТА, Сатоси (JP),
ОГАВА, Такахиро (JP),
КОМАТАНИ, Хидея (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2014151761 A1, 25.09.2014. WO
2015089192 A1, 18.06.2015. WO 2015168466 A1,
05.11.2015. RU 2568611 C2, 20.11.2015.

(54) НОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ БИФЕНИЛА ИЛИ ЕГО СОЛЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
формулы (I):



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 726 622** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 207/04 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
 (to be continued)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 207/14 (2019.02); *C07D 211/58* (2019.02); *C07D 401/10* (2019.02); *C07D 405/10* (2019.02); *C07D 413/10* (2019.02); *C07D 451/04* (2019.02); *C07D 471/08* (2019.02); *C07D 471/10* (2019.02); *C07D 487/08* (2019.02); *C07D 487/10* (2019.02); *A61K 31/40* (2019.02); *A61K 31/404* (2019.02); *A61K 31/416* (2019.02); *A61K 31/4184* (2019.02); *A61K 31/4196* (2019.02); *A61K 31/424* (2019.02); *A61K 31/428* (2019.02); *A61K 31/437* (2019.02); *A61K 31/438* (2019.02); *A61K 31/439* (2019.02); *A61K 31/4439* (2019.02); *A61K 31/445* (2019.02); *A61K 31/46* (2019.02); *A61K 31/4995* (2019.02); *A61K 31/538* (2019.02); *A61P 35/00* (2019.02)

(21)(22) Application: 2018121834, 25.11.2016

(24) Effective date for property rights:
25.11.2016Registration date:
15.07.2020

Priority:

(30) Convention priority:
27.11.2015 JP 2015-232009;
13.06.2016 JP 2016-117454

(43) Application published: 09.01.2020 Bull. № 1

(45) Date of publication: 15.07.2020 Bull. № 20

(85) Commencement of national phase: 27.06.2018

(86) PCT application:
JP 2016/085067 (25.11.2016)(87) PCT publication:
WO 2017/090756 (01.06.2017)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

YAMASHITA, Satoshi (JP),
OGAWA, Takahiro (JP),
KOMATANI, Hideya (JP)

(73) Proprietor(s):

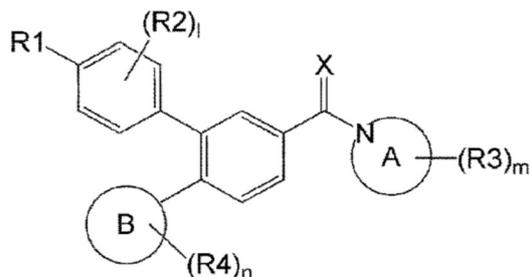
TAIHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (JP)

(54) **NEW BIPHENYL COMPOUND OR ITS SALT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of
formula (I):



(I),

where ring A is a monocyclic, bridged cyclic or spirocyclic 5–12-member nitrogen-containing saturated heterocyclic group, having 1 to 2 nitrogen atoms and 0 to 1 oxygen atoms as heteroatoms, ring B is a monocyclic or bicyclic 5–12-member unsaturated hydrocarbon or monocyclic or bicyclic 5–12-member unsaturated heterocyclic group which can be substituted with oxo, which has 0 to 3 nitrogen atoms, 0 to 1 sulfur atoms and 0 to 2 oxygen atoms as heteroatoms and which has at least one of nitrogen, sulfur and oxygen, X is O or S, R1 is nitro or cyano, R2 is halogen, R3 is amino, mono- or di (C1-C6 alkyl) amino, (C3-C6 cycloalkyl) amino or C1-C6 alkyl, R4 is halogen; nitro; cyano; carboxy; C1-C6 alkyl, optionally substituted with 1–3 substituents selected from halogen, carboxy,

C1-C6 alkoxy, hydroxy, (C2-C7 acyl) oxy, amino, optionally substituted with C2-C7 acyl, C3-C6 cycloalkyl substituted with hydroxy, or carbamoyl, optionally mono- or disubstituted with C1-C6 alkyl; C2-C6 alkenyl; C1-C6 alkoxy optionally substituted with 1 substituent selected from hydroxy, C1-C6 alkyl, optionally substituted with hydroxy, or monocyclic 6–10-member unsaturated hydrocarbon; C3-C6 cycloalkyl, optionally substituted with 1 substituent selected from C1-C6 alkyl, optionally substituted hydroxy, carbamoyl, substituted with monocyclic 6–10-member unsaturated hydrocarbon, (C1-C6 alkoxy) (C1-C6 alkyl) or C3-C6 cycloalkyl substituted with hydroxy; mono- or di (C1-C6 alkyl) amino; or carbamoyl, optionally substituted with 1 or 2 substituents, which are C1-C6 alkyl, where, if two or more substituents are present, the substituents can be identical or different, l is integer from 0 to 2, m is integer from 0 to 2 and n is integer from 0 to 5, where, if l is equal to 2, two R2 can be identical or different, if m is equal to 2, two R3 can be identical or different and if n equals from 2 to 5, from two to five R4 can be identical or different.

EFFECT: disclosed compounds are inhibitors of LSD1 and exhibit anti-tumor activity.

12 cl, 39 tbl, 281 ex

(51) Int. Cl.

A61K 31/428 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01)
 A61K 31/438 (2006.01)
 A61K 31/439 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01)
 A61K 31/445 (2006.01)
 A61K 31/46 (2006.01)
 A61K 31/4995 (2006.01)
 A61K 31/538 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

C 2
 2 2 2
 2 2 2
 2 2 2
 R U

R U
 2 7 2 6 6 2 2
 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки.

Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент Японии № 2015-232009, поданной 27 ноября 2015, и заявки на патент Японии № 2016-117454, поданной 13 июня 5 2016, которые включены в описание настоящей заявки посредством ссылок во всей своей полноте.

Модификация метилирования гистона является одним из эпигенетических механизмов, которые регулируют экспрессии генов. Модификация метилирования гистона регулирует различные процессы, включая поддержание, рост и дифференциацию клеток.

10 LSD1 (KDM1A), один из ферментов, которые регулируют модификацию метилирования гистона, представляет собой ФАД (флавинадениндинуклеотид)-зависимую гистондеметилазу и в основном деметилирует лизиновый остаток в положении 4 (K4) и лизиновый остаток в положении 9 (K9) на гистоне H3 (непатентная литература (НПЛ) 1). Полагают, что имея такие функции, LSD1 положительно или 15 отрицательно регулирует различные генные транскрипции и регулирует самообновление стволовых клеток и дифференциацию клеток в каждой нормальной ткани.

В общем, полагают, что аномалии в способности клеток к самообновлению или дифференциации приводят к канцеризации клеток. Таким образом, нарушенный контроль LSD1, который играет ключевую роль в этих процессах, возможно может 20 вызывать канцеризацию клеток. Фактически, что касается различных солидных раков и раков крови, множество докладов было сделано относительно корреляции сверхэкспрессии LSD1 и их прогноза (НПЛ 2). Также в колониях клеток из карцином или в неклинических моделях было показано, что ингибирование LSD1 вызывало индукцию клеточной дифференциации, ингибирование роста и *in vivo* противоопухолевое 25 действие (НПЛ 3 и НПЛ 4), что дает веские основания предполагать, что LSD1 является одной из важных целевых молекул в противораковой терапии. Эти карциномы, в которые вовлечен LSD1, такие как МКРЛ и ОМЛ, имеют крайне короткое время жизни, и существующие терапевтические способы не могут дать удовлетворительного терапевтического эффекта.

30 Следовательно, ожидается, что лекарственные средства, ингибирующие LSD1, будут эффективными терапевтическими средствами, основанными на новых механизмах лечения не подающихся лечению раков, для которых в настоящее время не существует терапевтических способов.

Далее, согласно некоторым докладам, LSD1, который вовлечен в нейронные 35 программы и функции, также может служить как цель при лечении заболеваний, отличных от рака, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, синдром Ретта и другие заболевания черепного нерва (НПЛ 2); инфекции вируса герпеса, в которых вовлечена функция LSD1 (НПЛ 5); и заболевания серповидных клеток (НПЛ 6).

40 Поэтому объектом данного изобретения является получение полезного нового соединения, которое обладает селективным и сильным ингибирующим действием на LSD1, и которое применяется для лечения раков и других LSD1-связанных заболеваний.

Список цитат

Патентная литература

45 ПТЛ 1: WO 2015/089192

ПТЛ 2: WO 2015/168466

ПТЛ 3: WO 2015/103060

ПТЛ 4: WO 2010/077624

Непатентная литература

НПЛ 1: Biochim. Biophys. Acta, 1829 (10), pp. 981-986 (2013)

НПЛ 2: Epigenomics, 7 (4), pp. 609-626 (2015)

НПЛ 3: Cancer Cell, 21 (4), pp. 473-487 (2012)

5 НПЛ 4: Cancer Cell, 28 (1), pp. 57-69 (2015)

НПЛ 5: Sci. Transl. Med., 6 (265), 265ra169 (2014)

НПЛ 6: Nat. Med., 19 (3), pp. 291-294 (2013)

Сущность изобретения

Техническая проблема

10 Соединение в соответствии с данным изобретением является новым соединением бифенила, имеющим превосходную ингибирующую активность в отношении LSD1. Более конкретно, как показано в формуле (I), соединение в соответствии с данным изобретением является новым соединением бифенила, содержащим

(i) бензольное кольцо, имеющее амидную или тиаамидную группу, образованную
15 вместе с циклическим амином,

(ii) бензольное кольцо, имеющее, в положении мета относительно амидной или тиаамидной группы, бензольное кольцо, имеющее 4-нитро или 4-циано,

(iii) бензольное кольцо, имеющее в положении пара относительно амидной или тиаамидной группы, ненасыщенное углеводородное кольцо или ненасыщенное
20 гетероциклическое кольцо.

В ПТЛ 1 и ПТЛ 2 описано замещенное гетероциклическое соединение как соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении LSD1. Более конкретно, в ПТЛ 1 и ПТЛ 2 описано, например, цианобензол-содержащее соединение пиримидина, цианобензол-содержащее соединение пиразола или соединение 6-оксо-1,6-
25 дигидропиримидина, содержащее цианобензол и т.д. Однако все эти соединения значительно отличаются от соединения в соответствии с данным изобретением, так как соединение в соответствии с данным изобретением содержит фенильное кольцо, имеющее амидную или тиаамидную группу, образованную вместе с циклическим амином, в то время как соединения из ПТЛ 1 и ПТЛ 2 содержат пиримидиновое кольцо, пиразольное кольцо, 6-оксо-1,6-дигидропиримидин или подобные. Как показано ниже
30 в сравнительных примерах, ни соединения, в которых бензольное кольцо соединения в соответствии с данным изобретением заменено на пиримидиновое кольцо или пиразольное кольцо (сравнительные примеры 1, 2 и 3), ни соединение, которое не имеет амидную или тиаамидную группу, образованную вместе с циклическим амином
35 (сравнительный пример 1), не показали ингибирующей активности в отношении LSD1. Даже если фенильное соединение имеет амидную или тиаамидную группу, образованную вместе с циклическим амином, соединение, если оно не имеет ненасыщенное углеводородное кольцо или ненасыщенное гетероциклическое кольцо в положении пара относительно амидной или тиаамидной группы (сравнительный пример 4), также
40 не показывает ингибирующей активности в отношении LSD1.

Кроме того, например, в ПТЛ 3 также описано соединение, в котором фенильная часть соединения в соответствии с данным изобретением является 5-членным гетероциклическим кольцом; однако в ПТЛ 3 нигде не описана ингибирующая
45 активность в отношении LSD1, и такое соединение из ПТЛ 3 не обладает ингибирующей активностью в отношении LSD1, как указано выше в ссылке на сравнительные примеры. Далее, соединение, конкретно описанное в данной международной публикации, т.е. соединение, в котором 4-нитро- или 4-цианосодержащее бензольное кольцо соединения в соответствии с данным изобретением заменено на 4-трифторметилсодержащее

бензольное кольцо, не обладает ингибирующей активностью в отношении LSD1, как показано ниже в сравнительном примере 5.

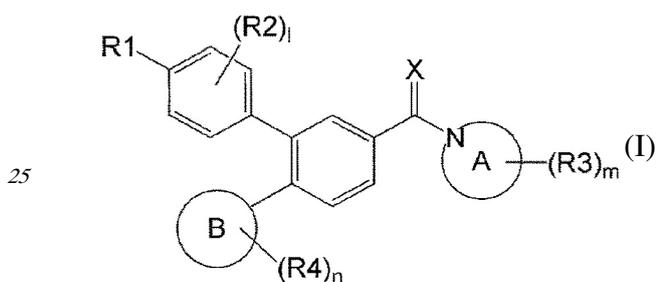
Далее, например, в ПТЛ 4 описано фенильное кольцо, имеющее амидную группу, образованную при объединении циклического amino и карбонила; однако в ПТЛ 4 нигде не описана ингибирующая активность в отношении LSD1. Далее, соединение из ПТЛ 4 явно отличается от соединения в соответствии с данным изобретением, так как часть, соответствующая R3 в формуле (I), является гетероциклическим кольцом, связанным непосредственно или через линкер с циклическим amino. Как показано ниже в сравнительных примерах, соединение, в котором гетероциклическое кольцо связано в циклическом amino (сравнительный пример б), не проявляет ингибирующую активность в отношении LSD1.

Решение проблемы

Для решения указанных выше проблем авторы настоящего изобретения провели обширные исследования и обнаружили, что соединение бифенила в соответствии с данным изобретением обладает превосходной ингибирующей активностью в отношении LSD1 и ингибирующим эффектом на рост раковых клеток, имеет низкую токсичность и является пригодным в виде вводимого перорально фармацевтического препарата для лечения рака. Таким образом, настоящее изобретение было осуществлено.

Более конкретно, в данном изобретении представлено следующее:

Пункт 1. Соединение, представленное формулой (I) или его соль:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой,

кольцо В является моноциклическим или бициклическим ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо,

Х является О или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является замещенным или незамещенным amino, C1-C6 алкилом, галогеном, циано, оксо, гидрокси, карбамоилом, сульфо, C1-C6 алкокси или amino(C1-C6 алкилом),

R4 является галогеном, гидрокси, нитро, циано, amino, карбокси, (C2-C7 ацил)амино, (C2-C7 ацил)окси, замещенным или незамещенным C1-C8 алкилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкенилом, замещенным или незамещенным C1-C6 алкокси, замещенным или незамещенным C3-C7 циклоалкилом, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино, замещенным или незамещенным карбамоилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкинилом, замещенным или незамещенным (C1-C6 алкил)карбонилем, замещенным или незамещенным 4-14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой или замещенным или незамещенным C6-C14 ароматическим углеводородом,

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

п является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными, если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и если n равно от 2 до 5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

5 Пункт 2. Соединение или его соль по пункту 1, которое удовлетворяет следующим условиям в формуле (I):

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 4-14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей от 1 до 3 атомов азота, от 0 до 1 атомов серы и от 0 до 2 атомов кислорода в качестве гетероатомов,

10 кольцо В является моноциклической или бициклической 5-14-членной ненасыщенной углеводородной или моноциклической или бициклической 5-14-членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет от 0 до 4 атомов азота, от 0 до 2 атомов серы и от 0 до 3 атомов кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы или кислорода,

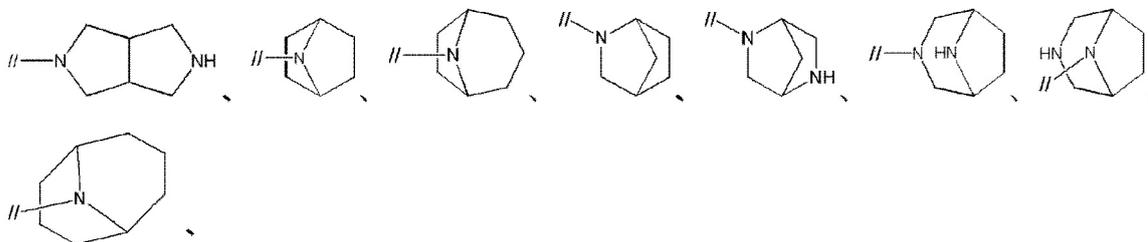
R3 является амино, моно- или ди(C1-С6 алкил)амино, (С3-С7 циклоалкил)амино или С1-С6 алкилом, и

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным С1-С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2-С6 алкенилом, замещенным или 20 незамещенным С1-С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3-С7 циклоалкилом, моно- или ди(С1-С6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом,

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1-С8 алкилом, замещенным С2-С6 алкенилом, замещенным С1-С6 алкокси, замещенным С3-С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, 25 С1-С6 алкокси, гидрокси, С1-С6 алкил, который может быть замещен гидрокси, моноциклический 5-10-членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1-С6 алкилом или моноциклическим 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, (С2-С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1-С6 алкилом или С2-С7 ацилом, С3-С7 циклоалкил, который может быть замещен гидрокси, или (С1- 30 С6 алкокси)(С1-С6 алкил), и если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными.

Пункт 3. Соединение или его соль по пункту 1 или 2, которое удовлетворяет следующим условиям в формуле (I):

35 кольцо А является пирролидинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, азепанилом, diazepанилом,



2,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,8- 45 diaзаспиро[4.4]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканилом или 9-оксадiazаспиро[3.5]нонанилом, и

R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метилом, где если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными.

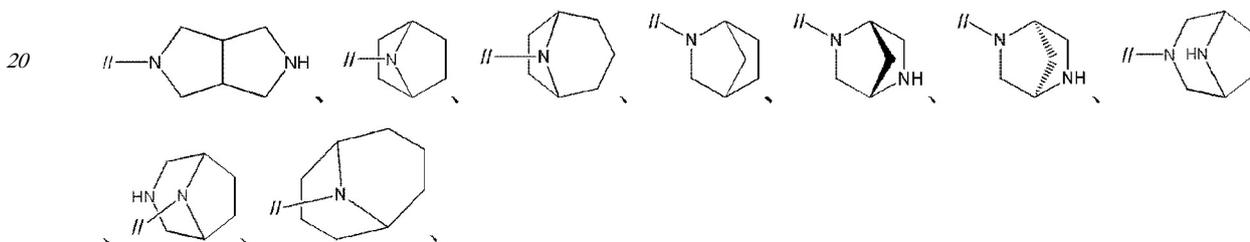
Пункт 4. Соединение или его соль по любому из пунктов 1-3, которое удовлетворяет следующим условиям в формуле (I):

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, C1-C8 алкилом, который может быть замещен галогеном, amino, гидроксидом, карбокси, карбамоилом, (C1-C6 алкил) карбамоилом, (C1-C6 алкил)карбониламино, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкил)карбонилем, C3-C7 циклоалкилом, гидроксидом(C3-C7 циклоалкилом) или (C1-C6 алкил)карбонилем, C2-C6 алкенилом, C1-C6 алкокси, который может быть замещен гидроксидом или моноциклическим 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, C3-C7 циклоалкилом, который может быть замещен гидроксидом, гидроксидом(C1-C4 алкилом), (C1-C4 алкокси) (C1-C4 алкилом), гидроксидом(C3-C7 циклоалкилом) или (C6-C14 ароматический углеводород)-замещенным карбамоилом, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино или карбамоилом, который может быть замещен C1-C6 алкилом, где если присутствуют два или более R4, R4 могут быть одинаковыми или разными.

Пункт 5. Соединение, представленное формулой (I) или его соль по любому из пунктов 1-4,

где

кольцо А является пирролидинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, азепанилом, диазепанилом,



2,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканилом или 9-оксадiazаспиро[3.5]нонанилом,

кольцо В представляет собой фенил, нафтил, пиридил, пиразолопиридил, пиразолопиримидинил, индолил, индолинил, 2-оксоиндолинил, индазол, бензоимидазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензотриазол, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол, 1,3-дигидроизобензофуранил, дигидробензооксазинил, бензодиоксол, дигидробензодиоксинил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол, 35

X является O или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является фтором, и присутствует в положении орто относительно R1 в фениле,

R3 является amino, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метилом, где, если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными, и

R4 является фтором, хлором, бромом, йодом, нитро, циано, карбокси, метилом, этилом, n-пропилом, изопропилом, трет-бутилом, диформетилом, триформетилом, фторэтилом, аминоэтилом, гидроксиметилом, гидроксидом, гидроксидомпропилом, гидроксидомдиметилэтилом, гидроксидомметилпропилом, гидроксидомметилбутилом, гидроксидомэтилбутилом, карбоксиметилом, карбамоилметилом, метилкарбамоилметилом, диметилкарбамоилметилом, ацетиламиноэтилом, метоксиэтилом, гидроксидомциклопропилметилом, гидроксидомциклопропилэтилом, гидроксидомциклобутилметилом, метилкарбонилэтилом, изобутенилом, метокси,

гидроксипропокси, циклопропилом, гидроксиметилциклопропилом, метоксиметилциклопропилом, гидроксциклопропилциклопропилом, фенилкарбамоилциклопропилом, бензилокси, диметиламино, карбамоилом, метилкарбамоилом или диметилкарбамоилом, где, если присутствуют два или более

5 R4, R4 могут быть одинаковыми или разными, и n является целым числом от 0 до 3, где, если n равно от 2 до 3, два или три R4 могут быть одинаковыми или разными.

Пункт 6. Соединения по любому из следующих (1)-(24) или соль соединений по любому из следующих (1)-(24);

- 10 (1) 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил,
 (2) 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил,
 (3) 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил,
 15 (4) (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 (5) 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 20 (6) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрил-изомер-B,
 (7) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-
 25 B,
 (8) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-B,
 (9) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-B,
 30 (10) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 (11) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X,
 (12) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 40 (13) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X,
 (14) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
 45 (15) (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензо[d]изоксазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,

(16) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-Х,

5 (17) 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил-изомер-Х,

(18) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,

10 (19) 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,

15 (20) 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,

(21) 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил-изомер-Х,

20 (22) 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил,

(23) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-Х,

25 (24) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил.

Пункт 7. Ингибитор LSD1, содержащий соединение или его соль по любому из пунктов 1-6, в качестве активного ингредиента.

30 Пункт 8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его соль по любому из пунктов 1-6.

Пункт 9. Фармацевтическая композиция по пункту 8, которая является композицией для перорального введения.

35 Пункт 10. Противоопухолевый агент, содержащий соединение или его соль по любому из пунктов 1-6 в качестве активного ингредиента.

Пункт 11. Способ лечения пациента с раком, где способ включает введение эффективного количества соединения или его соли по любому из пунктов 1-6 пациенту.

Пункт 12. Соединение или его соль по любому из пунктов 1-6 для применения в лечении пациента с раком.

40 Пункт 13. Применение соединения или его соли по любому из пунктов 1-6 в производстве противоопухолевого агента.

Преимущественные эффекты изобретения

В данном изобретении представлено новое соединение, представленное формулой (I) выше или его соль, оба из которых пригодны в качестве ингибитора LSD1.

45 Было обнаружено, что соединение в соответствии с данным изобретением или его соль обладает превосходной ингибирующей активностью в отношении LSD1 и ингибирующим эффектом на рост раковых клеток, имеет низкую токсичность и вводится перорально. Поэтому соединение в соответствии с данным изобретением или его соль

применяют в качестве агента для профилактики и/или лечения рака.

Описание вариантов

Соединение, представленное формулой (I) в соответствии с данным изобретением является новым соединением бифенила, содержащим (i) бензольное кольцо, имеющее амидную или тиаамидную группу, образованную вместе с циклическим амином, (ii) бензольное кольцо, имеющее в положении мета относительно амидной или тиаамидной группы, где бензольное кольцо имеет 4-нитро или 4-циано, (iii) бензольное кольцо, также имеющее в положении пара относительно амидной или тиаамидной группы ненасыщенное углеводородное кольцо или ненасыщенное гетероциклическое кольцо.

В данном описании, если не указано иначе, примеры "заместителя" включают галоген, гидроксильную, циано, нитро, алкил, гидроксильный алкил, галогеноалкил, циклоалкил, гидроксильный циклоалкил, циклоалкилалкил, аралкил, алкенил, алкинил, алкокси, галогеноалкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, ненасыщенное углеводородное кольцо-алкокси, алкилтио, циклоалкилалкилтио, амино, моно- или диалкиламино, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, ацил, ацилокси, оксо, карбокси, алкоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, карбамоил, который может быть замещен ненасыщенным углеводородным кольцом, насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, ненасыщенное углеводородное кольцо (например, ароматический углеводород), насыщенный гетероциклический оксид, и подобные.

Количество заместителей, если присутствуют, обычно составляет один, два или три.

В данном описании, примеры "галогена" включают фтор, хлор, бром, йод, и подобные, где фтор, хлор, бром или йод предпочтительны, и фтор или хлор более предпочтительны.

В данном описании, "алкил" может быть прямым или разветвленным. Примеры включают C1-C6 алкил, такой как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, изопентил, трет-пентил и n-гексил.

В данном описании, примеры "гидроксильного алкила" включают перечисленные выше алкильные группы, имеющие, по меньшей мере, одну гидроксильную группу (например, одну или две гидроксильные группы). Конкретные примеры включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-метил-2-гидроксиэтил, 4-гидроксибутил, изобутил, 2,2-диметил-2-гидроксиэтил, 5-гидроксипентил, 3,3-диметил-3-гидроксипропил, 6-гидроксигексил, дигидроксиметил, 1,2-дигидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил, 3,4-дигидроксибутил, 4,5-дигидроксипентил, 5,6-дигидроксигексил, и подобные, где гидроксильный алкил, имеющий одну гидроксильную группу, предпочтителен.

В данном описании, "галогеноалкил" является прямым или разветвленным C1-C6 алкилом, имеющим от 1 до 13 атомов галогена (галоген C1-C6 алкил). Примеры включают галоген C1-C6 алкил, такой как фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, фторэтил, 1,1,1-трифторэтил, монофтор-n-пропил, перфтор-n-пропил и перфторизопропил, где галоген C1-C4 алкил предпочтителен, и галоген C1-C4 алкил, имеющий 1-7 атомов галогена, более предпочтителен.

В данном описании, конкретные примеры "циклоалкила" включают C3-C7 циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

В данном описании, примеры "гидроксильного циклоалкила" включают перечисленные выше C3-C7 циклоалкильные группы, которые имеют, по меньшей мере, одну гидроксильную группу (например, одну или две гидроксильные группы). Конкретные примеры включают 1-гидроксициклопропил, 2-гидроксициклопропил, 1-гидроксициклобутил, 3-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 3,4-дигидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, 4-гидроксициклогексил, 1-гидроксициклогептил, и подобные,

где гидроксциклоалкил, имеющий одну гидроксигруппу, предпочтителен.

В данном описании, примеры "циклоалкилалкила" включают С3-С7 циклоалкил, замещенный С1-С4 алкилом, такой как циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил и циклогептилметил.

5 В данном описании, примеры "аралкил" включают С7-С13 аралкил, такой как бензил, фенетил, нафтилметил и флуоренилметил.

В данном описании, "алкенил" может быть прямым, разветвленным или циклическим и относится к ненасыщенному углеводороду, имеющему, по меньшей мере, одну двойную связь (например, одну или две двойные связи). Примеры включают С2-С6 алкенил, такой как винил, аллил, 1-пропенил, 2-метил-2-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, изобутенил, 2-пенетнил, 3-пенетнил, 4-пенетнил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 5-гексенил, 1-циклопенетнил, 1-циклогексенил и 3-метил-3-бутенил.

В данном описании, "алкинил" может быть прямым, разветвленным или циклическим и относится к ненасыщенному углеводороду, имеющему, по меньшей мере, одну тройную связь (например, одну или две тройные связи). Примеры включают С2-С6 алкинил, такой как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и 1-метил-2-пропинил.

В данном описании, "алкокси" может быть прямым или разветвленным. Примеры включают С1-С6 алкокси, такой как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси и гексилокси.

В данном описании, "галогеноалкокси" относится к прямому или разветвленному С1-С6 алкокси, имеющему 1-13 атомов галогена (галоген С1-С6 алкокси). Примеры включают галоген С1-С6 алкокси, такой как фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, трихлорметокси, фторэтокси, 1,1,1-трифторэтокси, монофтор-н-пропокси, перфтор-н-пропокси и перфторизопропокси, где галоген С1-С4 алкокси предпочтителен, и галоген С1-С4 алкокси, имеющий 1-7 атомов галогена, более предпочтителен.

В данном описании, примеры "циклоалкокси" включают С3-С7 циклоалкокси, такой как циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси и циклогептилокси.

В данном описании, примеры "циклоалкилалкокси" включают С3-С7 циклоалкил, замещенный С1-С4 алкокси, такой как циклопропилметокси, циклобутилметокси, циклопентилметокси, циклогексилметокси и циклогептилметокси.

35 В данном описании, "алкилтио" может быть прямым или разветвленным. Примеры включают С1-С6 алкилтио, такой как метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, трет-бутилтио, н-пентилтио, изопентилтио и гексилтио.

В данном описании, примеры "циклоалкилалкилтио" включают С3-С7 циклоалкил-замещенный С1-С4 алкилтио, такой как циклопропилметилтио, циклобутилметилтио, циклопентилметилтио, циклогексилметилтио и циклогептилметилтио.

В данном описании, примеры "моноалкиламино" включают амино, монозамещенный прямым или разветвленным С1-6 алкилом, такой как метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино, н-пентиламино, изопентиламино и гексиламино.

45 В данном описании, примеры "диалкиламино" включают амино, дизамещенный одинаковыми или разными прямыми или разветвленными С1-С6 алкильными группами, такой как диметиламино, диэтиламино, ди(н-пропил)амино, диизопропиламино, ди(н-бутил)амино, диизобутиламино, ди(трет-бутил)амино, ди(н-пентил)амино,

диизопентиламино, дигексиламино, метилэтиламино и метилизопропиламино.

В данном описании, примеры "циклоалкиламино" включают амино, имеющий одну или две циклоалкильные группы, указанные выше. Конкретные примеры включают N-циклопропиламино, N,N-дициклопропиламино, N-циклобутиламино, N-циклопентиламино, N-циклогексиламино, N-циклогептиламино и подобные.

В данном описании, примеры "циклоалкилалкиламино" включают C3-C7 циклоалкилзамещенный C1-C4 алкиламино, такой как циклопропилметиламино, циклобутилметиламино, циклопентилметиламино, циклогексилметиламино и циклогептилметиламино.

В данном описании, "ацил" относится к алкилкарбонилу или арилкарбонил.

В данном описании, примеры "алкилкарбонила" включают прямой или разветвленный (C1-C6 алкил)карбонил, такой как метилкарбонил, этилкарбонил, н-пропилкарбонил, изопропилкарбонил, н-бутилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, н-пентилкарбонил, изопентилкарбонил и гексилкарбонил.

В данном описании, примеры "арилкарбонила" включают (C6-C13 арил)карбонил, такой как фенилкарбонил, нафтилкарбонил, флуоренилкарбонил, антрилкарбонил, бифенилилкарбонил, тетрагидронафтилкарбонил, хроманилкарбонил, 2,3-дигидро-1,4-диоксанафталенилкарбонил, инданилкарбонил и фенантрилкарбонил.

В данном описании, "ациламино" относится к алкилкарбониламино или арилкарбониламино.

В данном описании, примеры "алкилкарбониламино" включают прямой или разветвленный (C1-C6 алкил)карбониламино, такой как метилкарбониламино, этилкарбониламино, н-пропилкарбониламино, изопропилкарбониламино, н-бутилкарбониламино, изобутилкарбониламино, трет-бутилкарбониламино, н-пентилкарбониламино, изопентилкарбониламино и гексилкарбониламино.

В данном описании, примеры "арилкарбониламино" включают (C6-C13 арил)карбониламино, такой как фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино, флуоренилкарбониламино, антрилкарбониламино, бифенилилкарбониламино, тетрагидронафтилкарбониламино, хроманилкарбониламино, 2,3-дигидро-1,4-диоксанафталенилкарбониламино, инданилкарбониламино и фенантрилкарбониламино.

В данном описании, "ацилокси" относится к алкилкарбонилокси или арилкарбонилокси.

В данном описании, примеры "алкилкарбонилокси" включают прямой или разветвленный (C1-C6 алкил)карбонилокси, такой как метилкарбонилокси, этилкарбонилокси, н-пропилкарбонилокси, изопропилкарбонилокси, н-бутилкарбонилокси, изобутилкарбонилокси, трет-бутилкарбонилокси, н-пентилкарбонилокси, изопентилкарбонилокси и гексилкарбонилокси.

В данном описании, примеры "арилкарбонилокси" включают (C6-C13 арил)карбонилокси, такой как фенилкарбонилокси, нафтилкарбонилокси, флуоренилкарбонилокси, антрилкарбонилокси, бифенилилкарбонилокси, тетрагидронафтилкарбонилокси, хроманилкарбонилокси, 2,3-дигидро-1,4-диоксанафталенилкарбонилокси, инданилкарбонилокси и фенантрилкарбонилокси.

В данном описании, "алкоксикарбонил" может быть прямым или разветвленным. Примеры включают (C1-C6 алкокси)карбонил, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, изопентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В данном описании, примеры "аралкилоксикарбонила" включают (C7-C13 аралкил)

оксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил, нафтилметилоксикарбонил и флуоренилметилоксикарбонил.

В данном описании, "насыщенная гетероциклическая группа" относится к моноциклической или полициклической насыщенной гетероциклической группе, имеющей один или более (предпочтительно, 1-3) гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. Конкретные примеры включают морфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, тиазолидинил, оксазолидинил и подобные.

В данном описании, "ненасыщенная гетероциклическая группа" относится к моноциклической или полициклической, полностью или частично ненасыщенной гетероциклической группе, содержащей один или более (предпочтительно, 1-3) гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. Конкретные примеры включают имидазолил, тиенил, фурил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолопиридил, пиразолопиримидинил, индолил, изоиндолил, индазолил, триазолопиридил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, пуринил, бензотриазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, метилендиоксифенил, этилендиоксифенил, дигидробензофуранил, и подобные.

В данном описании, примеры "ненасыщенного углеводорода" включают моноциклическое или полициклическое C5-14 углеводородное кольцо, имеющее, по меньшей мере, одну ненасыщенную связь (например, 1-8 ненасыщенных связей), и подобные. "Ненасыщенным углеводородом" предпочтительно является ароматический углеводород или моноциклический или бициклический 5-14-членный ненасыщенный углеводород.

В данном описании, примеры "ароматического углеводорода" включают C6-C14 ароматические углеводороды, такие как фенил, нафтил, антраценил, фенантрил, флуоренил и тетрагидронафтил.

В данном описании, примеры "моноциклического или бициклического 5-14-членного ненасыщенного углеводорода" включают циклопентадиентил, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, азуленил, гепталенил и подобные.

В данном описании, примеры "моноциклического 5-10-членного ненасыщенного углеводорода" включают циклопентадиенил, фенил, циклооктатетраенил, и подобные.

В данном описании, "насыщенный гетероциклический окси" относится к насыщенному гетероциклическому окси, имеющему гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Конкретные примеры включают морфолинилокси, 1-пирролидинилокси, пиперидинилокси, пиперазинилокси, 4-метил-1-пиперазинилокси, тетрагидрофуранилокси, тетрагидропиранилокси, тетрагидротиофенилокси, тиазолидинилокси и оксазолидинилокси, где насыщенный гетероциклический окси имеет 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, предпочтителен.

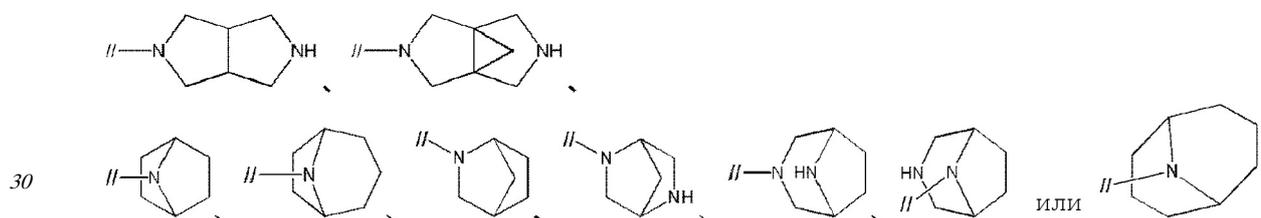
В данном описании, термин "CA-CB", применяемый при описании группы, означает, что группа имеет A-B количество атомов углерода. Например, "C1-C6 алкил" относится к алкилу, имеющему 1-6 атомов углерода, и "C6-C14 ароматический углеводород окси" относится к окси, к которому присоединен C6-C14 ароматический углеводород. Далее, термин "A-B-членный" означает, что количество атомов (количество членов кольца), которые составляют кольцо, равно A-B. Например, "4-10-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа" относится к азотсодержащей насыщенной гетероциклической группе, содержащей 4-10 членов в кольце.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, кольцо А относится к азотсодержащей насыщенной гетероциклической группе, которая может быть поперечно сшитой или спироциклической. Как показано в формуле (1) выше, азот в кольце А связан с карбонилем или карботионом.

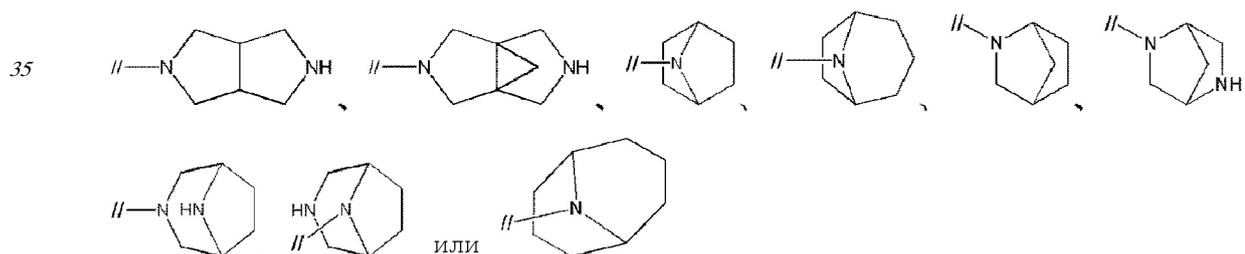
5 Примеры моноциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группы в "моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группе", представленной кольцом А, включают моноциклические азотсодержащие насыщенные гетероциклические группы, такие как пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, diaзепанил, и подобные.

10 Моноциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой предпочтительно является моноциклическая азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, имеющая от 1 до 3 атомов азота, от 0 до 1 атома серы и от 0 до 2 атомов кислорода в качестве гетероатомов, более предпочтительно, моноциклическая азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов азота в качестве гетероатомов, более предпочтительно, моноциклическая 4-10-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, имеющая от 1 до 2 атомов азота в качестве гетероатомов, более предпочтительно, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил или diaзепанил, еще более предпочтительно, пирролидинил, пиперидинил, азепанил или diaзепанил, более предпочтительно, пирролидинил или diaзепанил, и более предпочтительно, пирролидинил.

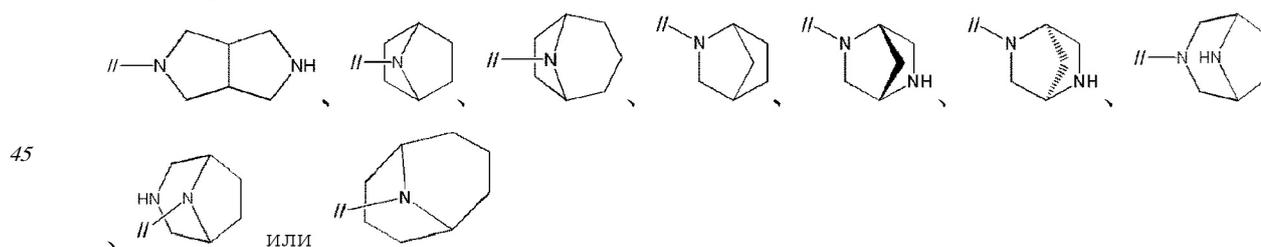
Примеры мостиковой циклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группы в "моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группы" представленной кольцом А, включают



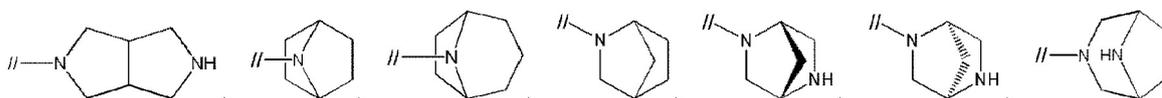
и подобные. Мостиковой циклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой предпочтительно является



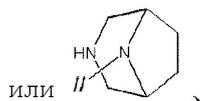
более предпочтительно,



более предпочтительно,



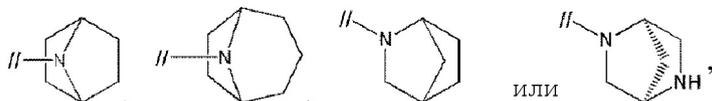
5



или

более предпочтительно,

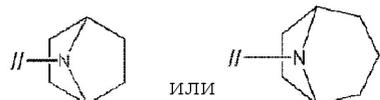
10



или

и более предпочтительно,

15



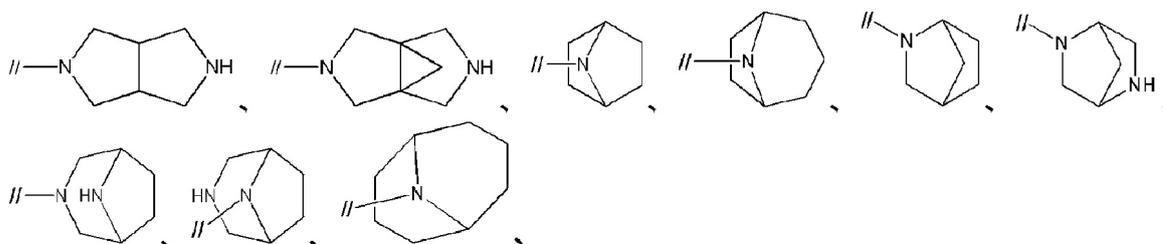
или

Примеры спироциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группы в "моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группе", представленной кольцом А, включают спироциклические группы, имеющие 0-2 атома кислорода, в которых любые две 4-7-членные азотсодержащие насыщенные гетероциклические группы связаны друг с другом. Спироциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой предпочтительно является 7-12-членная спироциклическая группа, имеющая 2 атома азота и 0-1 атом кислорода, в которой любые две 4-7-членные азотсодержащие насыщенные гетероциклические группы связаны друг с другом, более предпочтительно диазаспирогептанил, диазаспирооктанил, диазаспиринонанил, диазаспиродеканил, диазаспирундеканил, оксадиазаспирогептанил, оксадиазаспирооктанил, оксадиазаспиринонанил, оксадиазаспиродеканил или оксадиазаспирундеканил, более предпочтительно, диазаспирооктанил, диазаспиринонанил, диазаспиродеканил или оксадиазаспиринонанил, более предпочтительно, 2,7-диазаспиро[3.4]октанил, 3,7-диазаспиро[3.4]октанил, 2,7-диазаспиро[3.5]нонанил, 2,8-диазаспиро[3.5]нонанил, 3,7-диазаспиро[3.5]нонанил, 3,8-диазаспиро[4.4]нонанил, 3,8-диазаспиро[3.5]деканил или 9-окса-диазаспиро[3.5]нонанил, более предпочтительно, 2,7-диазаспиро[3.4]октанил, 3,7-диазаспиро[3.4]октанил, 2,7-диазаспиро[3.5]нонанил, 2,8-диазаспиро[3.5]нонанил или 9-окса-диазаспиро[3.5]нонанил, более предпочтительно, 2,7-диазаспиро[3.4]октанил, 3,7-диазаспиро[3.4]октанил или 2,8-диазаспиро[3.5]нонанил, и более предпочтительно, 2,8-диазаспиро[3.5]нонанил.

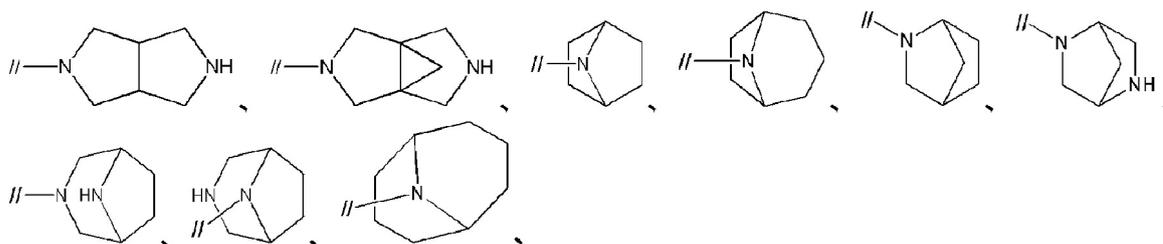
35

"Моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой", представленной кольцом А, предпочтительно является моноциклическая, мостиковая циклическая или спироциклическая 4-14-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, содержащая 1-3 атома азота, 0-1 атома серы и 0-2 атома кислорода в качестве гетероатомов, более предпочтительно, моноциклическая 4-10-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, имеющая 1-2 атома азота в качестве гетероатомов, мостиковая циклическая азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, такая как

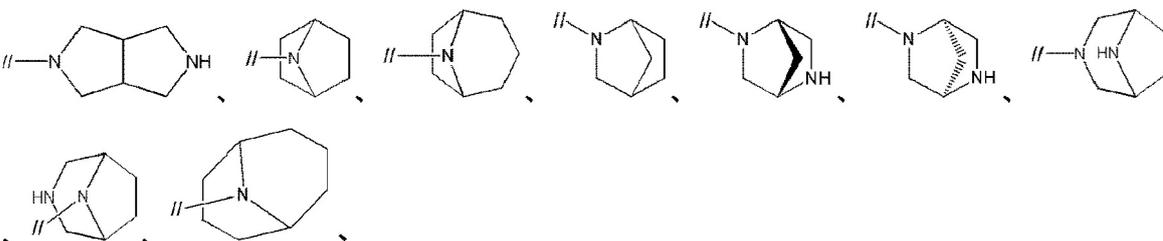
45



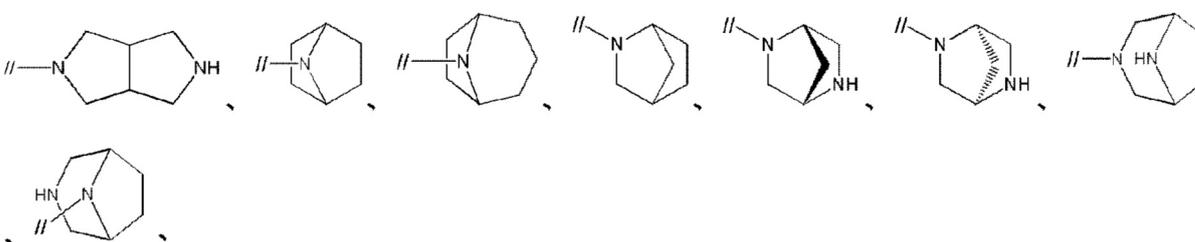
или спироциклическая группа, имеющая 0-2 атома кислорода, в которой любые две 4-7-членные азотсодержащие насыщенные гетероциклические группы связаны друг с другом, более предпочтительно, моноциклическая 4-10-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, содержащая 1-2 атома азота в качестве гетероатомов, мостиковая циклическая азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, такая как



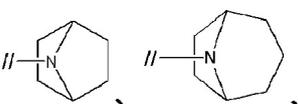
20 или 7-12-членная спироциклическая группа, имеющая 2 атома азота и 0-1 атом кислорода, в которой любые два 4-7-членных азотсодержащих насыщенных гетероциклических кольца связаны друг с другом, более предпочтительно, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил,



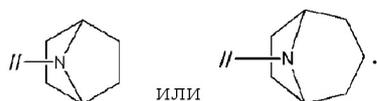
2,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанил, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканил или 9-оксадiazаспиро[3.5]нонанил, более предпочтительно, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, диазепанил,



2,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанил или 9-окса-дiazаспиро[3.5]нонанил, более предпочтительно, пирролидинил,



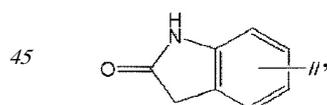
или 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанил, более предпочтительно, пирролидинил,



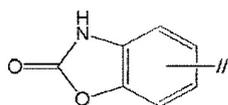
В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением
 5 кольцо В является моноциклическим или бициклическим ненасыщенным углеводородом
 или моноциклической или бициклической ненасыщенной гетероциклической группой.

"Моноциклическим или бициклическим ненасыщенным углеводородом",
 представленным кольцом В, предпочтительно является моноциклический или
 бициклический 5-14-членный ненасыщенный углеводород, более предпочтительно,
 10 фенил или нафтил, и более предпочтительно, фенил.

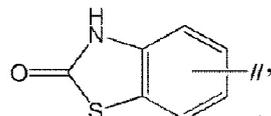
"Моноциклическая или бициклическая ненасыщенная гетероциклическая группа",
 представленная кольцом В, относится к моноциклической или бициклической, полностью
 или частично ненасыщенной гетероциклической группе, имеющей гетероатом,
 выбранный из азота, кислорода и серы, предпочтительно, 5-14-членной ненасыщенной
 15 гетероциклической группы, имеющей 0-4 атома азота, 0-2 атома серы и 0-3 атома
 кислорода в качестве гетероатомов, и имеющей, по меньшей мере, один из азота, серы
 и кислорода, и более предпочтительно, имидазолила, тиенила, фурила, пирролила,
 оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, пиазолила,
 20 триазолила, тетразолила, пиридила, пиазолила, пиримидинила, пиридазинила,
 пиазолопиридила, пиазолопиримидинила, индолила, изоиндолила, индолинила,
 индазолила, триаолопиридила, бензоимидазолила, бензоксазолила, бензоизоксазолила,
 бензотиазолила, бензотриаололила, бензотиенила, бензофуридила, пуридила,
 имидазопиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, хиноксалинила,
 фталазинила, метилендиоксифенила, этилендиоксифенила, дигидробензофуридила, 1,3-
 25 дигидроизобензофуридила, дигидробензоксазолила (например, 2,3-дигидробензо[d]
 оксазолила), дигидробензооксазинила (например, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]
 оксазинила), бензодиоксолила (например, бензо[d][1,3]диоксолила),
 дигидробензодиоксинила (например, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинила) или
 дигидробензотиазолила (например, 2,3-дигидробензо[d]тиаололила), более
 30 предпочтительно, пиридила, пиазолопиридила, пиазолопиримидинила, индолила,
 индолинила, индазолила, бензоимидазолила, бензоизоксазолила, бензотиазолила,
 бензотриаололила, имидазопиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила,
 хиназолинила, фталазинила, дигидробензоксазолила, 1,3-дигидроизобензофуридила,
 дигидробензооксазинила, бензодиоксолила, дигидробензодиоксинила или
 35 дигидробензотиазолила, более предпочтительно, пиридила, пиазолопиридила,
 индолила, индолинила, индазолила, бензоимидазолила, бензоизоксазолила,
 бензотриаололила, хинолинила, дигидробензоксазолила, 1,3-дигидроизобензофуридила,
 дигидробензооксазинила или дигидробензотиазолила, и более предпочтительно,
 индолила, индазолила, бензоизоксазолила или бензотриаололила. Моноциклическая или
 40 бициклическая ненасыщенная гетероциклическая группа, представленная кольцом В,
 может быть замещена оксо. Примеры моноциклической или бициклической
 ненасыщенной гетероциклической группы, которая замещена оксо, включают 2-оксо-
 индолинил,



2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксаолоил,



2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазолил,



и подобные. Моноциклической или бициклической ненасыщенной гетероциклической группой, которая замещена оксо, предпочтительно является 2-оксоиндолинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазолил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазолил, и более предпочтительно, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазолил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазолил.

Кольцом В предпочтительно является моноциклический или бициклический 5-14-членный ненасыщенный углеводород или моноциклическая или бициклическая 5-14-членная ненасыщенная гетероциклическая группа, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0-4 атома азота, 0-2 атома серы и 0-3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один азот, серу и кислород, более предпочтительно, фенил, нафтил, пиридил, пиразолопиридил, пиразолопиримидинил, индолил, индолинил, 2-оксоиндолинил, индазолил, бензоимидазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, дигидробензооксазинил, бензодиоксилил, дигидробензодиоксилил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазолил, более предпочтительно, фенил, нафтил, пиридил, пиразолопиридил, индолил, индолинил, индазолил, бензоимидазолил, бензоизоксазолил, бензотриазолил, хинолинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, дигидробензооксазинил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазолил, и более предпочтительно, фенил, индолил, индазолил, бензоизоксазолил или бензотриазолил.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, X является кислородом или серой, и, предпочтительно, кислородом.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, R1 является нитро или циано, и, предпочтительно, циано.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, R2 является галогеном и, предпочтительно, фтором. Если присутствуют два или более R2, R2 могут быть одинаковыми или разными.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, l является целым числом от 0 до 2, и, предпочтительно, целым числом от 0 до 1.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, R3 является замещенным или незамещенным амино, C1-C6 алкилом, галогеном, циано, оксо, гидрокси, карбамоилом, сульфо, C1-C6 алкокси или амино(C1-C6 алкилом). Если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными.

"C1-C6 алкил", представленный R3, может быть прямым или разветвленным. Примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, гексил и подобные, где C1-C4 алкил предпочтителен, и метил более предпочтителен.

Примеры "моно(C1-C6 алкил)амино", представленного R3, включают метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино, н-пентиламино, изопентиламино, гексиламино и подобные, где моно(C1-

С4 алкил)амино предпочтителен, и метиламино, этиламино или изопропиламино более предпочтительны.

Примеры "ди(С1-С6 алкил)амино", представленного R3, включают диметиламино, диэтиламино, ди(н-пропил)амино, диизопропиламино, ди(н-бутил)амино, диизобутиламино, ди(трет-бутил)амино, ди(н-пентил)амино, диизопентиламино, дигексиламино, метилэтиламино, метилизопропиламино и подобные. "Ди(С1-С6 алкил)амино" предпочтительно является диметиламино, диэтиламино, ди(н-пропил)амино, диизопропиламино, ди(н-бутил)амино, диизобутиламино, ди(трет-бутил)амино, ди(н-пентил)амино, диизопентиламино, дигексиламино, метилэтиламино или метилизопропиламино, более предпочтительно, ди(С1-С4 алкил)амино, и более предпочтительно, диметиламино.

Примеры "(С3-С7 циклоалкил)амино", представленные R3, включают (С3-С7 циклоалкил)амино, такой как циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино и циклогептиламино. "(С3-С7 циклоалкил)амино" предпочтительно является циклопропиламино, циклобутиламино, циклопентиламино, циклогексиламино или циклогептиламино, и более предпочтительно, циклобутиламино.

R3 предпочтительно является замещенным или незамещенным амино, С1-С6 алкилом, галогеном, циано, оксо, гидроксидом, карбамоилом, сульфо, С1-С6 алкокси или амино(С1-С6 алкилом), более предпочтительно, амино, который может быть замещен от одного до двух С1-С6 алкильными или С3-С7 циклоалкильными группами, С1-С6 алкилом, галогеном, циано, оксо, гидроксидом, карбамоилом, сульфо, С1-С6 алкокси или амино(С1-С6 алкилом), более предпочтительно, амино, моно- или ди(С1-С6 алкил)амино, (С3-С7 циклоалкил)амино или С1-С6 алкилом, более предпочтительно, амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метилом, более предпочтительно, амино или метилом, и более предпочтительно, амино.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, m является целым числом от 0 до 2, и, предпочтительно, целым числом от 0 до 1.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, R4 является галогеном, гидроксидом, нитро, циано, амино, карбоксамидом, (С2-С7 ацил)амино, (С2-С7 ацил)окси, замещенным или незамещенным С1-С8 алкилом, замещенным или незамещенным С2-С6 алкенилом, замещенным или незамещенным С1-С6 алкокси, замещенным или незамещенным С3-С7 циклоалкилом, моно- или ди(С1-С6 алкил)амино, замещенным или незамещенным карбамоилом, замещенным или незамещенным С2-С6 алкинилом, замещенным или незамещенным (С1-С6 алкил)карбонилем, замещенной или незамещенной 4-14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, или замещенным или незамещенным С6-С14 ароматическим углеводородом. Если присутствуют два или более R4, R4 могут быть одинаковыми или разными.

В данном изобретении если, по меньшей мере, один R4 является замещенным С1-С8 алкилом, замещенным С2-С6 алкенилом, замещенным С1-С6 алкокси, замещенным С3-С7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, примеры заместителей включают галоген, карбоксамид, С1-С6 алкокси, гидроксид, С1-С6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5-10-членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен С1-С6 алкилом, или моноциклический 5-10-членный ненасыщенный углеводород, (С2-С7 ацил)окси, амино, который может быть замещен С1-С6 алкилом или С2-С7 ацилом, С3-С7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, (С1-С6 алкокси)(С1-С6 алкил), и подобные. Если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными.

"С1-С8 алкил" в "замещенном или незамещенном С1-С8 алкиле", представленном R4,

предпочтительно является метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, н-бутилом, изобутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, пентилом, гексилом, гептилом или октилом, более предпочтительно, С1-С6 алкилом, более предпочтительно, метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, н-бутилом, изобутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, пентилом
5 или гексилом, и более предпочтительно, метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, н-бутилом, изобутилом, втор-бутилом или трет-бутилом.

Заместителем в "замещенном или незамещенном С1-С8 алкиле", представленном R4, может быть, например, заместитель из перечисленных выше, предпочтительно, галоген, амино, гидроксид, карбокси, карбамоил, алкилкарбамоил, ациламино, алкокси,
10 гидроксидциклоалкил или ацилокси, более предпочтительно, галоген, амино, гидроксид, карбокси, карбамоил, (С1-С6 алкил)карбамоил, (С2-С7 ацил)амино, С1-С6 алкокси, С3-С7 циклоалкил, гидроксид(С3-С7 циклоалкил) или (С2-С7 ацил)окси, более предпочтительно, галоген, амино, гидроксид, карбокси, карбамоил, (С1-С6 алкил)карбамоил, (С1-С6 алкил)карбониламино, С1-С6 алкокси, С3-С7 циклоалкил, гидроксид
15 (С3-С7 циклоалкил) или (С1-С6 алкил)карбонилокси, и более предпочтительно, фтор, амино, гидроксид, карбокси, карбамоил, метилкарбамоил, диметилкарбамоил, ациламино, метокси, гидроксидциклопропил или метилкарбонилокси.

"Замещенный или незамещенный С1-С8 алкил", представленный R4, предпочтительно является незамещенным С1-С8 алкилом или С1-С8 алкилом, который может быть
20 замещен галогеном, амино, гидроксид, карбокси, карбамоилом, (С1-С6 алкил)карбамоилом, (С1-С6 алкил)карбониламино, С1-С6 алкокси, С3-С7 циклоалкилом, гидроксид(С3-С7 циклоалкилом) или (С1-С6 алкил)карбонилокси, более предпочтительно метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, трет-бутилом, дифторметилом, трифторметилом, фторэтилом, аминоэтилом, гидроксиметилом, гидроксидэтилом,
25 гидроксидпропилом, гидроксиддиметилэтилом, гидроксидметилпропилом, гидроксидметилбутилом, гидроксидэтилбутилом, карбоксиметилом, карбамоилметилом, метилкарбамоилметилом, диметилкарбамоилметилом, ациламиноэтилом, метоксиэтилом, гидроксидциклопропилметилом, гидроксидциклопропилэтилом, гидроксидциклобутилметилом или метилкарбонилоксиэтилом, более предпочтительно,
30 метилом, этилом, н-пропилом, трет-бутилом, дифторметилом, гидроксидэтилом, гидроксидметилпропилом, гидроксидметилбутилом, гидроксидэтилбутилом, карбамоилметилом, метилкарбамоилметилом, диметилкарбамоилметилом, метоксиэтилом, гидроксидциклопропилметилом, гидроксидциклобутилметилом или метилкарбонилоксиэтилом, более предпочтительно, метилом, дифторметилом,
35 гидроксидметилпропилом, гидроксидметилбутилом, гидроксидциклобутилметилом, метоксиэтилом или гидроксидциклобутилметилом, и более предпочтительно, метилом, дифторметилом, гидроксидметилпропилом, гидроксидэтилбутилом или гидроксидциклобутилметилом.

"Замещенным или незамещенным С2-С6 алкенилом", представленным R4,
40 предпочтительно является незамещенный С2-С6 алкенил, более предпочтительно, винил, аллил, 1-пропенил, 2-метил-2-пропенил, изопропенил, 1-, 2- или 3-бутенил, изобутенил, 2-, 3- или 4-пенетнил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 5-гексенил, 1-циклопенетнил, 1-циклогексенил или 3-метил-3-бутенил, и более предпочтительно, изобутенил.

Примеры "С2-С6 алкинила" в "замещенном или незамещенном С2-С6 алкиниле", представленном R4, включают этинил, 1- или 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, и подобные. "Замещенным или незамещенным С2-С6 алкинилом" предпочтительно является незамещенный С2-С6 алкинил.

"С1-С6 алкокси" в "замещенном или незамещенном С1-С6 алкокси", представленном R4, предпочтительно является метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси или гексилокси, и более предпочтительно, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Заместителем в "замещенном или незамещенном С1-С6 алкокси", представленном R4, может быть, например, заместитель из указанных выше и является, предпочтительно, гидроксид или 5-14-членным ненасыщенным углеводородом, более предпочтительно, гидроксид или моноциклическим 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, и более предпочтительно, гидроксид или фенилом.

"Замещенным или незамещенным С1-С6 алкокси", представленным R4, предпочтительно является С1-С6 алкокси, который может быть замещен гидроксидом или 5-14-членным ненасыщенным углеводородом, более предпочтительно, С1-С6 алкокси, который может быть замещен гидроксидом или моноциклическим 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, более предпочтительно, С1-С6 алкокси, который может быть замещен гидроксидом или фенилом, и более предпочтительно, метокси, гидроксипропокси или бензилокси.

"Замещенным или незамещенным С3-С7 циклоалкилом" представленным R4, предпочтительно является С3-С7 циклоалкилом, который может быть замещен гидроксидом, алкоксидом, гидроксидом циклоалкилом или ненасыщенным углеводородом карбамоилом, более предпочтительно, С3-С7 циклоалкилом, который может быть замещен гидроксидом (С1-С4 алкилом), (С1-С4 алкоксидом)(С1-С4 алкилом), гидроксидом (С3-С7 циклоалкилом) или (С6-С14 ароматический углеводород)карбамоилом, более предпочтительно, С3-С7 циклоалкилом, который может быть замещен гидроксидом (С1-С4 алкилом), (С1-С4 алкоксидом)(С1-С4 алкилом), гидроксидом (С3-С7 циклоалкилом) или фенилкарбамоилом, более предпочтительно циклопропил, гидроксиметилциклопропил, метоксиметилциклопропил, гидроксидом циклопропилциклопропил или фенилкарбамоилциклопропил, более предпочтительно, циклопропил или гидроксиметилциклопропил, и более предпочтительно, циклопропил.

"Моно- или ди(С1-С6 алкил)амино", представленным R4, является, предпочтительно, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино, н-пентиламино, изопентиламино, гексиламино, диметиламино, диэтиламино, ди(н-пропил)амино, диизопропиламино, ди(н-бутил)амино, диизобутиламино, ди(трет-бутил)амино, ди(н-пентил)амино, диизопентиламино, дигексиламино, метилэтиламино или метилизопропиламино, более предпочтительно, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино и н-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино, диметиламино, диэтиламино, ди(н-пропил)амино, диизопропиламино, ди(н-бутил)амино, диизобутиламино, ди(трет-бутил)амино, метилэтиламино или метилизопропиламино, и более предпочтительно, диметиламино.

"Замещенным или незамещенным карбамоилом", представленным R4, является, предпочтительно, карбамоил, который может быть замещен алкилом, более предпочтительно, карбамоил, который может быть замещен С1-С6 алкилом, и более предпочтительно, карбамоил, метилкарбамоил или диметилкарбамоил.

Примеры алкилкарбонил в "замещенном или незамещенном (С1-С6 алкил)карбониле", представленном R4, включают прямой или разветвленный (С1-С6 алкил)карбонил, такой как метилкарбонил, этилкарбонил, н-пропилкарбонил, изопропилкарбонил, н-бутилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, н-

пентилкарбонил, изопентилкарбонил и гексилкарбонил.

Примеры "азотсодержащей насыщенной гетероциклической группы" в "замещенной или незамещенной 4-14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группе", представленной R4, включают морфолинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и подобные.

Примеры "замещенного или незамещенного C6-C14 ароматического углеводорода", представленного R4, включают C6-C14 ароматический углеводород, который может быть замещен метилом, таким как фенил, толуил, ксилил, нафтил, антраценил, фенантирил, флуоренил и тетрагидронафтил.

R4 предпочтительно является галогеном, гидроксидом, нитро, циано, амино, карбокси, (C2-C7 ацил)амино, (C2-C7 ацил)окси, замещенным или незамещенным C1-C8 алкилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкенилом, замещенным или незамещенным C1-C6 алкокси, замещенным или незамещенным C3-C7 циклоалкилом, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино, замещенным или незамещенным карбамоилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкинилом, замещенным или незамещенным (C1-C6 алкил)карбонилем, замещенной или незамещенной 4-14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой или замещенным или незамещенным C6-C14 ароматическим углеводородом, более предпочтительно, галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным C1-C8 алкилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкенилом, замещенным или незамещенным C1-C6 алкокси, замещенным или незамещенным C3-C7 циклоалкилом, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом, более предпочтительно, галогеном, нитро, циано, карбокси, C1-C6 алкилом, который может быть замещен галогеном, амино, гидроксидом, карбокси, карбамоилом, (C1-C6 алкил)карбамоилом, (C1-C6 алкил)карбониламино, C1-C6 алкокси, C3-C7 циклоалкилом, гидроксид(C3-C7 циклоалкилом) или (C1-C6 алкил)карбонилем, C2-C6 алкенилом, C1-C6 алкокси, который может быть замещен гидроксидом или моноциклическим 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, C3-C7 циклоалкилом, который может быть замещен гидроксидом, гидроксид(C1-C4 алкилом), (C1-C4 алкокси) (C1-C4 алкилом), гидроксид(C3-C7 циклоалкилом) или (C6-C14 ароматический углеводород)-замещенным карбамоилом, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино или карбамоилом, который может быть замещен C1-C6 алкилом, более предпочтительно, фтором, хлором, бромом, йодом, нитро, циано, карбокси, метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, трет-бутилом, дифторметилом, трифторметилом, фторэтилом, аминоэтилом, гидроксиметилом, гидроксидэтилом, гидроксидпропилом, гидроксиддиметилэтилом, гидроксидметилпропилом, гидроксидметилбутилом, гидроксидэтилбутилом, карбоксиметилом, карбамоилметилом, метилкарбамоилметилом, диметилкарбамоилметилом, ацетиламиноэтилом, метоксиэтилом, гидроксидциклопропилметилом, гидроксидциклопропилэтилом, гидроксидциклобутилметилом, метилкарбонилем, метоксиэтилом, изобутилом, метокси, гидроксидпропексидом, циклопропилом, гидроксидметилциклопропилом, метоксидметилциклопропилом, гидроксидциклопропилциклопропилом, фенилкарбамоилциклопропилом, бензилокси, диметиламино, карбамоилом, метилкарбамоилом или диметилкарбамоилом, более предпочтительно, фтором, хлором, бромом, нитро, циано, карбокси, метилом, этилом, н-пропилом, трет-бутилом, дифторметилом, гидроксидэтилом, гидроксидметилпропилом, гидроксидметилбутилом, гидроксидэтилбутилом, карбамоилметилом, метилкарбамоилметилом, диметилкарбамоилметилом, метоксиэтилом, гидроксидциклопропилметилом, гидроксидциклобутилметилом, метилкарбонилем, метокси, циклопропилом,

гидроксиметилциклопропил, диметиламино, карбамоилом, метилкарбамоилом или диметилкарбамоилом, более предпочтительно, фтором, хлором, бромом, циано, метилом, дифторметилом, гидроксиметилпропил, гидроксиметилбутилом, гидроксипропилом, метоксиэтилом, гидроксипропилом или циклопропил, и более предпочтительно, фтором, хлором, бромом, циано, метилом, дифторметилом, гидроксиметилпропил, гидроксипропилом или гидроксипропилом.

В соединении, представленном формулой (I) в соответствии с данным изобретением, n является целым числом от 0 до 5 и предпочтительно, целым числом от 0 до 3.

В качестве соединения в соответствии с данным изобретением предпочтительным является соединение, представленное формулой (I), или его соль, где кольцом А является моноциклическая, мостиковая циклическая или спироциклическая азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа,

кольцом В является моноциклический или бициклический ненасыщенный углеводород, или моноциклическая или бициклическая ненасыщенная гетероциклическая группа, которая может быть замещена оксо,

Х является О или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является замещенным или незамещенным амино, C1-C6 алкилом, галогеном, циано, оксо, гидрокси, карбамоилом, сульфо, C1-C6 алкокси или амино(C1-C6 алкилом),

R4 является галогеном, гидрокси, нитро, циано, амино, карбокси, (C2-C7 ацил)амино, (C2-C7 ацил)окси, замещенным или незамещенным C1-C8 алкилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкенилом, замещенным или незамещенным C1-C6 алкокси, замещенным или незамещенным C3-C7 циклоалкилом, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино, замещенным или незамещенным карбамоилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкинилом, замещенным или незамещенным (C1-C6 алкил)карбонил, замещенной или незамещенной 4-14-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой или замещенным или незамещенным C6-C14 ароматическим углеводородом,

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными,

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и

если n равно 2-5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

Более предпочтительным является соединение, представленное формулой (I) или его солью, где

кольцом А является а моноциклическая, мостиковая циклическая или спироциклическая 4-14-членная азотсодержащая насыщенная гетероциклическая группа, имеющая 1-3 атома азота, 0-1 атом серы и 0-2 атома кислорода в качестве гетероатомов,

кольцом В является моноциклический или бициклический 5-14-членный ненасыщенный углеводород или моноциклическая или бициклическая 5-14-членная ненасыщенная гетероциклическая группа, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0-4 атома азота, 0-2 атома серы и 0-3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода,

Х является О или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино, (C3-C7 циклоалкил)амино или

C1-C6 алкилом,

R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, замещенным или незамещенным C1-C8 алкилом, замещенным или незамещенным C2-C6 алкенилом, замещенным или незамещенным C1-C6 алкокси, замещенным или незамещенным C3-C7 циклоалкилом, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино или замещенным или незамещенным карбамоилом, где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным C1-C8 алкилом, замещенным C2-C6 алкенилом, замещенным C1-C6 алкокси, замещенным C3-C7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, C1-C6 алкокси, гидроксид, C1-C6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5-10-членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен C1-C6 алкилом или моноциклическим, 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, (C2-C7 ацил)окси, амино, который может быть замещен C1-C6 алкилом или C2-C7 ацилом, C3-C7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, или (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкил), где, если присутствуют два или более заместителя, заместители могут быть одинаковыми или разными,

l является целым числом от 0 до 2,

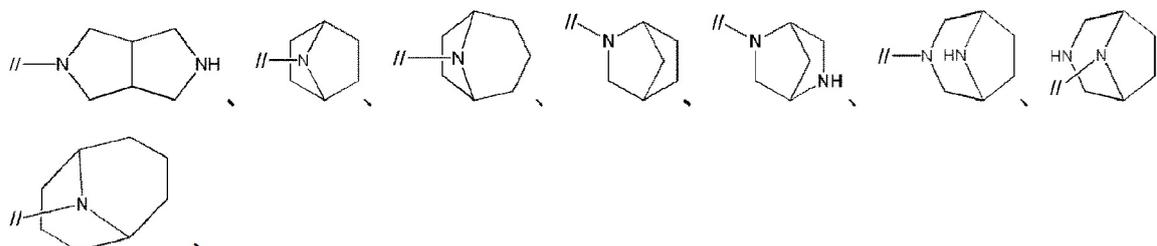
m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными, если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и если n равно 2-5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

Более предпочтительным является соединение, представленное формулой (I), или его соль, где

кольцом А является пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, diazepанил,



2,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанил, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканил или 9-окса-дiazаспиро[3.5]нонанил,

кольцом В является моноциклический или бициклический 5-14-членный ненасыщенный углеводород или моноциклическая или бициклическая 5-14-членная ненасыщенная гетероциклическая группа, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0-4 атома азота, 0-2 атома серы и 0-3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода,

X является O или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является галоген,

R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метил,

R4 является галоген, нитро, циано, карбокси, замещенный или незамещенный C1-C8 алкил, замещенный или незамещенный C2-C6 алкенил, замещенный или незамещенный C1-C6 алкокси, замещенный или незамещенный C3-C7 циклоалкил, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино или замещенный или незамещенный карбамоил,

где если, по меньшей мере, один R4 является замещенным C1-C8 алкилом, замещенным C2-C6 алкенилом, замещенным C1-C6 алкокси, замещенным C3-C7 циклоалкилом или замещенным карбамоилом, заместителем является галоген, карбокси, C1-C6 алкокси, гидроксид, C1-C6 алкил, который может быть замещен гидроксидом, моноциклический 5-10-членный ненасыщенный углеводород, карбамоил, который может быть замещен C1-C6 алкилом или моноциклическим 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, C2-C7 ацил, аминоксид, который может быть замещен C1-C6 алкилом или C2-C7 ацилом, C3-C7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом или (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкилом),

где, если присутствуют, два или более заместителя, заместители могут быть одинаковыми или разными,

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

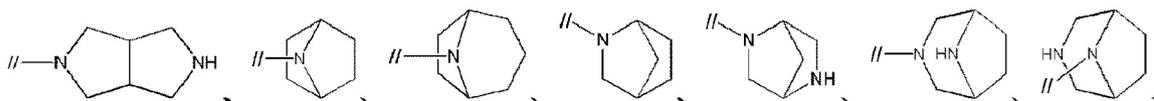
где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными,

если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и

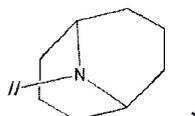
если n равно 2-5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

Более предпочтительным является соединение, представленное формулой (I), или его соль, где

кольцом А является пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил и diazepанил,



25



2,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанил, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканил или 9-окса-дiazаспиро[3.5]нонанил,

кольцом В является моноциклический или бициклический 5-14-членный ненасыщенный углеводород или моноциклический или бициклический 5-14-членная ненасыщенная гетероциклическая группа, которая может быть замещена оксо, которая имеет 0-4 атома азота, 0-2 атома серы и 0-3 атома кислорода в качестве гетероатомов, и которая имеет, по меньшей мере, один из азота, серы и кислорода,

X является O или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является галоген,

R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино,

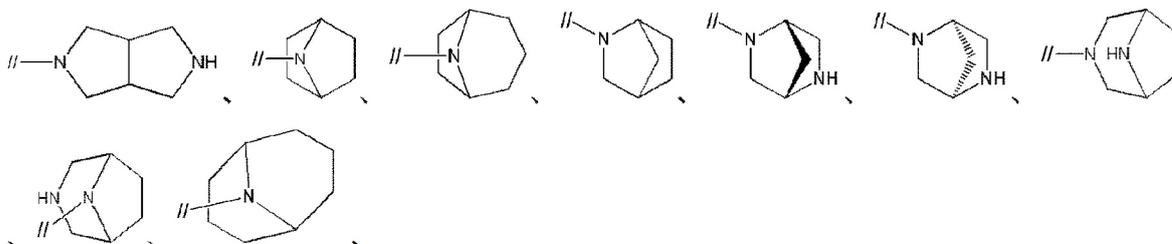
циклобутиламино или метил,

R4 является галоген, нитро, циано, карбокси, C1-C8 алкил, который может быть замещен галогеном, амино, гидроксидом, карбокси, карбамоил, (C1-C6 алкил)карбамоил, (C1-C6 алкил)карбониламино, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкил)карбонил, C3-C7 циклоалкил, гидроксид(C3-C7 циклоалкил) или (C1-C6 алкил)карбонилокси, C2-C6 алкенил, C1-C6 алкокси, который может быть замещен гидроксидом или моноциклическим 5-10-членным ненасыщенным углеводородом, C3-C7 циклоалкил, который может быть замещен гидроксидом, гидроксид(C1-C4 алкил), (C1-C4 алкокси)(C1-C4 алкил), гидроксид(C3-C7 циклоалкил) или (C6-C14 ароматический углеводород)-замещенный карбамоил, моно-

или ди(C1-C6 алкил)амино или карбамоил, который может быть замещен C1-C6 алкилом,
 l является целым числом от 0 до 2,
 m является целым числом от 0 до 2, и
 n является целым числом от 0 до 5,
 5 где если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными,
 если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и
 если n равно 2-5, от двух до пяти R4 могут быть одинаковыми или разными.

Более предпочтительным является соединение, представленное формулой (I), или его соль, где

10 кольцом А является пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил,



2,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил,
 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанил,
 3,8-дiazаспиро[4.5]деканил или 9-окса-дiazаспиро[3.5]нонанил,

20 кольцом В является фенил, нафтил, пиридил, пиразолопиридил,
 пиразолопиримидинил, индолил, индолинил, 2-оксоиндолинил, индазол, индазол,
 бензоимидазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензотриазол, имидазопиридинил,
 хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, фталазинил, 2-оксо-2,3-
 25 дигидробензо[d]оксазол, 1,3-дигидроизобензофуранил, дигидробензооксазинил,
 бензодиоксол, дигидробензодиоксинил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол, и

X является O или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является фтор, и он присутствует в положении орто относительно R1 в фениле,

30 R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино,
 циклобутиламино или метил (где, если присутствуют, два или более R3, R3 могут быть
 одинаковыми или разными),

R4 является фтор, хлор, бром, йод, нитро, циано, карбокси, метил, этил, н-пропил,
 изопропил, трет-бутил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, аминоэтил,

35 гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил, гидроксидиметилэтил,
 гидроксиметилпропил, гидроксиметилбутил, гидроксиэтилбутил, карбоксиметил,
 карбамоилметил, метилкарбамоилметил, диметилкарбамоилметил, ацетиламиноэтил,
 метоксиэтил, гидроксициклопропилметил, гидроксициклопропилэтил,
 гидроксициклобутилметил, метилкарбонилоксиэтил, изобутенил, метокси,
 40 гидроксипропокс, циклопропил, гидроксиметилциклопропил,
 метоксиметилциклопропил, гидроксициклопропилциклопропил,
 фенилкарбамоилциклопропил, бензилокси, диметиламино, карбамоил, метилкарбамоил
 или диметилкарбамоил,

l является целым числом от 0 до 2,

45 m является целым числом от 0 до 2, и

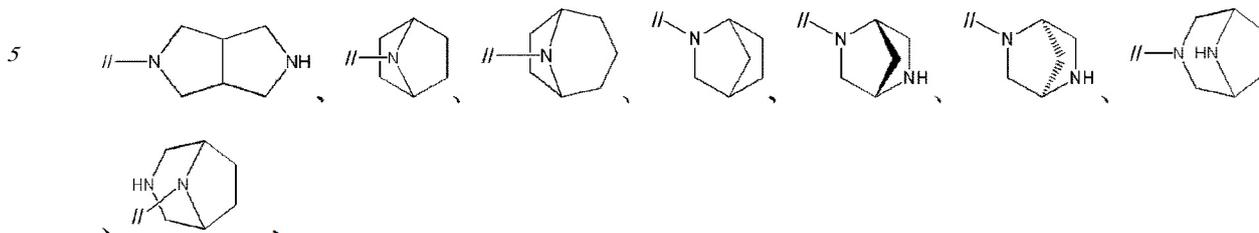
n является целым числом от 0 до 3,

где, если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и

если n равно 2-3, от двух до трех R4 могут быть одинаковыми или разными.

Более предпочтительным является соединение, представленное формулой (I), или его соль, где

кольцом А является пирролидинил, пиперидинил, азепанил, diaзепанил,



2,7-диазааспиرو[3.4]октанил, 3,7-диазааспиرو[3.4]октанил, 2,7-диазааспиро[3.5]нонанил, 2,8-диазааспиро[3.5]нонанил или 9-окса-диазааспиро[3.5]нонанил,

кольцом В является фенил, нафтил, пиридил, пиразолопиридил, индолил, индолинил, индазолил, бензоимидазолил, бензоизоксазолил, бензотриазолил, хинолинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, дигидробензооксазинил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазолил,

Х является О или S,

R1 является циано,

R2 является фтор, и он присутствует в положении орто относительно R1 в фениле,

R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метил (где, если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными),

R4 является фтор, хлор, бром, нитро, циано, карбокси, метил, этил, н-пропил, трет-бутил, дифторметил, гидроксиэтил, гидроксиметилпропил, гидроксиметилбутил, гидроксиэтилбутил, карбамоилметил, метилкарбамоилметил, диметилкарбамоилметил, метоксиэтил, гидроксициклопропилметил, гидроксициклобутилметил, метилкарбонилоксиэтил, метокси, циклопропил, гидроксиметилциклопропил, диметиламино, карбамоил, метилкарбамоил или диметилкарбамоил,

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

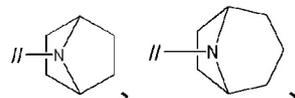
n является целым числом от 0 до 3,

где если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и

если n равно 2-3, от двух до трех R4 могут быть одинаковыми или разными.

Более предпочтительным является соединение, представленное формулой (I), или его соль, где

кольцом А является пирролидинил,



или 2,8-диазааспиро[3.5]нонанил,

кольцом В является фенил, индолил, индазолил, бензоизоксазолил или бензотриазолил,

Х является О,

R1 является циано,

R2 является фтор, и он присутствует в положении орто относительно R1 в фениле,

R3 является амино или метил (где, если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными),

R4 является фтор, хлор, бром, циано, метил, дифторметил, гидроксиметилпропил, гидроксиметилбутил, гидроксиэтилбутил, метоксиэтил, гидроксициклобутилметил или

циклопропил,

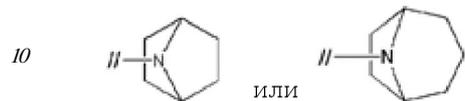
l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 3,

5 где если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и если n равно 2-3, от двух до трех R4 могут быть одинаковыми или разными.

Более предпочтительным является соединение, представленное формулой (I), или его соль, где кольцом А является пирролидинил,



кольцом В является фенил, индолил, индазол, бензоизоксазол или бензотриазол,

X является O,

15 R1 является циано,

R2 является фтор, и присутствует в положении орто относительно R1 в фениле,

R3 является амино (где, если присутствуют два или более R3, R3s могут быть одинаковыми или разными),

R4 является фтор, хлор, бром, циано, метил, дифторметил, гидроксиметилпропил, 20 гидроксиэтилбутил или гидроксициклобутилметил,

l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 3,

25 где если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными, и если n равно 2-3, от двух до трех R4 могут быть одинаковыми или разными.

Конкретные примеры соединений в соответствии с данным изобретением включают, но не ограничены ими, соединения, полученные в примерах ниже.

Далее представлены примеры предпочтительных соединений в соответствии с данным изобретением:

30 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил;

4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил;

35 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил;

(S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

40 5'-(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

5'-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрил-изомер-B;

5'-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-B;

45 5'-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-B;

5'-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-

(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-B;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

(S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензо[d]изоксазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X;

5-(5-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил-изомер-X;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил;

5-(5-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил-изомер-X;

5-(5-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X;

5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил.

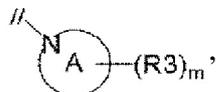
Далее описаны способы получения соединений в соответствии с данным изобретением.

Соединение (I) в соответствии с данным изобретением может быть получено,

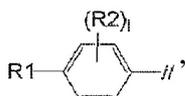
например, способами получения, представленными ниже, или способами, описанными в примерах. Однако способы получения соединения (I) в соответствии с данным изобретением не ограничены этими примерами реакций.

На стадиях 1-5, в формулах, L1, L2 и L3 каждый отдельно является уходящей группой, NH₂ или OH,

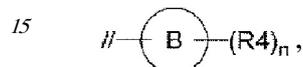
W является гидроксигруппы, C1-С6 алкокси, или



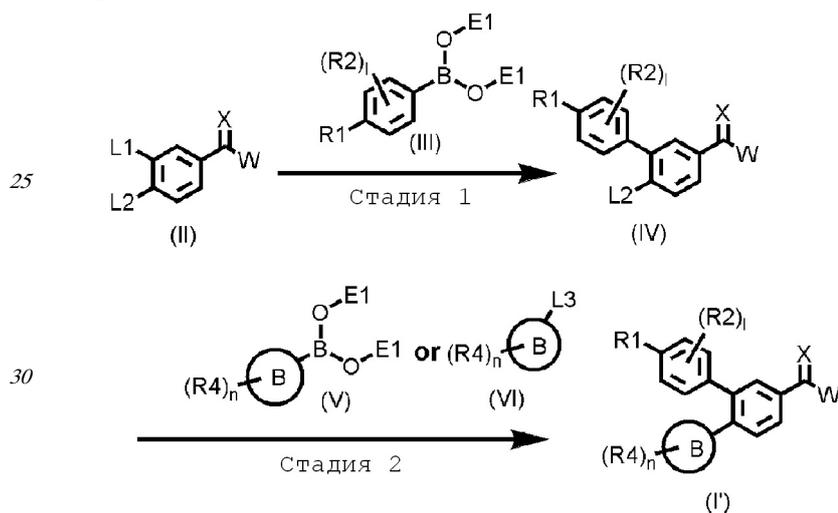
Q1 является L1 или



Q2 является L2 или



и E1 является водород или замещенный или незамещенный C1-С6 алкил, где если E1 является замещенным или незамещенным C1-С6 алкилом, E1, вместе с BOO, может образовывать кольцо X. Кольцо A, кольцо B, R1, R2, R3, R4, l, m и n такие, как определены выше.



Стадия 1: Реакция Сузуки

На этой стадии представлен способ получения соединения, представленного формулой (IV), реакцией Сузуки с применением соединения, представленного формулой (II).

Эту стадию проводят согласно общеизвестному способу (например, способу, описанному в Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457, 1995). Защита заместителя, удаление или превращение защитной группы и превращение уходящих групп L1, L2 и L3 проводят подходящим образом.

Примеры уходящих групп, представленных L1, L2 и L3, включают галоген, такой как хлор, бром и йод; органические сульфонилгруппы, такие как трифторметилсульфонилгруппы и п-толилсульфонилгруппы; и подобные.

Количество применяемой ароматической бороновой кислоты или сложного эфира ароматической бороновой кислоты (III) может быть от 0,5 до 10 молей и, предпочтительно, от 0,8 до 3 молей на моль соединения, представленного формулой (II).

Примеры катализаторов на основе переходных металлов включают палладиевые

катализаторы, такие как ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид бис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); никелевые катализаторы, такие как хлорид никеля; и подобные.

5 При необходимости может быть добавлен лиганд. Примеры лигандов включают трифенилфосфин, трициклогексилфосфин, (дифенилфосфино)ферроцен, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, Silica-SMAP, и подобные. Количество катализатора на основе переходного металла варьируется в зависимости от типа катализатора. Количество катализатора на основе переходного металла обычно
10 составляет от 0,0001 до 1 моля и, предпочтительно, от 0,001 до 0,5 молей на моль соединения, представленного формулой (II). Количество лиганда обычно составляет от 0,0001 до 4 молей и, предпочтительно, от 0,01 до 2 молей на моль соединения, представленного формулой (II).

Примеры оснований включают органические амины, такие как триэтиламин; соли
15 щелочных металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, фосфат натрия, трикалийфосфат, гидроксид натрия и гидроксид калия; алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия и трет-бутоксид калия; и подобные. Количество основания обычно составляет от 0,1 до 10 молей и, предпочтительно, от 1 до 5 молей на моль соединения, представленного
20 формулой (II).

Растворитель не ограничен, пока он не оказывает негативного действия на реакцию. Примеры включают толуол, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, этанол, N,N-диметилформаид, воду, смешанные растворители, и подобные. Время реакции составляет от 0,1 до 7 дней и, предпочтительно, от 0,5 до 24 часов.
25 Температура реакции составляет от 0°C до температуры кипения растворителя и, предпочтительно, от 20°C до 160°C.

Полученное соединение, представленное формулой (IV), может быть обработано на следующей стадии после или без выделения и очистки известными методами выделения и очистки, такими как концентрация, вакуумная концентрация,
30 кристаллизация, экстракция растворителя, повторное осаждение и хроматография.

Также возможно сначала проводить реакцию для превращения L2 в $\text{B} \text{---} (\text{R}4)_n$ взаимодействием соединения, представленного формулой (V) или (VI) с соединением, представленным формулой (II), как на стадии 2, описанной ниже.

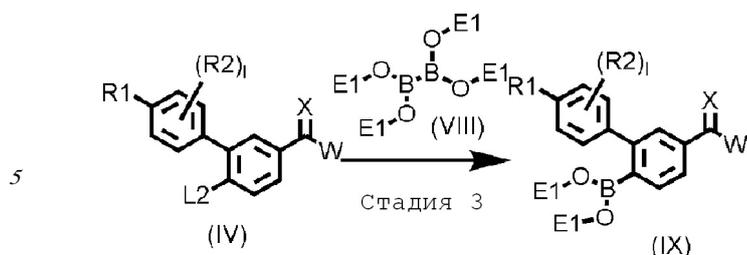
35 Стадия 2: реакция Сузуки

На этой стадии представлен способ получения соединения, представленного формулой (I) реакцией Сузуки с применением соединения, представленного формулой (IV).

Эта стадия может проводиться как стадия 1. Если L2 (если сначала проводят реакцию превращения L2 в $\text{B} \text{---} (\text{R}4)_n$, тогда L1) является производным бороновой кислоты или
40 сложного эфира бороновой кислоты, соединение (VI) применяют для реакции.

L3 в (VI) является таким же, как L1 и L2 на стадии 1, и количество (VI) обычно составляет от 1 до 10 молей и, предпочтительно, от 1 до 5 молей на моль соединения, представленного формулой (IV).

45



Стадия 3: реакция эстерификации бороновой кислоты

На этой стадии представлен способ получения соединения, представленного формулой (IX), в котором L2 превращают в сложный эфир бороновой кислоты реакцией эстерификации бороновой кислоты с применением соединения, представленного формулой (IV) и соединения диборана (VIII) в присутствии катализатора на основе переходного металла и основания, необязательно с применением лиганда.

Количество соединения диборана (VIII) составляет от 1 до 10 молей и, предпочтительно, от 1 до 5 молей на моль соединения, представленного формулой (IV).

Катализатор на основе переходного металла может быть таким же, как на стадии 1.

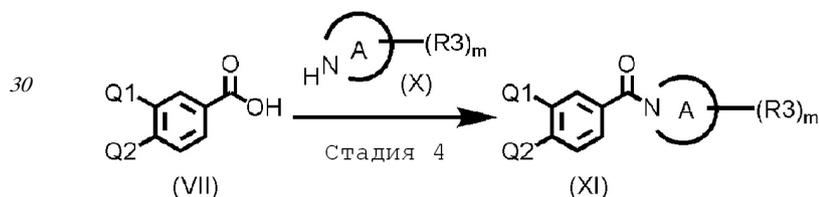
В качестве основания может применяться ацетат калия, ацетат натрия и подобные, в дополнение к тем, которые указаны на стадии 1.

Лиганд может быть таким же, как на стадии 1, предпочтителен Silica-SMAP.

Растворитель может быть такой же, как на стадии 1.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 200°C и, предпочтительно, от 50 до 160°C. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 дней, предпочтительно, от 5 минут до 10 часов.

25 Перед проведением стадии 3 возможно сначала ввести $\text{B}(\text{R4})_n$ в соединение, представленное формулой (II); затем реакция эстерификации бороновой кислоты относительно L1 может быть проведена как на стадии 3.



Стадия 4: реакция амидирования

35 На этой стадии представлен способ получения соединения, представленного формулой (XI), через реакцию амидирования с применением соединения карбоновой кислоты, представленного формулой (VII), соединения амина, представленного формулой (X) и конденсирующего агента.

Количество соединения амина (X) составляет от 0,5 до 10 молей и, предпочтительно, от 0,8 до 5 молей на моль соединения, представленного формулой (VII).

45 Примеры конденсирующих агентов включают соли бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфония, хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния, сочетание 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и 1-гидроксибензотриазола, фторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилгексаурония, и подобные. Количество обычно составляет от 1 до 100 молей и, предпочтительно, от 1 до 5 молей на моль соединения, представленного формулой (VII).

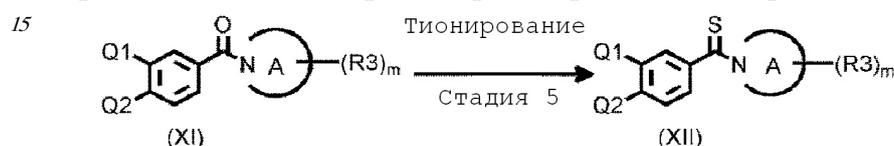
Основание обычно добавляют во время указанной выше реакции. Примеры оснований включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и

пиридин; и неорганические основания, такие как карбонат калия. Количество обычно составляет от 1 до 100 молей, предпочтительно, от 1 до 10 молей на моль соединения, представленного формулой (VII).

5 Растворитель особенно не ограничен, и может применяться растворитель, который не оказывает негативного действия на реакцию. Примеры растворителя включают толуол, хлороформ, тетрагидрофуран, N,N-диметилформаид, диметилацетаид, N-метилпирролидин-2-он, их смеси, и подобные.

Температура реакции обычно составляет от -78 до 200°C и, предпочтительно, от 0 до 50°C. Время реакции обычно составляет от 5 до 3 дней, предпочтительно, от 5 минут до 10 часов.

Полученное соединение, представленное формулой (XI), может быть обработано на следующей стадии после или без выделения или очистки известными способами выделения и очистки, такими как концентрация, вакуумная концентрация, кристаллизация, экстракция растворителя, повторное осаждение и хроматография.



Стадия 5: реакция тионирования

20 На этой стадии представлен способ получения соединения тиамида, представленного формулой (XII), реакцией в которой применяют соединение, представленное формулой (XI), и тионирующий агент.

Примеры тионирующих реагентов включают реагент Лавессона и подобные. Количество этого реагента может составлять от 1 до 10 молей и, предпочтительно, от 1 до 5 молей на моль соединения, представленного формулой (XI).

Растворитель может быть такой же, как на стадии 1.

Температура реакции обычно составляет от 0 до 200°C и, предпочтительно, от 0 до 100°C. Время реакции обычно составляет от 5 минут до 3 дней и, предпочтительно, от 5 минут до 10 часов.

30 Полученное соединение, представленное формулой (XII), может быть обработано на следующей стадии после или без выделения или очистки известными способами выделения и очистки, такими как концентрация, вакуумная концентрация, кристаллизация, экстракция растворителя, повторное осаждение и хроматография.

35 Превращение заместителей W и X и уходящих групп L1, L2 и L3, может быть проведено подходящим образом.

На любой из стадий 1-5, может подходящим образом проводиться защита заместителя и удаление или превращение защитной группы. Например, для функциональных групп, таких как амина, имино, гидроксид, карбокси, карбонильные и амидные группы, а также функциональных групп, имеющих активный протон, таких как индол, могут применяться защитные реагенты, или защитные группы могут быть введены в такие функциональные группы обычными способами; затем защитная группа может быть удалена на подходящей стадии в каждом способе получения.

45 Защитная группа аминогруппы или защитная группа иминогруппы особенно не ограничены, пока они обладают защитным действием. Примеры таких защитных групп включают аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил, бензгидрид, тритил и кумил; низшие алканоильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, бутурил, пивалоил, трифторацетил и трихлорацетил; бензоил; арилалканоильные группы, такие как

фенилацетил и феноксиацетил; низшие алкоксикарбонильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропилкарбонил и трет-бутоксикарбонил; аралкилоксикарбонильные группы, такие как п-нитробензилоксикарбонил и фенэтилоксикарбонил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; низшие алкилсульфонильные группы, такие как метилсульфонил, этилсульфонил и трет-бутилсульфонил; низшие алкилсульфинильные группы, такие как трет-бутилсульфинил; арилсульфонильные группы, такие как бензолсульфонил и толуолсульфонил; и имидогруппы, такие как фталимидо. В частности, трифторацетил, ацетил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, триметилсилилэтоксиметил, кумил и подобные предпочтительны.

Защитная группа гидроксигруппы особенно не ограничена, пока она обладает защитным действием. Примеры таких защитных групп включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; низшие алкоксиметильные группы, такие как метоксиметил и 2-метоксиэтоксиметил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,3-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил и тритил; и ацильные группы, такие как формил, ацетил и трифторацетил. В частности, метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил и ацетил предпочтительны.

Защитная группа карбоксигруппы особенно не ограничена, пока она обладает защитным действием. Примеры таких защитных групп включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие галоалкильные группы, такие как 2,2,2-трихлорэтил; низшие алкенильные группы, такие как аллил; триметилсилилэтоксиметил; и аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, п-нитробензил, бензгидрил и тритил. В частности, метил, этил, трет-бутил, аллил, бензил, п-метоксибензил, триметилсилилэтоксиметил, и подобные предпочтительны.

Защитная группа карбонильной группы особенно не ограничена, пока она обладает защитным действием. Примеры таких защитных групп включают этиленкеталь, триметиленкеталь, диметилкеталь, этиленацеталь, триметиленацеталь, диметилацеталь и подобные кетали и ацетали.

Защитная группа амидной группы или защитной группы функциональной группы, имеющей активный протон, такой как индол, особенно не ограничена, пока она обладает защитным действием. Примеры таких защитных групп включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; низшие алкоксиметильные группы, такие как метоксиметил и 2-метоксиэтоксиметил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,3-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил и тритил; и ацильные группы, такие как формил, ацетил и трифторацетил. В частности, метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил и ацетил предпочтительны.

Способ удаления таких защитных групп может варьироваться в зависимости от типа защитной группы, стабильности целевого соединения (I) и т.д. Например, могут применяться следующие способы: сольволиз с применением кислоты или основания способом, описанным в публикации (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, T.W. Green, John Wiley & Sons (1999)) или подобным способом, например, способом,

включающим взаимодействие с 0,01 моля или большим избытком кислоты, предпочтительно трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты или хлористоводородной кислоты, или от эквимолярного до большого избытка основания, предпочтительно, гидроксида калия или гидроксида кальция; химическое восстановление с применением металлгидридного комплекса и т.д.; или каталитическое восстановление с применением палладий-углеродного катализатора, катализатора на основе никеля Ренея и т.д.

Соединение в соответствии с данным изобретением может быть легко выделено и очищено обычными методами выделения и очистки. Примеры таких методов включают экстракцию растворителя, перекристаллизацию, препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой, хроматографию на колонке, препаративную тонкослойную хроматографию и подобные.

Если соединение в соответствии с данным изобретением имеет изомеры, такие как оптические изомеры, стереоизомеры, ротамеры и таутомеры, любые изомеры и их смеси включены в объем соединения в соответствии с данным изобретением, если не указано иначе. Например, если соединение в соответствии с данным изобретением имеет оптические изомеры, оптический изомер, выделенный из рацемической смеси, также включен в объем соединения в соответствии с данным изобретением, если не указано иначе. Каждый такой изомер может быть получен в виде отдельного соединения известными методами синтеза и разделения (например, концентрацией, экстрагированием растворителя и хроматографией на колонке, перекристаллизацией).

Как указано выше, если не указано иначе, соединение в соответствии с данным изобретением включает все энантиомеры и их смеси. Соединение в соответствии с данным изобретением может быть смесью R и S энантиомеров. Такой смесью может быть смесь, содержащая 90% или более, 95% или более или 99% или более R энантиомера; смесь, содержащая 90% или более, 95% или более или 99% или более S энантиомера; или подобная.

Способы хирального разделения включают, например: диастереомерный способ, заставляющий хиральный разделяющий агент действовать на соединение в соответствии с данным изобретением с получением соли и отделением одного из энантиомеров с помощью разницы в растворимости и т.д. полученной соли; способ избирательной кристаллизации путем добавления одного из энантиомеров в сверхнасыщенный раствор рацемата в качестве затравки для кристаллизации; и хроматографию на колонке, такую как ВЭЖХ с применением хиральной колонки. Хиральный разделяющий агент, который может применяться в диастереомерном способе, может быть подходящим образом выбран из, например, кислотных разделяющих агентов, таких как винная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, миндальная кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и их производные; и основных разделяющих агентов, таких как бруцин, стрихнин, хинин и подобные алкалоиды, производные аминокислоты, цинхонидин и α -метилбензиламин. Один из энантиомеров соединения в соответствии с данным изобретением отдельно может быть получен не только через получение соединения в соответствии с данным изобретением в виде смеси энантиомеров с последующим хиральным разделением, описанным выше, но также получением одного энантиомера соединения в соответствии с данным изобретением через хиральное разделение, описанное выше или другими способами с последующим применением его в качестве синтетического исходного сырья соединения в соответствии с данным изобретением. Кроме того, способы получения одного из энантиомеров соединения в соответствии с данным изобретением или его сырья включают способ селективного получения одного

из энантиомеров корректировкой условий реакции для катализатора или подобных на стадии реакции создания асимметричного атома углерода.

Соединение в соответствии с данным изобретением или его соль могут быть в виде кристаллов. Отдельные кристаллы и полиморфные кристаллические смеси включены
5 в объем соединения в соответствии с данным изобретением или его соли. Такие кристаллы могут быть получены кристаллизацией способом кристаллизации, известным *per se* в данной области техники. Соединение в соответствии с данным изобретением или его соль могут быть сольватом (например, гидратом) или не сольватом. Любые такие формы включены в объем соединения в соответствии с данным изобретением
10 или его соли. Соединения, помеченные как изотоп (например, 3H, 14C, 35S и 125I), также включены в объем соединения в соответствии с данным изобретением или его соли.

Соли соединений в соответствии с данным изобретением или их производные являются обычными солями, применяемыми в области органической химии. Примеры таких солей включают основно-аддитивные соли карбоксигруппы, если соединение имеет
15 карбоксигруппу, и кислотно-аддитивные соли amino или основной гетероциклической группы, если соединение имеет amino или основную гетероциклическую группу.

Примеры основно-аддитивных солей включают соли щелочного металла, такие как натриевые соли и калиевые соли; соли щелочноземельного металла, такие как кальциевые соли и магниевые соли; аммониевые соли; и соли органического амина,
20 такие как триметиламиновые соли, триэтиламиновые соли, дициклогексиламиновые соли, этаноламиновые соли, диэтанолламиновые соли, триэтанолламиновые соли, прокаинового соли и N,N'-дибензилэтилендиаминовые соли.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли неорганической кислоты, такие как гидрохлорид, сульфат, нитрат, фосфат и перхлорат; соли органической
25 кислоты, такие как ацетат, формиат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, аскорбат и трифторацетат; и сульфонаты, такие как метансульфонат, изетионат, бензолсульфонат и п-толуолсульфонат.

Благодаря превосходному LSD1 ингибирующему действию соединения в соответствии с данным изобретением или их соли применяют в качестве фармацевтического препарата
30 для профилактики и лечения LSD1-связанных заболеваний.

Примеры "LSD1-связанных заболеваний" включают заболевания, наступление которых может быть снижено, и симптомы которых могут быть ослаблены, облегчены и/или полностью вылечены исключением, подавлением и/или ингибированием функции LSD1. Примеры таких заболеваний включают, но не ограничены ими, злокачественные
35 опухоли и т.д. Тип злокачественной опухоли, лечимой соединением или солью в соответствии с данным изобретением, особенно не ограничен. Примеры таких злокачественных опухолей включают раки головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак желчного пузыря, холангиосаркома, рак желчевыводящих путей, рак поджелудочной железы, рак легких,
40 рак груди, рак яичников, рак шейки матки, рак эндометрия, рак почек, рак мочевого пузыря, рак простаты, рак яичек, остеосаркому, саркому мягких тканей, лейкоз, миелодиспластический синдром, хроническое миелопролиферативное заболевание, злокачественную лимфому, множественную миелому, рак кожи, рак мозга, мезотелиому и подобные. Предпочтительные примеры включают раки легких (например,
45 немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких), лейкоз и миелодиспластические синдромы.

Если соединение в соответствии с данным изобретением или его соль применяют в виде фармацевтического препарата, может быть добавлен фармацевтический носитель,

при необходимости, с получением подходящей лекарственной формы для целей профилактики и лечения. Примеры лекарственной формы включают пероральные препараты, инъекции, суппозитории, мази, пластыри и подобные. Из них предпочтительны пероральные препараты. Такие лекарственные формы могут быть
5 получены способами, известными специалистам в данной области техники.

В качестве фармацевтического носителя, разные обычные органические или неорганические носители, применяемые в качестве материалов для препаратов, могут быть смешаны в виде эксципиента, связующего агента, разрыхлителя, смазывающего агента или красителя в твердых препаратах; или в виде растворителя,
10 солюбилизующего агента, суспендирующего агента, изотонизирующего агента, буфера или смягчающего агента в жидких препаратах. Более того, также могут применяться добавки к фармацевтическим препаратам, такие как антисептики, антиоксиданты, красители, подсластители и стабилизаторы, при необходимости.

Пероральные твердые препараты готовят следующим образом. После того, как эксципиент добавляют, необязательно с эксципиентом, связующим агентом,
15 разрыхлителем, смазывающим агентом, красителем, исправляющим вкус или вкусовым агентом и т.д., к соединению в соответствии с данным изобретением, полученную смесь формируют в таблетки, таблетки в оболочке, гранулы, порошки, капсулы или подобные, обычными способами.

Примеры эксципиентов включают лактозу, сахарозу, D-маннит, глюкозу, крахмал, карбонат кальция, каолин, микрокристаллическую целлюлозу и ангидрид кремниевой кислоты. Примеры связующих агентов включают воду, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, простой сироп, жидкую глюкозу, жидкий α -крахмал, жидкий желатин, D-маннит, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропиловый крахмал,
25 метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, шеллак, фосфат кальция, поливинилпирролидон и подобные. Примеры разрыхляющих агентов включают сухой крахмал, альгинат натрия, порошковый агар, гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, лаурилсульфат натрия, моноглицерид стеариновой кислоты, лактозу и подобные. Примеры смазывающих агентов включают очищенный тальк, натриевую соль стеариновой кислоты, стеарат магния, буру, полиэтиленгликоль и подобные. Примеры красителей включают оксид титана, оксид железа и подобные. Примеры исправляющего вкус или вкусового агентов включают сахарозу, померанцевую корку, лимонную кислоту, винную кислоту и подобные.

Если получают жидкий препарат для перорального введения, исправляющий вкус агент, буфер, стабилизатор, вкусовой агент и подобные могут быть добавлены к
35 соединению в соответствии с данным изобретением; и полученная смесь может быть составлена в пероральный жидкий препарат, сироп, эликсир и т.д. обычным способом.

В этом случае могут применяться те же исправляющие вкус или вкусовые агенты, которые указаны выше. Примеры буфера включают цитрат натрия и подобные, и
40 примеры стабилизатора включают трагакант, аравийскую камедь, желатин и подобные. При необходимости эти препараты для перорального введения могут быть покрыты способами, известными в данной области техники, энтеросолюбильным покрытием или другим покрытием для целей, например, устойчивости эффектов. Примеры таких покрытий включают гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу,
45 гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, полиоксиэтиленгликоль и Tween 80 (зарегистрированная торговая марка).

При приготовлении инъекции, рН корректор, стабилизатор, изотонирующий агент, местный анестетик и подобные могут быть добавлены, при необходимости, к соединению

в соответствии с данным изобретением; и полученная смесь может быть составлена в подкожные, внутримышечные и внутривенные инъекции обычным способом.

Примеры применяемых рН корректоров и буферов включают цитрат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия и подобные. Примеры применяемых стабилизаторов включают пиросульфит натрия, ЭДТК, тиогликолевую кислоту и тиомолочную кислоту. Примеры применяемых местных анестетиков включают гидрохлорид прокаина гидрохлорид лидокаина и подобные. Примеры применяемых изотонизирующих агентов включают хлорид натрия, глюкозу, D-маннит, глицерин и подобные.

Количество соединения в соответствии с данным изобретением, добавляемое в каждую из таких лекарственных форм, зависит от состояния пациента, которому вводят соединение, лекарственной формы и т.д. В общем, для перорального агента, инъекции и суппозитория, количество соединения в соответствии с данным изобретением предпочтительно составляет от 0,05 до 1000 мг, от 0,01 до 500 мг и от 1 до 1000 мг, соответственно, на лекарственную форму.

Суточная доза лекарства в такой лекарственной форме зависит от состояния, массы тела, возраста, пола и т.д. пациента и не может быть обобщено. Например, суточная доза соединения в соответствии с данным изобретением для взрослого человека (масса тела: 50 кг) может составлять обычно от 0,05 до 5000 мг и, предпочтительно, от 0,1 до 1000 мг; и, предпочтительно, вводится одной дозой или двумя или тремя разделенными дозами в сутки.

Примеры

Данное изобретение описано ниже более подробно со ссылкой на примеры. Однако объем данного изобретения не ограничен этими примерами. Данное изобретение полностью описано ниже в примерах; однако понятно, что возможны различные изменения и модификации специалистом в данной области техники. Поэтому такие изменения и модификации включены в объем данного изобретения в той степени, в которой они не выходят за рамки объема изобретения.

Различные реагенты, применяемые в примерах, получают от коммерческих поставщиков, если не указано иначе. Для хроматографии на колонке с силикагелем применяют колонку, наполненную двуокись кремния, SNAP-Ultra (зарегистрированная торговая марка) производства Biotage. Альтернативно, для основной хроматографии на колонке с силикагелем применяют заполненную колонку KP-NH (зарегистрированная торговая марка) производства Biotage. ЯМР спектр измеряют с применением AL400 (400 МГц; производства JEOL), Mercury 400 (400 МГц; производства Agilent Technologies, Inc.) или 500-МГц Bruker Avance III HD NMR Spectrometer (500 МГц; Bruker). Если дейтерированный растворитель содержит тетраметилсилан, тетраметилсилан применяют в качестве внутреннего стандарта. В других случаях, ЯМР растворитель применяют в качестве внутреннего стандарта. Все значения δ даны в ч./млн. Микроволновую реакцию проводят с применением Initiator производства Biotage.

ЖХМС спектр измеряют с применением Acquity SQD (квадрупольного) производства Waters Corporation в следующих условиях.

Колонка: Acquity UPLC (зарегистрированная торговая марка) VEN C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм (производства Waters Corporation)

МС определение: ИЭР положительная

УФ определение: 254 и 280 нм

Скорость потока колонки: 0,5 мл/мин

Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)

Объем впрыска: 1 мкл

Градиент (таблица 1)

Время (мин)	Вода	Ацетонитрил
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	СТОП	

Очистку препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой проводят в следующих условиях с применением препаративной системы разделения, доступной от Gilson, Inc.

Колонка: Xselect CSH Prep C18 5 мкм OBD (19×50 мм)+(19×100 мм), производства Waters Corporation

УФ определение: 254 нм

Скорость потока колонки: 18 мл/мин

Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)

Объем впрыска: 0,1-0,5 мл

Символами обозначены следующие термины:

с: синглет

д: дублет

т: триплет

кв: квартет

дд: двойной дублет

дт: двойной триплет

тд: тройной дублет

тт: тройной триплет

ддд: двойной двойной дублет

ддт: двойной двойной триплет

дтд: двойной тройной дублет

тдд: тройной двойной дублет

м: мультиплет

уш: уширенный

уш.с: уширенный синглет

ТГФ: тетрагидрофуран

ДМФ: N,N-диметилформамид

ДМЭ: 1,2-Диметоксиэтан

ДМСО: Диметилсульфоксид

ГАТУ: фторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилгексаурония

ТЭА: Триэтиламин

WSC HCl: Гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида

t-BuOH: третичный бутанол

ДМАП: N,N-диметиламинопиридин

Pd(PPh₃)₄: тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)

Pd(dba)₂: бис(дибензилиденацетон)палладий(0)

PCy₃: трициклогексилфосфин

ТФК: Трифторуксусная кислота

Pd(OAc)₂: ацетат палладия

КОAc: ацетат калия

PdCl₂(dppf): дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$: комплекс дихлорметана с дихлоридом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)

ДМЭАД: ди-2-метоксиэтилазодикарбоксилат

PPh_3 : трифенилфосфин

ДМА: Диметилацетамид

MeMgBr : бромид метилмагния

EtMgBr : бромид этилмагния

МТБЭ: метил-трет-бутиловый эфир

ДХМ: дихлорметан

Woc_2O : ди-трет-бутилдикарбонат

NBS: N-бромсукцинимид

X-phos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

MeOH: метанол

EtOH: этанол

ИПЭ: диизопропиловый эфир

ФТБА: фторид тетрабутиламмония

[0252]

Пример 1: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

Стадия 1

3-Бром-4-хлорбензойную кислоту (19 г) растворяют в ДМФ (160 мл). При 25°C туда добавляют ДМАП (20 г) и WSC HCl (31 г), затем добавляют t-BuOH (38 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-3-бром-4-хлорбензоата.

Стадия 2

Трет-бутил-3-бром-4-хлорбензоат (1,3 г), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (8,7 мл). При комнатной температуре туда добавляют (4-цианофенил)бороновую кислоту (768 мг), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (151 мг) и 2 М Na_2CO_3 водный раствор (5,4 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Реакционный раствор затем концентрируют в вакууме, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоата.

Стадия 3

Трет-бутил-4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоат (1,1 г), полученный на стадии 2 выше, растворяют в 1,4-диоксане (17 мл). При комнатной температуре туда добавляют п-толилбороновую кислоту (932 мг), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (157 мг), трикалийфосфат (1,5 г) и раствор 1 М PCu_3 в ТГФ (0,57 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 30 минут. После добавления хлороформа нерастворимое вещество отфильтровывают и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТФК (2 мл). Растворитель отгоняют. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют с получением 3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензойной кислоты.

Стадия 4

3-(4-Цианофенил)-4-(п-толил)бензойную кислоту (10 мг), полученную на стадии 3 выше, трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамат (6 мг) и ГАТУ (24 мг) растворяют в ТГФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,013 мл), затем перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрируют в вакууме, и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 5

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 2: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карботиоил]-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

4-[5-[(3S)-3-Аминопирролидин-1-карбонил]-2-(п-толил)фенил]бензонитрил (6 мг), полученный в Примере 1 (стадия 5), растворяют в ТГФ (0,8 мл). При комнатной температуре туда добавляют Реагент Лавессона (3,8 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Туда добавляют хлороформ, и смесь разделяют бикарбонатом натрия и водой. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 3: Синтез 4-[5-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

3-(4-Цианофенил)-4-(п-толил)бензойную кислоту, (20 мг) полученную в примере 1 (стадия 3), растворяют в ТГФ (1 мл). При комнатной температуре туда добавляют трет-бутил-N-(4-пиперидил)карбамат (13 мг), ГАТУ (49 мг) и ТЭА (0,027 мл), затем перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]-4-пиперидил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]-4-пиперидил]карбамат (30 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС, с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 4: Синтез 4-[5-(2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением гидрохлорида трет-бутил-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 5: Синтез 4-[5-(2,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-карбонил)-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]

карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 6: Синтез 4-[5-(3,8-дiazаспиро[4.4]нонан-8-карбонил)-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением трет-бутил-3,8-дiazаспиро[4.4]нонан-8-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 7: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

Стадия 1

3-Бром-4-хлор-бензойную кислоту (500 мг) растворяют в ДМА (5,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (1 г), ТЭА (0,59 мл) и трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (480 мг), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-(3-бром-4-хлор-бензоил)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-(3-бром-4-хлорбензоил)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата (200 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксан (2,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют (4-цианофенил)бороновую кислоту (60 мг), Pd(PPh₃)₄ (16 мг) и 2 М Na₂CO₃ водный раствор (1,1 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,322 мл). При комнатной температуре туда добавляют п-толилбороновую кислоту (5,3 мг), Pd(dba)₂ (0,93 мг), раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,003 мл) и трикалийфосфат (21 мг), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС, с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 8: Синтез 4-[5-[(3S)-3-амино-3-метил-пирролидин-1-карбонил]-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3S)-3-метилпирролидин-3-ил]карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 9: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(2-хлор-4-метилфенил)]бензонитрила

фенил]бензонитрила

Стадия 1

3-Бром-4-хлорбензойную кислоту (10 г) растворяют в ДМА (85 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (24 г), ТЭА (12 мл) и трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамат (8,7 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-(3-бром-4-хлорбензоил)пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-(3-бром-4-хлорбензоил)пирролидин-3-ил]карбамат (2,2 г) полученный на стадии 1 выше растворяют в 1,4-диоксане (13,6 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (1,5 г), Pd(PPh₃)₄ (189 мг) и 2 М водный раствор Na₂CO₃ (6,8 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (500 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в 1,4-диоксане (9,8 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(OAc)₂ (26 мг), KOAc (346 мг), бис (пинаколато)диборон (596 мг) и Silica-SMAP (150 мг), затем перемешивают при 160°C в течение ночи. Смесь пропускают через Целит, и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 3 выше, 1-бром-2-хлор-4-метилбензол (12 мг) и Pd(PPh₃)₄ (1,7 мг) суспендируют в 1,4-диоксане (1,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют 2 М Na₂CO₃ водный раствор (0,7 мл), затем перемешивают при 120°C в течение 30 минут. После фильтрации реакционного раствора, растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-(2-хлор-4-метилфенил)-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 5

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-(2-хлор-4-метилфенил)-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл), и прогресс реакции подтверждают ЖХМС, с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 10: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(3-хлор-4-метилфенил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 4-бром-2-хлор-1-

метилбензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 11: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]фенил]бензонитрила

5 Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 4-бром-2-фтор-1-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 12: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-метил-2-нитрофенил)фенил]бензонитрила

10 Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный в примере 9 (стадия 2), пинаколовый эфир 4-метил-2-нитрофенилбороновой кислоты (18 мг), Pd(dba)₂ (1,6 мг), раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,003 мл) и трикалийфосфат (15 мг) добавляют туда, и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(4-метил-2-нитрофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

20 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(4-метил-2-нитрофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (10 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл), и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 13: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(дифторметил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-бром-4-(дифторметил)бензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

30 Пример 14: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(трифторметил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-2 из Примера 12 повторяют с применением [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты вместо пинаколового эфира 4-метил-2-нитрофенилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

35 Пример 15: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(2-фтор-4-метилфенил)фенил]бензонитрила

Стадия 1

40 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (1,7 г), полученный в примере 9 (стадия 2), растворяют в 1,4-диоксане (20 мл). При комнатной температуре туда добавляют (2-фтор-4-метил-фенил)бороновую кислоту (980 мг), Pd(dba)₂ (110 мг), раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,4 мл) и трикалийфосфат (2,5 г), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 45 минут. Смесь очищают NH-силикагелем и промывают метанолом/этилацетатом, и растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

45 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(2-фтор-4-метилфенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (1,7 г), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (44 мл) с

последующим перемешиванием в течение 10 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 16: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(п-толил)фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-(3-бром-4-хлорбензоил)пирролидин-3-ил]карбамат (14 г), полученный в примере 9 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (87 мл). При комнатной температуре туда добавляют (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту (6,3 г), Pd(PPh₃)₄ (1,2 г) и 2 М Na₂CO₃ водный раствор (44 мл), затем перемешивают при 90°C в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (48 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют п-толилбороновую кислоту (29 мг), Pd(dba)₂ (3,1 мг), раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,005 мл) и трикалийфосфат (68 мг), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 45 минут. Смесь очищают NH-силикагелем и промывают метанолом/этилацетатом, и растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 3

ТФК (1,2 мл) добавляют к трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамату (48 мг), полученному на стадии 2 выше, с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 17: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(п-толил)фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

3-Бром-4-хлорбензойную кислоту (700 мг) растворяют в ТГФ (15 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (1,2 г), ТЭА (0,83 мл) и трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (700 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-(3-бром-4-хлорбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-(3-бром-4-хлорбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (1,2 г), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (6,7 мл). При комнатной температуре туда добавляют (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту (461 мг), PdCl₂(dppf) (58 мг) и 2 М Na₂CO₃ водный раствор (3,3 мл), затем перемешивают при 95°C в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают

хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 3

5 Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-ил]карбамат (17 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют п-толилбороновую кислоту (9,6 мг), Pd(dba)₂ (1,6 мг), трикалийфосфат (15 мг) и раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,004 мл), и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 30
10 минут. Реакционный раствор фильтруют через NH-силикагель, и растворитель фильтрата отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(п-толил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 4

15 Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(п-толил)бензоил]-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл), и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

20 Пример 18: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(1-метилиндол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрил

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-(3-бром-4-хлорбензоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил] карбамат (300 мг), полученный в примере 7 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (1,7
25 мл). При комнатной температуре туда добавляют (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту (123 мг), PdCl₂(dppf) (17 мг) и 2 М Na₂CO₃ водный раствор (0,85 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно
30 водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил] карбамата.

Стадия 2

35 Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-ил]карбамат (10 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют (1-метилиндол-5-ил) бороновую кислоту (7,2 мг), Pd(dba)₂ (0,9 мг), трикалийфосфат (8,8 мг) и раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,002 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе
40 при 160°C в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтруют через NH-силикагель, и растворитель фильтрата отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(1-метилиндол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

45 Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(1-метилиндол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей

вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 19: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(*p*-толил)фенил]-2,6-дифторбензонитрила

5 Стадия 1

4-Бром-3-хлорбензойную кислоту (2 г) растворяют в ДМА (17 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (4,8 г), ТЭА (2,4 мл) и трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамат (1,7 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь
10 промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-(4-бром-3-хлорбензоил)пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

15 Трет-бутил-N-[(3S)-1-(4-бром-3-хлорбензоил)пирролидин-3-ил]карбамат, полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (10,6 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(PPh₃)₄ (147 мг), 2 М Na₂CO₃ водный раствор (5,3 мл) и *p*-толилбороновую кислоту (693 мг), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Туда добавляют этилацетат,
20 и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-хлор-4-(*p*-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

25 Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-хлор-4-(*p*-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (666 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в 1,4-диоксане (16 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(OAc)₂ (36 мг), KOAc (473 мг), бис(пинаколато)диборон (815 мг) и раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,24 мл). После дегазации и замещения азотом смесь
30 перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор пропускают через Целит, и растворитель фильтрата отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-(*p*-толил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]
35 карбамата.

Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-(*p*-толил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 3 выше, 4-бром-2,6-дифторбензонитрил (12,9 мг) и Pd(PPh₃)₄ (1,7 мг) суспендируют в 1,4-диоксане (1,5 мл).
40 При комнатной температуре туда добавляют 2 М Na₂CO₃ водный раствор (0,7 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтруют, и растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3,5-дифторфенил)-4-(*p*-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

45 Стадия 5

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3,5-дифторфенил)-4-(*p*-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл), и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией.

Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 20: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

1-Бром-2-фтор-4-(2-метоксиэтил)бензол (4,5 г) суспендируют в 1,4-диоксане (48 мл) с последующим перемешиванием. Затем туда добавляют бис(пинаколато)диборон (7,4 г), KOAc (3,8 г) и PdCl₂(dppf) (0,71 г), затем перемешивают при 90°C в течение ночи.

Туда добавляют этилацетат, смесь пропускают через Целит, и фильтрат промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (150 мг), полученный в примере 16 (стадия 1), 2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (189 мг), полученный на стадии 1 выше, Pd(dba)₂ (15 мг), трикалийфосфат (144 мг) и раствор 1 М PCu₃ в ТГФ (0,034 мл)

растворяют в 1,4-диоксане (3,8 мл). Реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 45 минут. Реакционный раствор фильтруют через NH-силикагель, и растворитель фильтрата отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (150 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ТФК (10 мл), и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 21: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(2-фтор-4-метилфенил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 17 повторяют с применением (2-фтор-4-метилфенил)бороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 22: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-3-бром-4-хлорбензоат (1,00 г), полученный в примере 1 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (8,6 мл). При комнатной температуре туда добавляют (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту (509 мг), Pd(PPh₃)₄ (119 мг) и 2 М Na₂CO₃ водный раствор (4,3 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоата.

Стадия 2

Трет-бутил-4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоат (1,00 г), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (15 мл). При комнатной температуре туда добавляют 2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,69 г), полученный в примере 20 (стадия 1), Pd(dba)₂ (138 мг), трикалийфосфат (1,28 г) и раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,30 мл), и реакционный раствор перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 30 минут. После добавления хлороформа нерастворимое вещество отфильтровывают и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТФК (2 мл) и растворитель отгоняют. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензойной кислоты.

Стадия 3

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензойную кислоту (10 мг), полученную на стадии 2 выше, трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (5,8 мг) и ГАТУ (19 мг) растворяют в ТГФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,007 мл), затем перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (10,9 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 23: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилендол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (270 мг), полученный в примере 18 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (2,8 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(OAc)₂ (2,5 мг), KOAc (164 мг), бис(пинаколато)диборон (283 мг) и Silica-SMAP (4,6 мг), затем перемешивают при 150°C в течение ночи. Смесь пропускают через Целит, и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (10 мг), полученный на стадии 1 выше, 5-бром-6-фтор-1-метилендол (4,8 мг) и PdCl₂(dppf) (0,71 мг) суспендируют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют трикалийфосфат (11 мг), затем перемешивают при 125°C в течение 45 минут. После фильтрации реакционного раствора растворитель отгоняют с получением трет-бутил-

N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6-фтор-1-метилиндол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6-фтор-1-метилиндол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (8 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 24: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (10 мг), полученный в примере 23 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют 5-бром-6-фтор-1-метилиндазол (4,8 мг), PdCl₂(dppf) (0,71 мг) и трикалийфосфат (11 мг), и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 125°C в течение 45 минут. Реакционный раствор фильтруют, и растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 25: Синтез 4-[5-[(3S)-3-амино-3-метилпирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензойную кислоту (10 мг), полученную в примере 22 (стадия 2), и трет-бутил-N-[(3S)-3-метилпирролидин-3-ил]карбамат (5,1 мг) растворяют в ТГФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,011 мл) и ГАТУ (19 мг), затем перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакционный раствор концентрируют в вакууме, и растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-3-метилпирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-3-метилпирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 26: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензойную кислоту (10 мг), полученную в примере 22 (стадия 2), и трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (5,8 мг) растворяют в ТГФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,011 мл) и ГАТУ (19 мг), затем перемешивают при 50°C в течение

ночи. Реакционный раствор концентрируют в вакууме, и растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 2

5 Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

10 Пример 27: Синтез 4-[5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

15 Пример 28: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

Метил-2-(4-бром-3-фторфенил)ацетат (500 мг) растворяют в ТГФ (2,2 мл). При -30°C туда по каплям добавляют раствор 3 М MeMgBr в простом эфире (5,40 мл) с

20 последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вводят в водный раствор хлорида аммония, туда добавляют этилацетат и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза:

25 этилацетат/гексан=10% → 50%) с получением 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (68 мг),

30 полученный в примере 23 (стадия 1), 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол (107 мг), полученный на стадии 1 выше, и Pd(PPh₃)₄ (6,42 мг) суспендируют в 1,4-диоксане (0,93 мл). При комнатной температуре туда добавляют 2 М Na₂CO₃ водный раствор (0,46 мл), затем перемешивают при 125°C в течение 45 минут. После фильтрации

35 реакционного раствора, растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (90 мг),

40 полученный на стадии 2 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл), и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

45 Пример 29: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(гидроксиметил)фенил]фенил]бензонитрил

Стадия 1

[4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанол (500 мг) и ДМАП (26 мг) растворяют в ТГФ (7,1 мл), затем добавляют ТЭА (0,74 мл). При комнатной

температуре туда добавляют ацетилхлорид (0,23 мл) с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с

5 получением [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метилацетата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (100 мг), полученный в примере 9 (стадия 2), и [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
10 диоксаборолан-2-ил)фенил]метилацетат (130 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (1,2 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd (dba)₂ (6,8 мг), трикалийфосфат (100 мг) и раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,02 мл) и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют через NH-силикагель и растворитель фильтрата отгоняют. Остаток
15 очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: этилацетат/гексан=30% → 100%) с получением [4-[4-[(3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидин-1-карбонил]-2-(4-цианофенил)фенил]фенил]метилацетата.

Стадия 3

[4-[4-[(3S)-3-(Трет-бутоксикарбониламино)пирролидин-1-карбонил]-2-(4-цианофенил)
20 фенил]фенил]метилацетат (100 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в MeOH (2 мл). При комнатной температуре туда добавляют K₂CO₃ (65 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Туда добавляют хлороформ, смесь промывают последовательно насыщенным водным раствором
25 хлорида аммония и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия, и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: этилацетат/гексан=40% → 100%) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[4-(гидроксиметил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 4

30 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[4-(гидроксиметил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл), и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

35 Пример 30: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]бензонитрила

Стадия 1

1-Бром-4-(2-метоксиэтил)бензол (450 мг) растворяют в 1,4-диоксане (5,2 мл). Затем туда добавляют бис(пинаколато)диборон (797 мг), KOAc (411 мг) и PdCl₂(dppf) (77 мг),
40 затем перемешивают при 90°C в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, смесь пропускают через Целит, и фильтрат промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем
45 (подвижная фаза: этилацетат/гексан=2% → 20%) с получением 2-[4-(2-метоксиэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат

(300 мг), полученный в примере 9 (стадия 2), и 2-[4-(2-метоксиэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолане (369 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (2 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (32 мг), трикалийфосфат (300 мг) и раствор 1 М РСu₃ в ТГФ (0,07 мл), и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 160°C в течение 45 минут. Реакционный раствор пропускают через Целит, и растворитель фильтрата отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ТГФ (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 31: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 29 повторяют с применением 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этанола вместо [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 32: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(3-гидроксипропил)фенил]фенил]бензонитрил

Методику стадий 1-4 из Примера 29 повторяют с применением 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пропан-1-ола вместо [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 33: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением (1-(4-бромфенил)циклопропил)метанола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 34: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-(4-бромфенил)-2-метилпропан-2-ола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 35: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-гидроксипропокси)фенил]фенил]бензонитрила

Стадия 1

Методику стадии 1 из Примера 12 повторяют с применением (4-бензилоксифенил)бороновой кислоты вместо пинаколового эфира 4-метил-2-нитрофенилбороновой кислоты с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-(4-бензилоксифенил)-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-(4-бензилоксифенил)-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (800 мг), полученный на стадии 1 выше, и гидроксид палладия-углерод (160 мг) суспендируют в EtOH (20 мл) и проводят замещение водорода с последующим

перемешиванием при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционный раствор пропускают через Целит, и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(4-гидроксифенил)бензоил]пирролидин-3-ил] карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(4-гидроксифенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ДМФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют K_2CO_3 (6,4 мг) и 2-метилоксиран (5,4 мг), затем перемешивают при 120°C в течение 2 часов. Туда добавляют этилацетат, полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[4-(2-гидроксипропокси)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-[4-(2-гидроксипропокси)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 36: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(2-фтор-4-метилфенил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением (2-фтор-4-метилфенил) бороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 37: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоил]пирролидин-3-ил] карбамат (4 г), полученный в примере 16 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (45 мл). При комнатной температуре туда добавляют $Pd(OAc)_2$ (0,40 г), KOAc (2,7 г), бис (пинаколато)диборон (4,6 г) и Silica-SMAP (0,72 г), затем перемешивают при 150°C в течение 18 часов. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (30 мг), полученный на стадии 1 выше, и 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол (28 мг), полученный в примере 28 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (0,8 мл). При комнатной температуре туда добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (3,2 мг) и 2 M Na_2CO_3 водный раствор (0,4 мл), и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтруют, и растворитель отгоняют. Туда добавляют этилацетат, полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают

хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 3

5 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (20 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в MeOH (1 мл). При комнатной температуре туда добавляют 12 М HCl водный раствор (1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор нейтрализуют добавлением воды (1 мл) и 10 М водного раствора гидроксида натрия (6 мл). Туда добавляют хлороформ, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют с получением указанного в заголовке соединения.

15 Пример 38: Синтез 2-фтор-4-[2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]-5-(9-окса-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-9-окса-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

20 Пример 39: Синтез 4-[5-(2,3,3а,4,6,6а-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиррол-5-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-2,3,3а,4,6,6а-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 40: 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 1-(4-бромфенил)-2-метилпропан-2-ола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

30 Пример 41: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

35 Трет-бутил-4-хлор-3-(4-циано-3-фторфенил)бензоат (300 мг), полученный в примере 22 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (5 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(OAc)₂ (40 мг), KOAc (300 мг), бис(пинаколато)дифторборан (500 мг) и Silica-SMAP (50 мг), затем перемешивают при 100°C в течение 26 hours. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата.

40 Стадия 2

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (100 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДХМ (1,2 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТФК (1,00 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и растворитель отгоняют. Туда добавляют хлороформ, смесь промывают 45 водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты.

Стадия 3

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (500 мг), полученную на стадии 2 выше, и трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло [3.2,1]октан-3-ил]карбамат (308 мг) растворяют в ТГФ (4,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,57 мл) и ГАТУ (1 г), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

10 Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (30 мг), полученный на стадии 3 выше, и 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол (19 мг), полученный в примере 28 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(PPh₃)₄ (18 мг) и 2 М Na₂CO₃ водный раствор (0,3 мл), и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Надосадочную жидкость реакционного раствора собирают и фильтруют через NH-силикагель, и растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-8-азабицикло [3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

20 Стадия 5

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в MeOH (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют 12 М HCl водный раствор (0,5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем туда добавляют воду и 2 М водный раствор гидроксида натрия (3 мл), и смесь разделяют и экстрагируют хлороформом. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 42: Синтез 4-[5-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]-2-(п-толил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 в Примере 1 повторяют с применением (S)-трет-бутилметил (пирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 43: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-бензилоксифенил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-(бензилокси)-4-бромбензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 44: Синтез 1-[4-[4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-цианофенил)фенил]фенил]-N-фенилциклопропанкарбоксамид

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-(4-бромфенил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 45: Синтез 2-[4-[4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-цианофенил)фенил]фенил]этилацетата

Стадия 1

Методику стадии 1 из Примера 29 повторяют с применением 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанола вместо [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метанола с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтилацетата.

5 Стадия 2

Методику стадий 1-2 из Примера 12 повторяют с применением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтилацетата, полученного на стадии 1 выше, вместо пинаколового эфира 4-метил-2-нитрофенилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

10 Пример 46: Синтез 4-[2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]-5-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]фенил]бензонитрила

Стадия 1

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенэтилацетата, полученного в примере 45 (стадия 1), вместо п-толилбороновой кислоты и с применением (S)-трет-бутилметил(пирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением 2-[4-[2-(4-цианофенил)-4-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]фенил]фенил]этилацетата.

Стадия 2

20 Методику стадии 3 из Примера 29 повторяют с применением 2-[4-[2-(4-цианофенил)-4-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]фенил]фенил]этилацетата, полученного на стадии 1 выше, вместо [4-[4-[(3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидин-1-карбонил]-2-(4-цианофенил)фенил]фенил]метиладельтата с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 47: Синтез 4-[2-[4-(2-метоксиэтил)фенил]-5-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил]фенил]бензонитрила

Стадия 1

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением (4-(2-метоксиэтил)фенил)бороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты и с применением (S)-трет-бутилметил(пирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 48: Синтез 4-[5-[(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил]-2-[4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенил]фенил]бензонитрила

35 Методику стадий 1-4 из Примера 1 повторяют с применением [4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенил]бороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты и с применением (S)-N,N-диметилпирролидин-3-аминна вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 49: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(3-фтор-4-метилфенил)фенил]бензонитрил

40 Методику стадий 1-2 из Примера 12 повторяют с применением (3-фтор-4-метилфенил)бороновой кислоты вместо пинаколового эфира 4-метил-2-нитрофенилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 50: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-хлорфенил)фенил]бензонитрил

45 Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-бром-4-хлорбензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 51: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-бромфенил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1,4-дибромбензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 52: Синтез 5'-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан-2-карбонил)-4''-метил-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила

5 Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением трет-бутил-(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 53: Синтез 4-[2-[4-(2-аминоэтил)фенил]-5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]фенил]бензонитрила

10 Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (50 мг), полученный в примере 9 (стадия 3), растворяют в 1,4-диоксане (0,48 мл). При комнатной температуре туда добавляют 2-

15 (4-бромфенил)этанамин (29 мг), Pd(PPh₃)₄ (3,4 мг) и 2 М Na₂CO₃ водный раствор (0,24 мл), и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

20 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 54: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-йодфенил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1,4-дийодбензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

30 Пример 55: Синтез N-[2-[4-[4-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-цианофенил)фенил]фенил]этил]ацетамида

35 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[4-[4-(2-аминоэтил)фенил]-3-(4-цианофенил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный в примере 53 (стадия 1), растворяют в ТГФ. При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,02 мл) и затем ацетилхлорид (4,6 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. ТФК добавляют к остатку, и прогресс реакции подтверждают ЖХМС с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 56: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-пропилфенил)фенил]бензонитрила

40 Методику стадий 1-2 из Примера 12 повторяют с применением (4-пропилфенил)бороновой кислоты вместо пинаколового эфира 4-метил-2-нитрофенилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 57: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(2-нафтил)фенил]бензонитрила

45 Методику стадий 1-2 из Примера 12 повторяют с применением 2-нафтилбороновой кислоты вместо пинаколового эфира 4-метил-2-нитрофенилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 58: Синтез 4-[2-[4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенил]-5-[(3S)-3-

(метиламино)пирролидин-1-карбонил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением [4-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенил]бороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты и с применением (S)-трет-бутилметил(пирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[

5 (3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 59: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-[(1-гидроксициклопропил)метил]фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-[(4-бромфенил)метил]циклопропанола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в

10 заголовке соединения.

Пример 60: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-метилпроп-1-енил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-бром-4-(2-метилпроп-1-енил)бензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в

15 заголовке соединения.

Пример 61: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(3-гидрокси-3-метилбутил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 4-(4-бромфенил)-2-метилбутан-2-ола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в

20 заголовке соединения.

Пример 62: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-[2-(1-гидроксициклопропил)этил]фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-[2-(4-бромфенил)этил]циклопропанола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного

25 в заголовке соединения.

Пример 63: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 2-(4-бромфенил)этанола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного

30 в заголовке соединения.

Пример 64: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола, полученного в примере 28 (стадия 1), вместо 1-бром-2-хлор-4-

35 метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 65: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(3-гидрокси-3-метилбутил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением 2-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бутан-2-ола вместо п-толилбороновой

40 кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 66: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-[1-(метоксиметил)циклопропил]фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-бром-4-[1-(метоксиметил)циклопропил]бензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением

45 указанного в заголовке соединения.

Пример 67: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-[(1-гидроксициклопропил)метил]фенил]бензонитрила

Стадия 1

Метил-2-(4-бром-3-фторфенил)ацетат (500 мг) и изопропоксид титана (0,84 мл) растворяют в ТГФ (5 мл). При 0°C туда по каплям добавляют раствор 3 М EtMgBr в диэтиловом эфире (1,9 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-[(4-бром-3-фторфенил)метил]циклопропанола.

Стадия 2

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-[(4-бром-3-фторфенил)метил]циклопропанола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 68: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-[1-(1-гидроксициклопропил)циклопропил]фенил]фенил]бензонитрила

Стадия 1

Методику стадии 1 из Примера 67 повторяют с применением метил-1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоновой кислоты вместо метил-2-(4-бром-3-фторфенил)ацетата с получением 1-[1-(4-бромфенил)циклопропил]циклопропанола.

Стадия 2

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-[1-(4-бромфенил)циклопропил]циклопропанол полученный на стадии 1 выше вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензол с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 69: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением 2-[4-(2-метоксиэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана, полученного в примере 30 (стадия 1), вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 70: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидроксиэтил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 2-(4-бром-3-фторфенил)этанола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 71: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-бром-2-фтор-4-(2-метоксиэтил)бензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 72: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 2-(4-бромфенил)-2-метилпропан-1-ола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 73: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[4-(2-фторэтил)фенил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 9 повторяют с применением 1-бром-4-(2-фторэтил)бензола вместо 1-бром-2-хлор-4-метилбензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 74: Синтез 4-[5-(2,7-диазаспиро[3.4]октан-7-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-2,7-диазапиридо[3.4]октан-2-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 75: Синтез 4-[5-(2,8-диазапиридо[3.5]нонан-2-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-2,8-диазапиридо[3.5]нонан-8-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 76: Синтез 4-[5-(2,7-диазапиридо[3.4]октан-7-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением трет-бутил-2,7-диазапиридо[3.4]октан-2-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 77: Синтез 4-[5-(2,8-диазапиридо[3.5]нонан-2-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением трет-бутил-2,8-диазапиридо[3.5]нонан-8-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 78: Синтез гидрохлорида 4-[5-(3,8-диазапиридо[4.5]декан-8-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-3,8-диазапиридо[4.5]декан-3-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 79: Синтез 4-[5-(2,8-диазапиридо[3.5]нонан-8-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-2,8-диазапиридо[3.5]нонан-2-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 80: Синтез гидрохлорида 4-[5-(1,4-дiazепан-1-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 81: Синтез 4-[5-(3,7-диазапиридо[3.4]октан-7-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-3,7-диазапиридо[3.4]октан-3-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 82: Синтез 4-[5-[(1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2.2,1]гептан-2-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-(1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2.2,1]гептан-2-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 83: Синтез 4-[5-(3,7-диазапиридо[3.5]нонан-7-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-3,7-диазапиридо[3.5]нонан-3-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 84: Синтез 4-[5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением гидрохлорида трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 85: Синтез 4-[5-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2,1]гептан-2-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2,1]гептан-2-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 86: Синтез 2-фтор-4-[2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]-5-[(1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2,1]гептан-2-карбонил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением (1S,4S)-2-метил-2,5-диазабицикло[2.2,1]гептана вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 87: Синтез 2-фтор-4-[2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2,1]гептан-2-карбонил]фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением (1R,4R)-2-метил-2,5-диазабицикло[2.2,1]гептана вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 88: Синтез 4-[5-(3,8-диазабицикло[3.2,1]октан-3-карбонил)-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2,1]октан-8-карбоновой кислоты вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 89: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1,3-бензотиазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением 1,3-бензотиазол-5-илбороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 90: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением (1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)бороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 91: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1-метилбензимидазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-1-метилбензимидазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 92: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1-метилиндазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением (1-метилиндазол-5-ил)бороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 93: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(2-метилиндазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 94: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карботиоил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику из Примера 2 повторяют с применением 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила, полученного в примере 20 (стадия 3), вместо 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(п-толил)фенил]бензонитрила с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 95: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензимидазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метилбензимидазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 96: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный в примере 37 (стадия 1), растворяют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют 5-бром-6-фтор-1-метилбензотриазол (9,7 мг), PdCl₂(dppf) (1,0 мг) и трикалийфосфат (18 мг), и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 125°C в течение 30 минут. Туда добавляют этилацетат и смесь помещают в NH-силикагель и промывают этилацетатом/метанолом. Растворитель отгоняют с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (15 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТФК (0,3 мл) и прогресс реакции подтверждают ЖХМС, с последующей вакуумной концентрацией. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 97: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(4-фторфенил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 1-бром-4-фторбензола вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 98: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(4-хлорфенил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 1-бром-4-хлорбензола вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 99: Синтез [(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-[3-(4-нитрофенил)-4-(п-толил)фенил]метанона

Методику стадий 1-5 из Примера 19 повторяют с применением 1-бром-4-нитробензола вместо 4-бром-2,6-дифторбензонитрила с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 100: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-N,N-

диметилпиридин-2-амина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

[0408]

Пример 101: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-1-метилбензотриазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 102: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(6,7-дифтор-1-метилбензимидазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-6,7-дифтор-1-метилбензимидазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 103: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1,2-диметилбензимидазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-1,2-диметилбензимидазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 104: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(2-нафтил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 2-бромнафталина вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 105: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(8-фтор-7-хинолил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 7-бром-8-фторхинолина вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 106: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 7-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 107: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(7-хинолин)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 7-бромхинолина вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 108: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензимидазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метилбензимидазола вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 109: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метилбензотриазола вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 110: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(4-фтор-1-метилиндазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 5-бром-4-фтор-1-метилиндазола вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 111: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(2-метилиндазол-5-ил)фенил]бензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 23 повторяют с применением 5-бром-2-метил-2Н-индазола вместо 5-бром-6-фтор-1-метилиндола с получением указанного в заголовке соединения.

10 Пример 112: Синтез 2-фтор-4-[2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]-5-[(3-экзо)-3-(изопропиламино)-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]фенил]бензонитрила

Ацетон (0,002 мл) добавляют при 25°C к раствору 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила, полученного в примере 26 (стадия 2), в дихлорметане (0,05 мл). Затем туда добавляют NaBH(OAc)₃ (8,45 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют MeOH, и растворитель отгоняют. Затем остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

20 Пример 113: Синтез 2-фтор-4-[2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]-5-[(3-экзо)-3-(изопропиламино)-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]фенил]бензонитрила

Методику из Примера 112 повторяют с применением 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила, полученного в примере 28 (стадия 3), вместо 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 114: Синтез 4-[5-[(3S)-3-(этиламино)пирролидин-1-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Стадия 1

30 Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (10 мг), полученный в примере 96 (стадия 1), растворяют в ТГФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют гидрид натрия (0,85 мг) и затем йодэтан (5,58 мг), смесь перемешивают при 50°C в течение ночи и растворитель отгоняют с получением (S)-трет-бутил-(1-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)пирролидин-3-ил)(этил)карбамата. Полученный продукт применяют на следующей стадии без очистки.

35 Стадия 2

Методику стадии 2 из Примера 26 повторяют с применением (S)-трет-бутил-(1-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)пирролидин-3-ил)(этил)карбамата, полученного на стадии 1 выше, вместо [(3-экзо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

40 Пример 115: Синтез 2-фтор-4-[2-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)-5-[(3S)-3-(изопропиламино)пирролидин-1-карбонил]фенил]бензонитрила

Методику из Примера 112 повторяют с применением 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила, полученного в примере 96 (стадия 2), вместо 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила с получением указанного в заголовке соединения.

45 Пример 116: Синтез 4-[5-[(3S)-3-(циклобутиламино)пирролидин-1-карбонил]-2-(6-

фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику из Примера 112 повторяют с применением 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила, полученного в примере 96 (стадия 2), вместо 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила и с применением циклобутанона вместо ацетона с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 117: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1-метилиндолин-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-1-метилиндоина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 118: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 7-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 119: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(3-метил-2-оксо-1,3-бензооксазол-6-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 6-бром-3-метил-1,3-бензооксазол-2-она вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 120: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(3-метил-2-оксо-1,3-бензотиазол-6-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 6-бром-3-метил-1,3-бензотиазол-2-она вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 121: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-6-илбороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 122: Синтез 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 16 повторяют с применением 1,3-бензодиоксол-5-илбороновой кислоты вместо п-толилбороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 123: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилиндол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метилиндола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 124: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилиндазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метилиндазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 125: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-

(6-фтор-1-метилбензотриазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метилбензотриазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 126: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(6,7-дифтор-1-метилбензимидазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-6,7-дифтор-1-метилбензимидазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

10 Пример 127: Синтез 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-9-азабицикло[3,3,1]нонан-9-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил]карбамата вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

15 Пример 128: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(4-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 7-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

20 Пример 129: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-9-азабицикло[3,3,1]нонан-9-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил]карбамата вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 130: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(6-фтор-1-метилбензимидазол-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метилбензимидазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

30 Пример 131: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-N,N-диметилпиридин-2-амин-а вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

35 Пример 132: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(1,3,3-триметил-2-оксоиндолин-5-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-1,3,3-триметилиндолин-2-она вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

40 Пример 133: Синтез 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил]-2-(3-метил-2-оксо-1,3-бензотиазол-6-ил)фенил]-2-фторбензонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бром-3-метил-1,3-бензотиазол-2-она вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

45 Пример 134: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метил-1H-индола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением

указанного в заголовке соединения.

Пример 135: Синтез (S)-5'-((3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-метил-1H-индазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 136: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5-Бром-6-фтор-1H-индол (50 мг) растворяют в ДМФ (0,78 мл). При комнатной температуре туда добавляют Cs₂CO₃ (151 мг) и 2,2-диметилоксиран (42 мкл), затем перемешивают при 90°C в течение 16 часов. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl водным раствором, туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-6-фториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 1-(5-бром-6-фториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 137: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-2'-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-1,3-дигидроизобензофурана вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 138: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(3-изопропил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

6-Бром-3H-1,3-бензотиазол-2-он (100 мг) растворяют в ДМФ (0,87 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат калия (90 мг), затем перемешивают при 0°C в течение 15 минут. При комнатной температуре туда добавляют 2-бромпропан (0,082 мл), затем перемешивают при 100°C в течение 3 часов. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl водным раствором, туда добавляют этилацетат и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 6-бром-3-изопропил-1,3-бензотиазол-2-она.

Стадия 2

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бром-3-изопропил-1,3-бензотиазол-2-она, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 139: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-2'-(1-(трет-бутил)-6-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-

карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-1-(трет-бутил)-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 140: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-1,3-дигидроизобензофурана вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

10 Пример 141: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5-Фтор-3Н-1,3-бензотиазол-2-он (200 мг) суспендируют в MeCN (1 мл). При комнатной температуре туда добавляют N-бромсукцинимид (231 мг) с последующим
15 перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрируют в вакууме, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 6-бром-5-фтор-3Н-1,3-бензотиазол-2-она.

Стадия 2

20 6-Бром-5-фтор-3Н-1,3-бензотиазол-2-он (100 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (1,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат калия (84 мг), затем перемешивают при 0°C в течение 15 минут. При комнатной температуре туда добавляют йодметан (0,050 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl водным
25 раствором, туда добавляют этилацетат и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 6-бром-5-фтор-3-метил-1,3-бензотиазол-2-она.

30 Стадия 3

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 6-бром-5-фтор-3-метил-1,3-бензотиазол-2-она, полученного на стадии 2 выше, вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

35 Пример 142: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

40 5-Бром-6-фтор-1Н-индазол (94 мг) растворяют в ДМФ (1,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат цезия (285 мг) и 2,2-диметилоксиран (0,078 мл), затем перемешивают при 90°C в течение 16 часов. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl водным раствором, туда добавляют этилацетат и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают
45 хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 1-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(4-

бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 143: Синтез 4-[5-[(1S,3R,4R)-рел-3-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрила

5 Стадия 1

трет-Бутил-(1S,3R,4R)-рел-3-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат (50 мг) растворяют в ТГФ (1,2 мл). При 0°C туда добавляют ТЭА (0,066 мл) и хлорид 2-нитробензолсульфонила (57 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают
10 последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в 4 N растворе хлористоводородной кислоты-этилацетата (2 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре
15 в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрируют в вакууме с получением гидрохлорида N-[(1S,3R,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2-нитробензолсульфонамида.

Стадия 2

Методику стадии 3 из Примера 22 повторяют с применением гидрохлорида N-
20 [(1S,3R,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2-нитробензолсульфонамида, полученного на стадии 1 выше, вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2-нитробензолсульфонамида.

25 Стадия 3

N-[(1S,3R,4R)-Рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2-нитробензолсульфонамид (20 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ДМФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют K₂CO₃ (21 мг) и 4-меркаптобензойную кислоту (12 мг), затем
30 перемешивают при 40°C в течение 12 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

35 Пример 144: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'',3,3''-трифтор-4''-метил-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 1-бром-2,3-дифтор-4-метилбензола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

40 Пример 145: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (200 мг), полученный на стадии 3 из Примера 41, и 5-бром-6,7-дифтор-1-метилбензотриазол (129 мг) растворяют в 1,4-диоксане (1,74 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (16,0 мг), X-phos (26,5 мг) и трикалийфосфат (221 мг) и смесь перемешивают в

микроволновом реакторе при 125°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют, и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: этилацетат/гексан) с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (210 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в MeOH (1,60 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор хлористоводородной кислоты-этилацетата (2,40 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 146: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (60 мг), полученный на стадии 1 из Примера 37, и 1-(5-бром-6-фториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (48,1 мг), полученный на стадии 1 из Примера 136, растворяют в 1,4-диоксане (0,50 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (3,22 мг), X-phos (5,34 мг) и трикалийфосфат (71,4 мг) и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 125°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (68,0 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в MeOH (1,0 мл). При комнатной температуре туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (1,0 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют 2 N водный раствор гидроксида натрия (6,00 мл) и хлороформ, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 147: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (70 мг), полученный на стадии 1 из Примера 37, и 1-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (56,3 мг), полученный на стадии 1 из Примера 142, растворяют в 1,4-диоксане (0,50 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (3,76 мг), X-phos (6,23 мг) и трикалийфосфат (83,3 мг) и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 125°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/

метанол) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (70,0 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в MeOH (1,0 мл). При комнатной температуре туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (1,0 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют 2 N водный раствор гидроксида натрия (6,00 мл) и хлороформ, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 148: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(хиноксалин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бромхиноксалина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 149: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(изохинолин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бромизохинолина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 150: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(изохинолин-7-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 7-бромизохинолина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 151: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(хинолин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бромхинолина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 152: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(хиназолин-7-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 7-бромхиназолина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 153: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(хиназолин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бромхиназолина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 154: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(фталазин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бромфталазина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 155: Синтез 5'-((1R,2R,4S)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)

-2'',3-дифтор-4''-(2-метоксиэтил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила-изомер-В

Стадия 1

трет-Бутил-(1S,3R,4R)-рел-3-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат (550 мг) растворяют в ТГФ (13,0 мл). При 0°C туда добавляют ТЭА (0,720 мл) и хлорид 2,4-динитробензолсульфонила (829 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(1S,3R,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилата.

Стадия 2

Трет-бутил-(1S,3R,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат (440 мг), полученный на стадии 1 выше, подвергают хиральному разделению с применением SFC (устройство: Thar SFC prep 80 система, колонка: Chiralpak IE 20x250 мм, скорость потока: 50 г/мин, подвижная фаза: CO₂/MeOH=90/10) с получением (1S,3R,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилата-изомер-А (более быстрый изомер) и (1S,3R,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилата-изомер-В (более медленный изомер).

Каждый изомер анализируют в следующих условиях ВЭЖХ.

Колонка: CHIRALPAK IE 4,6x150 мм

Подвижная фаза: гексан (0,1% триэтиламин)/этанол=85/15

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удержания каждого изомера:

(1S,3R,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-А: 10,903 мин (более быстрый изомер)

(1S,3R,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-В: 14,028 мин (более медленный изомер)

Стадия 3

(1S,3R,4R)-Рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-В (200 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в этилацетате (1,00 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор хлористоводородной кислоты-этилацетата (2,00 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрируют в вакууме с получением гидрохлорида N-((1R,2R,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В.

Стадия 4

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензойную кислоту (8 мг), полученную на стадии 2 из Примера 22, и гидрохлорид N-((1R,2R,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В (8,47 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ТГФ (0,30 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (8,49 мкл) и ГАТУ (15,5 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В.

Стадия 5

N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид-изомер-B (14,5 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в ДХМ (1 мл). При 0°C туда добавляют меркаптоуксусную кислоту (2,83 мкл) и ТЭА (7,49 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют хлороформ, смесь промывают 4 N водным раствором гидроксида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 156: Синтез 5'-((1R,2R,4S)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-метоксиэтил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила-изомер-A

Стадия 1

(1S,3R,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-A (200 мг), полученный на стадии 2 из Примера 155, растворяют в этилацетате (1,00 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор хлористоводородной кислоты-этилацетата (2,00 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрируют в вакууме с получением гидрохлорида N-((1R,2R,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-A.

Стадия 2

3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензойную кислоту (8 мг), полученную на стадии 2 из Примера 22, и гидрохлорид N-((1r,2r,4s)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-A (8,47 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТГФ (0,30 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (8,49 мкл) и ГАТУ (15,5 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-A.

Стадия 3

N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-метоксиэтил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид-изомер-A (14,5 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ДХМ (1 мл). При 0°C туда добавляют меркаптоуксусную кислоту (2,83 мкл) и ТЭА (7,49 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют хлороформ, смесь промывают 4 N водным раствором гидроксида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 157: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 7-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 158: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бром-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидина вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 159: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2Н-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5-Бром-6-фтор-1Н-индазол (94 мг) растворяют в ДМФ (1,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат цезия (285 мг) и 2,2-диметилоксиран (0,078 мл),
10 затем перемешивают при 90°C в течение 16 часов. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl водным раствором, туда добавляют этилацетат и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают
15 хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-6-фториндазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 1-(5-бром-6-фториндазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(4-
20 бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 160: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(1-этил-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-1-этил-6-фторбензотриазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением
25 указанного в заголовке соединения.

Пример 161: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

30 1-(2,3-Дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ол (6,20 г) растворяют в ДМФ (84,0 мл). При комнатной температуре туда добавляют N-бромсукцинимид (5,80 г), затем перемешивают при 90°C в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над
35 безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(4-бром-2,3-дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

1-(4-Бром-2,3-дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ол (5,67 г), полученный на
40 стадии 1 выше, растворяют в этаноле (87,2 мл). При комнатной температуре туда добавляют хлорид аммония (5,67 г), железо (5,67 г) и воду (87,2 мл), затем перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционный раствор пропускают через Целит, и промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют в вакууме, туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над
45 безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(6-амино-4-бром-2,3-дифторанилино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 3

1-(6-Амино-4-бром-2,3-дифторанилино)-2-метилпропан-2-ол (4,36 г), полученный

на стадии 2 выше, растворяют в воде (28,4 мл) и ТГФ (28,4 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (28,4 мл) и нитрит натрия (1,80 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-6,7-дифторбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (50 мг), полученный на стадии 3 Примера 41, и 1-(5-бром-6,7-дифторбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (39,9 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,50 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (2,50 мг), X-phos (4,14 мг) и трикалийфосфат (55,3 мг) и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 125°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 5

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (55,0 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в MeOH (1,0 мл). При комнатной температуре туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (1,0 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют 2 N водный раствор гидроксида натрия (6,00 мл) и хлороформ, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 162: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (100 мг), полученный на стадии 1 из Примера 37, и 1-(5-бром-6,7-дифторбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (85,8 мг), полученный на стадии 3 из Примера 161, растворяют в 1,4-диоксане (0,934 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (5,37 мг), X-phos (8,90 мг) и трикалийфосфат (119 мг) и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 125°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (99,8 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в MeOH (1,0 мл). При комнатной температуре

туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (1,0 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем туда добавляют 2 N водный раствор гидроксида натрия (6,00 мл) и хлороформ, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 163: Синтез 2'',3-дифтор-4''-(2-метоксиэтил)-5''-(пиперазин-1-карбонил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила

10 Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 164: Синтез (R)-5''-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-метоксиэтил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила

15 Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 165: Синтез 5''-(4-аминоазепан-1-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-метоксиэтил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила

20 Методику стадий 1-4 из Примера 22 повторяют с применением трет-бутил-N-(азепан-4-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 166: Синтез 5''-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила-

25 изомер-В

Стадия 1

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (500 мг), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол (379 мг), полученный на стадии 1 из Примера 28, растворяют в 1,4-диоксане (5,9 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (68 мг), X-phos (113 мг) и трикалийфосфат (752 мг), затем перемешивают при 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоата.

35 Стадия 2

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоат (300 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ТГФ (0,9 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (0,9 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем туда добавляют МТБЭ, смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензойной кислоты.

Стадия 3

45 3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензойную кислоту (10 мг), полученную на стадии 2 выше, и гидрохлорид N-((1R,2R,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В (10,2 мг), полученный на стадии 3 из Примера 155, растворяют в ТГФ (0,12 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,014 мл) и ГАТУ (18,7 мг), затем перемешивают

при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-

5 динитробензолсульфонамида-изомер-В.

Стадия 4

N-[(1S,3R,4R)-Рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид-изомер-В (15 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ДХМ (0,2 мл). При 0°C

10 туда добавляют меркаптоуксусную кислоту (2 мкл) и ТЭА (8,6 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с

15 получением указанного в заголовке соединения.

Пример 167: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (60 мг), полученный на стадии

20 1 из Примера 37, и 5-бром-6,7-дифтор-1-метилбензотриазол (41,7 мг) растворяют в 1,4-диоксане (0,56 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (3,22 мг), X-phos (5,34 мг) и трикалийфосфат (71,4 мг) и смесь перемешивают в микроволновом реакторе при 125°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель

25 отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (20 мг), полученный на стадии 1 выше,

30 растворяют в ТФК (0,40 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 минут. После подтверждения завершения реакции ЖХМС туда добавляют ДМСО (1,60 мл) и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

35 Пример 168: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-пропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 5-бром-6-фтор-1-пропилбензотриазола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением

40 указанного в заголовке соединения.

Пример 169: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Методику стадий 1-3 из Примера 161 повторяют с применением 2,3-дифтор-N-(2-метоксиэтил)-6-нитроанилина вместо 1-(2,3-дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-

45 2-ола с получением 5-бром-6,7-дифтор-1-(2-метоксиэтил)бензотриазола.

Стадия 2

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 5-бром-6,7-дифтор-1-(2-метоксиэтил)бензотриазола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(4-бром-3-

фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 170: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 2-(5-бром-6-фтор-индол-1-ил)этанола вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 171: Синтез 5'-((1R,2R,4S)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-B

10 Стадия 1

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (2,3 г), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 1-(5-бром-6-фториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (2,02 г), полученный на стадии 1 из Примера 136, растворяют в 1,4-диоксане (18,1 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (250 мг), X-phos (414 мг) и трикалийфосфат (3,46 г), затем перемешивают при 100°C в течение 15 ночи. Растворитель отгоняют, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТГФ (40,0 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (30,0 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 20 часов. Затем туда добавляют МТБЭ, смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойной кислоты.

Стадия 2

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил] 25 бензойную кислоту (8 мг), полученную на стадии 1 выше, и гидрохлорид N-((1R,2R,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-B (7,47 мг), полученный на стадии 3 из Примера 155, растворяют в ТГФ (0,30 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,00748 мл) и ГАТУ (13,6 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в 30 вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-B.

Стадия 3

35 N-[(1S,3R,4R)-Рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид-изомер-B (13,8 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ДХМ (1,0 мл). При 0°C туда добавляют меркаптоуксусную кислоту (2,49 мкл) и ТЭА (7,48 мкл) с 40 последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют хлороформ и 4 N гидроксид натрия, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

45 [0509]

Пример 172: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5-Бром-6,7-дифтор-1Н-индол (300 мг) растворяют в ДМФ (4,31 мл). При комнатной температуре туда добавляют Cs₂CO₃ (843 мг) и 2,2-диметилоксиран (0,230 мл), затем перемешивают при 80°C в течение 3 часов. Реакционный раствор фильтруют, и растворитель отгоняют. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (210 мг), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (196 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в 1,4-диоксане (1,65 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd (dba)₂ (22,8 мг), X-phos (37,8 мг) и трикалийфосфат (316 мг), затем перемешивают при 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТГФ (2,63 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (2,1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют МТБЭ, смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойной кислоты.

Стадия 3

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил] бензойную кислоту (30 мг), полученную на стадии 2 выше, и трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамат (13,2 мг) растворяют в ТГФ (0,323 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,027 мл) и ГАТУ (49,1 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата.

Стадия 4

Трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]пирролидин-3-ил]карбамат (40 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в MeOH (0,80 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,80 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют хлороформ и 2 N водный раствор гидроксида натрия (1,6 мл), смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 173: Синтез 5'-(7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила 3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил] бензойную кислоту (8 мг), полученную на стадии 1 из Примера 171, растворяют в ТГФ (0,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют трет-бутил-N-(3-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (3,80 мг), ТЭА (0,0075 мл) и ГАТУ (13,6 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 3 часов. После подтверждения завершения реакции ЖХМС, реакционный раствор концентрируют. ТФК (0,20 мл) добавляют к остатку с

последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 минут. После подтверждения завершения реакции ЖХМС, ДМСО (0,8 мл) добавляют в реакционный раствор и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 174: Синтез 5'-(7-амино-2-азабицикло[2.2,1]гептан-2-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензойную кислоту (100 мг), полученную на стадии 2 из Примера 166, растворяют в ТГФ (0,982
10 мл). При комнатной температуре туда добавляют трет-бутил-N-(3-азабицикло[2.2,1]гептан-7-ил)карбамат (52,1 мг), ТЭА (0,103 мл) и ГАТУ (187 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 3 часов. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[3-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-3-азабицикло[2.2,1]гептан-7-ил]карбамата.
15

Стадия 2

Трет-бутил-N-[3-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-3-азабицикло[2.2,1]гептан-7-ил]карбамат (30 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в MeOH (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют 12
20 N хлористоводородную кислоту (0,5 мл). Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 часа, туда добавляют воду и 2 N водный раствор гидроксида натрия (3,0 мл). Смесь экстрагируют хлороформом и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 175: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'--(6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-B

Стадия 1

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (90 мг), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 5-бром-6,7-дифтор-1-метилбензотриазол (68,6 мг) растворяют в 1,4-диоксане (0,71 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (9,8 мг), X-phos (16 мг) и трикалийфосфат (135 мг), затем перемешивают при 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат)
35 и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТФК (1,0 мл), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют МТБЭ, смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метил-бензотриазол-5-ил)бензойной кислоты.

40 Стадия 2

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензойную кислоту (30 мг), полученную на стадии 1 выше, и гидрохлорид N-((1R,2R,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-B (30,6 мг), полученный на стадии 3 из Примера 155, растворяют в ТГФ (0,367 мл). При комнатной температуре
45 туда добавляют ТЭА (0,042 мл) и ГАТУ (55,9 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1R,3S,4S)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-

метилбензотриазол-5-ил)бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В.

Стадия 3

N-[(1R,3S,4S)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид-изомер-В (51 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ДХМ (0,70 мл). При 0°C туда добавляют меркаптоуксусную кислоту (5,8 мкл) и ТЭА (29,1 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

[0519]

Пример 176: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-В

Стадия 1

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (2,3 г), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 1-(5-бром-6-фтор-1H-индазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (2,03 г), полученный на стадии 1 из Примера 142, растворяют в 1,4-диоксане (18,7 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (250 мг), X-phos (414 мг) и трикалийфосфат (3,46 г), затем перемешивают при 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТГФ (10,0 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (10,0 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют МТБЭ, смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]бензойной кислоты.

Стадия 2

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]бензойную кислоту (30 мг), полученную на стадии 1 выше, и гидрохлорид N-((1R,2R,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В (27,9 мг), полученный на стадии 3 из Примера 155, растворяют в ТГФ (0,34 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,038 мл) и ГАТУ (51,0 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1S,3R,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В.

Стадия 3

N-[(1S,3R,4R)-Рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид-изомер-В (45 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ДХМ (0,58 мл). При 0°C туда добавляют меркаптоуксусную кислоту (4,9 мкл) и ТЭА (24 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют.

Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 177: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'--(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-В

Стадия 1

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (3,2 г), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 1-(5-бром-6,7-дифторбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (3,01 г), полученный на стадии 3 из Примера 161, растворяют в 1,4-диоксане (25,2 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (348 мг), X-phos (577 мг) и трикалийфосфат (4,81 г), затем перемешивают при 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТГФ (15,0 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (15,0 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют МТБЭ, смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензойной кислоты.

Стадия 2

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензойную кислоту (30 мг), полученную на стадии 1 выше, и гидрохлорид N-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В (26,8 мг) полученный на стадии 3 из Примера 155, растворяют в ТГФ (0,33 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,037 мл) и ГАТУ (48,9 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1S,2S,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В.

Стадия 3

N-[(1S,2S,4R)-Рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид-изомер-В (43 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ДХМ (0,54 мл). При 0°C туда добавляют меркаптоуксусную кислоту (4,5 мкл) и ТЭА (22,7 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 178: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'--(3-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Методику стадий 1-4 из Примера 41 повторяют с применением 1-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 из Примера 142, вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением трет-бутил-N-((3-эндо)-8-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил-

[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил)карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-((3-эндо)-8-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил)карбамат
 5 (10 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (0,076 мл). Туда добавляют NBS (3,5 мг), затем перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционный раствор разбавляют ДМСО до 1 мл и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 179: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-метилбензо[d]изоксазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

3-Бром-4-фторфенол (5 г) растворяют в дихлорметане (114 мл). При 0°C туда добавляют ТЭА (5,5 мл) и ацетилхлорид (2,8 мл) по каплям. Реакционный раствор перемешивают при 20°C в течение 30 минут и разбавляют дихлорметаном (100 мл).
 15 Полученный продукт промывают 0,5 N хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, и растворитель отгоняют с получением 3-бром-4-фторфенилацетата.

Стадия 2

Комплекс трифторида бора-уксусной кислоты (53 мл) добавляют к 3-бром-4-фторфенилацетату (6,2 г), полученному на стадии 1 выше, затем перемешивают при
 20 155°C в течение 14 часов. Реакционный раствор охлаждают до 0°C и туда добавляют лед. Осадок собирают фильтрацией, промывают водой при 0°C и сушат. Полученное твердое вещество очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(4-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)этанона.

25 Стадия 3

MeOH (30 мл) добавляют к 1-(4-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)этанону (2,16 г), полученному на стадии 2 выше, гидрохлориду гидроксиламина (1,29 г) и ацетату натрия (1,14 г), затем перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Ледяную воду добавляют в реакционный раствор и осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат.
 30 Полученное твердое вещество растворяют в ТГФ (31 мл) и туда добавляют ТЭА (1,68 мл) и N,N'-карбонилдиимидазол (1,65 г), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/этилацетат) с получением 6-бром-5-фтор-3-метилбензо[d]изоксазола.

35 Стадия 4

Методику стадий 1-5 из Примера 41 повторяют с применением 6-бром-5-фтор-3-метилбензо[d]изоксазола, полученного на стадии 3 выше, вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 180: Синтез (S)-5'-((3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-метилбензо[d]изоксазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 6-бром-5-фтор-3-метилбензо[d]изоксазола, полученного на стадии 3 из Примера 179, вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 181: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

Стадия 1

Трет-бутил-N-((3-эндо)-8-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)

-1H-индазол-5-ил-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил)карбамат (69 мг), полученный на стадии 1 из Примера 178, растворяют в ДМФ (0,53 мл) и туда добавляют NBS (38 мг), затем перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и туда добавляют Woc_2O (200 мг) и ДМАП (1 мг) с

5 последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют этилацетат и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Растворитель отгоняют и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с
10 получением трет-бутил-((3-эндо)-8-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил)карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-((3-эндо)-8-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-
15 1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил)карбамат (15 мг), полученный на стадии 1 выше, триметилбороксин (7,7 мг), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 мг) и карбонат цезия (20 мг) суспендируют в 1,4-диоксане, затем перемешивают при 125°C в течение 30 минут при микроволновом облучении. Растворитель отгоняют и к
20 остатку добавляют трифторуксусную кислоту (0,2 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционный раствор разбавляют ДМСО до 1 мл и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 182: Синтез 5'-((1R,2S,4S)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-
25 -2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2'',1''-терфенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

трет-Бутил-(1S,3S,4R)-рел-3-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат (919 мг) растворяют в ТГФ (14,4 мл). При 0°C туда добавляют ТЭА (1,81 мл) и хлорид 2,4-
динитробензолсульфонила (1,73 г) с последующим перемешиванием при комнатной
30 температуре в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-
(1S,3S,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-
35 карбоксилата.

Стадия 2

Трет-бутил-(1S,3S,4R)-рел-3-[(2,4-динитрофенил)сульфониламино]-7-азабицикло
[2.2,1]гептан-7-карбоксилат (100 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в
этилацетате (1,00 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор
40 хлористоводородной кислоты-этилацетата (2,00 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме с получением гидрохлорида N-[(1S,3S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-
-2,4-динитробензолсульфонамида.

Стадия 3

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензойную
45 кислоту (30 мг), полученную на стадии 2 из Примера 166, и гидрохлорид N-[(1S,3S,4R)-
рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида (30,7 мг),
полученный на стадии 2 выше, растворяют в ТГФ (0,40 мл). При комнатной температуре
туда добавляют ТЭА (0,0420 мл) и ГАТУ (56,0 мг), затем перемешивают при 50°C в

течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением N-[(1S,3S,4R)-рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-

5 динитробензолсульфонамида.

Стадия 4

N-[(1S,3S,4R)-Рел-7-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензоил]-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамид (55 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ДХМ (0,752 мл). При 0°C туда

10 добавляют меркаптоуксусную кислоту (6,27 мкл) и ТЭА (31,4 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют хлороформ, смесь промывают 4 N водным раствором гидроксида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с

15 обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 183: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойную кислоту (30 мг), полученную на стадии 2 из Примера 172, и трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (16,1 мг) растворяют в ТГФ (0,323 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,027 мл) и ГАТУ (49,1 мг),

25 затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата.

Стадия 2

Трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамат (42 мг),

30 полученный на стадии 1 выше, растворяют в MeOH (0,84 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,84 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа.

35 Туда добавляют хлороформ и 2 N водный раствор гидроксида натрия (1,68 мл), смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 184: Синтез 5'-((1R,2S,4S)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-3 из Примера 171 повторяют с применением гидрохлорида N-[(1R,2S,4S)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-3-ил]-2,4-динитробензолсульфонамида, полученного на стадии 2 из Примера 182, вместо гидрохлорида N-((1R,2R,4S)-рел-7-

45 азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)-2,4-динитробензолсульфонамида-изомер-В с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 185: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-

карбонитрила

Методику стадий 3-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(6,7-дифтор-1-метилбензотриазол-5-ил)бензойной кислоты, полученной на стадии 1 из Примера 175, вместо 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойной кислоты и с применением гидрохлорида трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 186: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-метокси-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5-Бром-2,3,4-трифторбензальдегид (480 мг) растворяют в 1,2-диметоксиэтаноле (4,8 мл). При комнатной температуре туда добавляют моногидрат гидразина (7,68 мл), затем перемешивают при 80°C в течение 5 часов. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 5-бром-6,7-дифтор-1H-индазола.

Стадия 2

5-Бром-6,7-дифтор-1H-индазол (97 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (1,38 мл). При комнатной температуре туда добавляют метанол (0,1 мл), карбонат цезия (271 мг), 2,2-диметилоксиран (0,074 мл), затем перемешивают при 80°C в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-6-фтор-7-метокси-индазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 3

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (45,0 мг), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 1-(5-бром-6-фтор-7-метоксииндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (43,8 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,50 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (4,89 мг), X-phos (8,11 мг) и трикалийфосфат (67,7 мг), затем перемешивают при 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТГФ (0,45 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (0,56 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Туда добавляют МТБЭ и смесь промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-метоксииндазол-5-ил]бензойной кислоты.

Стадия 4

Методику стадий 3-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-метоксииндазол-5-ил]бензойной кислоты, полученной на стадии 3 выше, вместо 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойной кислоты и с применением трет-бутил-((3-эндо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 187: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-

гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5 5-Бром-6,7-дифтор-1H-индазол (101 мг), полученный на стадии 1 из Примера 186, растворяют в ДМФ (1,44 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат цезия (283 мг) и 2,2-диметилоксиран (0,077 мл), затем перемешивают при 80°C в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-6,7-дифториндазол-1-ил)
10 -2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

15 Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 1-(5-бром-6,7-дифториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 188: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

20 Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 1-(5-бром-6,7-дифториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 из Примера 187, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

25 Пример 189: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

30 Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 1-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 из Примера 142, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением гидрохлорида трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 190: Синтез (S)-5'-(3-амино-3-метилпирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

35 Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 1-(5-бром-6-фториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 из Примера 136, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

40 Пример 191: Синтез (S)-5'-(3-амино-3-метилпирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

45 Методику стадий 3-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензойной кислоты, полученной на стадии 1 из Примера 177, вместо 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойной кислоты и с применением трет-бутил-(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 192: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 3-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензотриазол-5-ил]бензойной кислоты, полученной на стадии 1 из Примера 177, вместо 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойной кислоты и с применением гидрохлорида трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 193: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2'',1''-терфенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 3-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]бензойной кислоты, полученной на стадии 2 из Примера 166, вместо 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойной кислоты и с применением гидрохлорида трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 194: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5-Бром-6-фтор-1H-индазол (200 мг) растворяют в ДМФ (3,1 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат цезия (606 мг) и 3-гидрокси-3-метилбутиловый эфир 4-метилбензолсульфоновой кислоты (481 мг), затем перемешивают при 90°C в течение 16 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 4-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола.

Стадия 2

Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 4-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((3-эндо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 195: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 1-(5-бром-6,7-дифториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 из Примера 187, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением гидрохлорида трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 196: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-

карбонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 172 повторяют с применением гидрохлорида трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 197: Синтез (S)-5'-(3-амино-3-метилпирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 1-(5-бром-6,7-дифториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 из Примера 187, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 198: Синтез (S)-5'-(3-амино-3-метилпирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 172 повторяют с применением трет-бутил-(S)-(3-метилпирролидин-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 199: Синтез 3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-5'-(2,7-диазаспиро[3.4]октан-6-карбонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 1-(5-бром-6-фториндазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 1 из Примера 142, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 200: Синтез 2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-3-фтор-5'-(2,7-диазаспиро[3.4]октан-6-карбонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 172 повторяют с применением трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 201: Синтез 2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-3-фтор-5'-(2,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 172 повторяют с применением трет-бутил-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 202: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-метилбензо[d]изоксазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-X

Стадия 1

Гидрохлорид трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата (36 мг) растворяют в ДХМ (2,89 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (40 мкл) и бензилхлорформиат (25 мкл), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель отгоняют и туда добавляют хлороформ и воду. Смесь экстрагируют дважды хлороформом и промывают водой и насыщенным раствором соли. Растворитель отгоняют и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением бензил-(1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилата.

Бензил-(1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат получают в виде 10 мг/мл раствора в этаноле, и разделение проводят в следующих условиях.

Изомер, имеющий более короткое время удержания, обозначают как "изомер-Х", и изомер, имеющий более длительное время удержания, обозначают как "изомер-У".

Колонка: Daicel CHIRALPAK IC 2,0×25 см

Подвижная фаза: гексан/2-пропанол=85/15

5 Скорость потока: 12,5 мл/мин

Время удержания каждого изомера:

бензил-(1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-Х: 16,93 минут

10 бензил-(1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-У: 23,82 минут.

Условия хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAK IC 4,6×150 мм

Подвижная фаза: гексан/2-пропанол=85/15

Скорость потока: 1,0 мл/мин

15 Время удержания каждого изомера:

бензил-(1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-Х: 6,972 минут

бензил-(1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-У: 9,895 минут.

20 Стадия 2

Бензил-(1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбоксилат-изомер-Х (93 г), полученный на стадии 1 выше, и 10% Pd/C (10 г) суспендируют в метаноле (1,0 л). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере водорода (50 ф/д²). Реакционный раствор фильтруют, и 25 фильтрат концентрируют с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

30 Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 6-бром-5-фтор-3-метилбензо[d]изоксазола, полученного на стадии 3 из Примера 179, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х, полученного на стадии 2 выше, вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

35 Пример 203: Синтез 2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-3-фтор-5'-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-4 из Примера 172 повторяют с применением трет-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

40 Пример 204: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

5-Бром-6-фтор-1H-индазол (300 мг) растворяют в ДМФ (4,65 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат цезия (90,9 мг) и 2,2-диэтилоксиран (0,20 мл), затем перемешивают при 90°C в течение 16 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над 45 безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 3-[(5-бром-6-фториндазол-1-ил)метил]пентан-3-ола.

Стадия 2

Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-[(5-бром-6-фториндазол-1-ил)метил]пентан-3-ола, полученного на стадии 1 выше, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 205: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксипропан-2-ил)-6-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-[(5-бром-6-фториндазол-1-ил)метил]пентан-3-ола, полученного на стадии 1 из Примера 204, вместо 10 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-(3-эндо)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

15 Пример 206: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксипропан-2-ил)-6-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Методику стадий 2-4 из Примера 172 повторяют с применением 3-[(5-бром-6-фториндазол-1-ил)метил]пентан-3-ола, полученного на стадии 1 из Примера 204, вместо 1-(5-бром-6,7-дифториндол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-(1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х, полученного на 20 стадии 2 из Примера 202, вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 207: Синтез 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты-изомер-Х

25 Стадия 1

5-Бром-6-фтор-1H-индол (500 мг) растворяют в ДМФ (7,79 мл). При комнатной температуре туда добавляют карбонат цезия (1,67 г) и этил-2-хлорацетат (573 мг), затем перемешивают при 90°C в течение 16 часов. Реакцию заканчивают насыщенным водным раствором хлорида аммония. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают 30 последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением этил-2-(5-бром-6-фториндол-1-ил)ацетата.

Стадия 2

35 3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (2 г), полученную на стадии 2 из Примера 41, и трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (1,24 г), полученный на стадии 2 из Примера 202, растворяют в ТГФ (21,8 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (1,52 мл) и ГАТУ (2,28 г), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа.

40 Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 3

45 Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (100 мг), полученный на стадии 2 выше, и этил-2-(5-бром-6-фториндол-1-ил)ацетат (69,5 мг), полученный на стадии 1 выше, суспендируют в 1,4-

диоксане (0,59 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (8,2 мг), X-phos (13,6 мг) и трикалийфосфат (113 мг), затем дегазируют и замещают азотом. В атмосфере азота перемешивают при внешней температуре 100°C в течение ночи.

5 Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол). Остаток растворяют в MeOH (1,0 мл) и туда добавляют 5 N водный раствор гидроксида натрия (1,0 мл) с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Туда добавляют МТБЭ и водный слой экстрагируют. Водный слой подкисляют хлористоводородной кислотой, туда добавляют МТБЭ и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли.

10 После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют с получением 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло [2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил-6-фтор-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты-изомер-X.

Стадия 4

15 Ацетонитрил (1,0 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (1,0 мл) добавляют к 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло [2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил-6-фтор-1H-индол-1-ил)уксусной кислоте-изомер-X (10 мг), полученному на стадии 3 выше, с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают ВЭЖХ

20 с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 208: Синтез 2-(4'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4"-циано-2,3"-дифтор-[1,1':2',1"-терфенил]-4-ил)уксусной кислоты-изомер-X

25 Методику стадий 3-4 из Примера 207 повторяют с применением метил-2-(4-бром-3-фторфенил)ацетата вместо этил-2-(5-бром-6-фториндол-1-ил)ацетата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 209: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-X

30 Стадия 1

2-Хлор-1,3-дифтор-4-нитробензол (1 г) растворяют в ТГФ (12,9 мл). Туда добавляют ТЭА (1,08 мл) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (0,59 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. Органический

35 слой сушат над сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 1-(2-хлор-3-фтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

1-(2-Хлор-3-фтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ол (1,3 г), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (9,9 мл). При комнатной температуре туда добавляют N-бромсукцинимид (1,1 г), затем перемешивают при 90°C в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток кристаллизуют из ИПЭ:гексана=1:1 и промывают дважды гексаном с получением 1-(4-бром-2-хлор-3-фтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола.

45 Стадия 3

1-(4-Бром-2-хлор-3-фтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ол (1,6 г), полученный на стадии 2 выше, NH₄Cl (1,6 г) и железо (0,8 г) суспендируют в EtOH (7,81 мл) и воде (7,81 мл), затем перемешивают при 60°C в течение ночи. Туда добавляют МТБЭ и смесь

пропускают через Целит. Туда добавляют МТБЭ и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель затем отгоняют с получением 1-(6-амино-4-бром-2-хлор-3-фторанилино)-2-метилпропан-2-ола.

5 Стадия 4

1-(6-Амино-4-бром-2-хлор-3-фторанилино)-2-метилпропан-2-ол (352 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в воде (0,70 мл) и ТГФ (1,76 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (1,06 мл) и нитрит натрия (водный раствор (0,3 мл), в котором растворен 101 мг нитрита натрия) по каплям с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют МТБЭ и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель затем отгоняют. ИПЭ:гексан=1:1 (68 мл) добавляют к остатку, и целевое соединение собирают фильтрацией и промывают ИПЭ:гексаном=1:1 с получением 1-(5-бром-7-хлор-6-фторбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

15 Стадия 5

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил) карбамат-изомер-Х (50 мг), полученный на стадии 2 из Примера 207, и 1-(5-бром-7-хлор-6-фторбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (37,4 мг), полученный на стадии 4 выше, суспендируют в 1,4-диоксане (0,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (4,1 мг), X-phos (6,8 мг) и трикалийфосфат (56,7 мг). После азотного замещения смесь перемешивают при 100°C в течение 2 часов. Туда добавляют этилацетат, и смесь помещают в NH-силикагель и промывают этилацетатом:метанолом=10:1. Растворитель отгоняют, и к остатку добавляют ацетонитрил (1,0 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (1,0 мл) с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в ДМСО и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

30 Пример 210: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

40 Пример 211: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

45 Пример 212: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)

-1H-индазол-3-карбоновой кислоты-изомер-Х

Стадия 1

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индазол-5-ил] бензойную кислоту (250 мг), полученную на стадии 1 из Примера 176, растворяют в ТГФ (2,24 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (234 мг), трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (125 мг), полученный на стадии 2 из Примера 202, и ТЭА (0,156 мл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 2

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (289 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (4,50 мл). При комнатной температуре туда добавляют NBS (120 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(6-(3-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 3

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(6-(3-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (50 мг), полученный на стадии 2 выше, и PdCl₂(PPh₃)₂ (2,4 мг) суспендируют в 1-метил-2-пирролидиноне (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют N,N-диэтилэтанолламин (0,046 мл) и после замещения СО смесь перемешивают при 125°C в течение 1 часа. трет-Бутиловый спирт (0,5 мл) и 2 N водный раствор гидроксида натрия (0,25 мл) добавляют к реакционному раствору, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют МТБЭ, и водный слой отделяют. Водный слой подкисляют хлористоводородной кислотой и экстрагируют МТБЭ. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Ацетонитрил (0,5 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,5 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 213: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (500 мг), полученную на стадии 2 из Примера 41, и гидрохлорид трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата (303,5 мг) растворяют в ТГФ (5,45 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,379 мл) и ГАТУ (569,5

мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата.

Стадия 2

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 выше, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 214: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Методику стадий 1-5 из Примера 161 повторяют с применением 3-[(2,3-дифтор-6-нитроанилино)метил]пентан-3-ола вместо 1-(2,3-дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х, полученного на стадии 2 из Примера 207, вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 215: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 161 повторяют с применением 3-[(2,3-дифтор-6-нитроанилино)метил]пентан-3-ола вместо 1-(2,3-дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 216: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 161 повторяют с применением 3-[(2,3-дифтор-6-нитроанилино)метил]пентан-3-ола вместо 1-(2,3-дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 217: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 161 повторяют с применением 3-[(2,3-дифтор-6-нитроанилино)метил]пентан-3-ола вместо 1-(2,3-дифтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 218: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 3-(аминометил)пентан-3-ола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 219: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(7-хлор-1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 3-(аминометил)пентан-3-ола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 220: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-хлор-1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 3-(аминометил)пентан-3-ола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 221: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 3-(аминометил)пентан-3-ола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 222: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты-изомер-Х

Стадия 1

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)индол-5-ил]бензойную кислоту (250 мг), полученную на стадии 1 из Примера 171, растворяют в ТГФ (2,24 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (234 мг), трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (125 мг), полученный на стадии 2 из Примера 202, и ТЭА (0,156 мл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают

хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

5 Стадия 2

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (289 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (4,50 мл). При комнатной температуре туда добавляют N-йодсукцинимид (120 мг) с
10 последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-
15 циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-йод-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 3

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-йод-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]
20 гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (20 мг), полученный на стадии 2 выше, и Pd(PPh₃)₄ (0,92 мг) суспендируют в 1-метил-2-пирролидиноне (0,2 мл). При комнатной температуре туда добавляют N,N-диэтилэтаноламин (0,0173 мл) и после замещения СО смесь перемешивают при 100°C в течение 1 часа. трет-Бутиловый спирт (0,2 мл) и 2 N водный
25 раствор гидроксида натрия (0,2 мл) добавляют в реакционный раствор с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Туда добавляют МТБЭ, и водный слой отделяют. Водный слой подкисляют хлористоводородной кислотой и экстрагируют МТБЭ. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Ацетонитрил (0,5 мл) и 4 N раствор хлористоводородной
30 кислоты-1,4-диоксана (0,5 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 223: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индазоле-3-
35 карбоновой кислоты-изомер-Х

Стадия 1

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)
40 карбамат-изомер-Х (350 мг), полученный на стадии 2 из Примера 207, и 5-бром-6-фтор-1-метилиндазол (186 мг) суспендируют в 1,4-диоксане (2,08 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (28,7 мг), X-phos (47,6 мг) и трикалийфосфат (397 мг), затем дегазируют и замещают азотом. В атмосфере азота перемешивают при
внешней температуре 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют и остаток очищают
45 хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 2

Методику стадий 2-3 из Примера 212 повторяют с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)

-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х, полученного на стадии 1 выше, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 224: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индоле-3-карбоновой кислоты-изомер-Х

Стадия 1

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (350 мг), полученный на стадии 2 из Примера 207, и 5-бром-6-фтор-1-метилиндол (185 мг) суспендируют в 1,4-диоксане (2,08 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (28,7 мг), X-phos (47,6 мг) и трикалийфосфат (397 мг), затем дегазируют и замещают азотом. В атмосфере азота перемешивают при внешней температуре 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 2

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (209 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (3,6 мл). При комнатной температуре туда добавляют N-йодсукцинимид (121 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-3-йод-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 3

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-3-йод-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (211 мг), полученный на стадии 2 выше, и PdCl₂(PPh₃)₂ (10,5 мг) суспендируют в 1-метил-2-пирролидиноне (2,11 мл). При комнатной температуре туда добавляют N,N-диэтилэтаноламин (0,197 мл) и после замещения СО смесь перемешивают при 100°C в течение 1 часа. трет-Бутиловый спирт (0,2 мл) и 2 N водный раствор гидроксида натрия (0,2 мл) добавляют к реакционному раствору, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Туда добавляют МТБЭ и водный слой отделяют. Водный слой подкисляют хлористоводородной кислотой и экстрагируют МТБЭ. Органический слой сушат над сульфатом натрия, и растворитель отгоняют с получением 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты-изомер-Х.

Стадия 4

Ацетонитрил (0,5 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,5 мл) добавляют к 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло

[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоте-изомер-Х (10 мг), полученной на стадии 3 выше, с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 225: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6-фтор-1Н-индазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат (40 мг), полученный на стадии 1 из Примера 213, и 3-[(5-бром-6-фториндазол-1-ил)метил]пентан-3-ол (29,2 мг), полученный на стадии 1 из Примера 204, суспендируют в 1,4-диоксане (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (3,3 мг), X-phos (5,5 мг) и трикалийфосфат (45,4 мг), затем перемешивают при 100°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ацетонитриле (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционный раствор концентрируют и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 226: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Стадия 1

Метил-5-бром-4-фтор-2-йод-бензоат (2 г) растворяют в диэтиловом эфире (55,7 мл). При 0°C туда добавляют раствор 2,0 M LiBH₄ в ТГФ (6,13 мл) и MeOH (0,56 мл) were added thereto, затем перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Туда добавляют МТБЭ и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением (5-бром-4-фтор-2-йод-фенил)метанола.

Стадия 2

(5-Бром-4-фтор-2-йодфенил)метанол (1,39 г), полученный на стадии 1 выше, и 3,4-дигидро-2Н-пиран (0,419 мл) растворяют в CH₂Cl₂ (8,4 мл). При комнатной температуре туда добавляют пиридиний п-толуолсульфоновую кислоту (106 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 2-[(5-бром-4-фтор-2-йодфенил)метокси]тетрагидропирана.

Стадия 3

2-[(5-Бром-4-фтор-2-йодфенил)метокси]тетрагидропиран (1,5 г), полученный на стадии 2 выше, PdCl₂(PPh₃)₂ (130 мг) и CuI (34 мг) суспендируют в ТГФ (18 мл). При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (18 мл) и 2-метил-3-бутин-2-ол (0,42 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с

получением 4-[4-бром-5-фтор-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)фенил]-2-метил-3-бутин-2-ола.

Стадия 4

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (150 мг), полученный на стадии 2 из Примера 207, и 4-[4-бром-5-фтор-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)фенил]-2-метил-3-бутин-2-ол (129 мг), полученный на стадии 3 выше, суспендируют в 1,4-диоксане (0,89 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (12,3 мг), X-phos (20,4 мг), затем перемешивают при 100°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат). Остаток растворяют в ТГФ (0,92 мл) и воде (0,46 мл). При комнатной температуре туда добавляют моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (6,9 мг), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4"-циано-2,3"-дифтор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-5-(гидроксиметил)-[1,1':2',1"-терфенил]-4'-карбонил-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х.

Стадия 5

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4"-циано-2,3"-дифтор-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутин-1-ил)-5-(гидроксиметил)-[1,1':2',1"-терфенил]-4'-карбонил-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (30 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,24 мл). При комнатной температуре туда добавляют раствор 1,0 М ФТБА в ТГФ (0,14 мл), затем перемешивают при 100°C в течение 1 часа. EtOH (0,12 мл) и 10% Pd/C (30 мг) добавляют к реакционному раствору и после замещения водородом смесь перемешивают при 70°C в течение 30 минут. Реакционный раствор фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в ТГФ. При комнатной температуре туда добавляют ТЭА (0,013 мл), ДМАП (1,1 мг) и Woc₂O (20,4 мг), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, смесь промывают 5 раз фосфорной кислотой в концентрации около 0,5 моль/л, промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ацетонитриле (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 минут. После подтверждения завершения реакции ЖХМС, растворитель отгоняют. Остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

[0607]

Пример 227: Синтез 5'-((S)-3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (400 мг), полученный на стадии 1 из Примера 41, и 4-[4-бром-5-фтор-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)фенил]-2-метил-3-бутин-2-ол (456 мг), полученный на стадии 3 из Примера 226, суспендируют в 1,4-диоксане (3,15 мл). При комнатной

температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (43,5 мг), X-phos (144 мг) и трикалийфосфат (601 мг), затем перемешивают при 100°C в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтруют и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол). Остаток растворяют в ТГФ (1,62 мл). При

5 комнатной температуре туда добавляют воду (0,81 мл), моногидрат р-толуолсульфоновой кислоты (12,3 мг), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная

10 фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутенил)фенил]бензоата.

Стадия 2

Трет-бутил-3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[2-фтор-5-(гидроксиметил)-4-(3-гидрокси-3-метил-1-бутенил)фенил]бензоат (90 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в

15 1,4-диоксане (0,9 мл). При комнатной температуре туда добавляют раствор 1,0 М ФТБА в ТГФ (0,54 мл), затем перемешивают при 100°C в течение 2 часов. EtOH (0,30 мл) и 10% Pd/C (90 мг) добавляют в реакционный раствор и после замещения водородом перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционный раствор фильтруют, и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем

20 (подвижная фаза: гексан/этилацетат). Остаток растворяют в ТГФ (1,0 мл). При комнатной температуре туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (0,5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Туда добавляют МТБЭ и экстрагируют дважды 2 N водным раствором гидроксида натрия. Водный слой подкисляют 2 N хлористоводородной кислотой и экстрагируют дважды

25 МТБЭ. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 3-(4-циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил]бензойной кислоты.

Стадия 3

3-(4-Циано-3-фторфенил)-4-[6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил]бензойную кислоту (10 мг), полученную на стадии 2 выше, растворяют в ТГФ (0,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (9,31 мг), трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамат (43,5 мг) и ТЭА (6,2 мкл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют и туда добавляют

35 MeOH (0,5 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 228: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-X

40

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 229: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензо[d]изоксазол-6-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

1-(4-Бром-5-фтор-2-гидроксифенил)этанон (150 мг), полученный на стадии 2 из

Примера 179, растворяют в ТГФ (3,2 мл). При -25°C туда добавляют диизопропиламид лития (1,0 М, раствор в ТГФ) (3,2 мл), затем перемешивают при -25°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают до -40°C и туда добавляют ацетон (0,118 мл), затем перемешивают при -40°C в течение 1 часа. Затем туда добавляют водный раствор фосфорной кислоты, туда добавляют этилацетат и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(4-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-она.

Стадия 2

1-(4-Бром-5-фтор-2-гидроксифенил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-он (60 мг), полученный на стадии 1 выше, гидрохлорид гидроксиламина (28,6 мг) и ацетат натрия (25,4 мг) растворяют в метаноле (0,69 мл), затем перемешивают при 60°C в течение ночи. Туда добавляют МТБЭ и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток растворяют в ТГФ (0,69 мл) и туда добавляют N,N'-карбонилдимидазол (36,8 мг), ТЭА (0,037 мл), затем перемешивают при 70°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(6-бром-5-фтор-1,2-бензооксазол-3-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 3

Методику стадий 1-3 из Примера 37 повторяют с применением 1-(6-бром-5-фтор-1,2-бензооксазол-3-ил)-2-метилпропан-2-ола, полученного на стадии 2 выше, вместо 1-(4-бром-3-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 230: Синтез 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил)ацетамида

Стадия 1

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат (100 мг), полученный на стадии 1 из Примера 213, и этил-2-(5-бром-6-фториндол-1-ил)ацетат (69,5 мг), полученный на стадии 1 из Примера 207, суспендируют в 1,4-диоксане (0,59 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (8,2 мг), X-phos (13,6 мг) и трикалийфосфат (113 мг), затем дегазируют и замещают азотом. В атмосфере азота перемешивают при внешней температуре 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол). Остаток растворяют в MeOH (1,0 мл) и туда добавляют 5 N водный раствор гидроксида натрия (1,0 мл) с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Туда добавляют МТБЭ и водный слой экстрагируют. Водный слой подкисляют хлористоводородной кислотой, туда добавляют МТБЭ и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над сульфатом натрия, и растворитель отгоняют с получением 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты.

Стадия 2

2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (10 мг), полученную на стадии 1 выше, растворяют в ТГФ (0,32 мл). Затем туда

добавляют N,N'-карбонилдиимидазол (5,2 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Туда добавляют двадцати восьми процентный водный аммиак (0,06 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Растворитель отгоняют, и ацетонитрил (0,2 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,2 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 231: Синтез 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил)-N-метилацетамида

2-(5-(5-((1S,2S,4R)-Рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (10 мг), полученную на стадии 1 из Примера 230, растворяют в ТГФ (0,064 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (6,7 мг), гидрохлорид метиламина (2,2 мг) и ТЭА (6,7 мкл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, и ацетонитрил (1,0 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (1,0 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в ДМСО и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 232: Синтез 2-(5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1H-индол-1-ил)-N,N-диметилацетамида

Методику из Примера 231 повторяют с применением гидрохлорида диметиламина вместо гидрохлорида метиламина с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 233: Синтез 2-(4'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4"-циано-2,3"-дифтор-[1,1':2',1"-терфенил]-4-ил)ацетамида

Стадия 1

2-(4-Бром-3-фторфенил)уксусную кислоту (600 мг) растворяют в ТГФ (10,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (1,08 г), NH₄Cl (275,4 мг) и ТЭА (1,08 мл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением 2-(4-бром-3-фторфенил)ацетамида.

Стадия 2

Методику из Примера 225 повторяют с применением 2-(4-бром-3-фторфенил)ацетамида, полученного на стадии 1 выше, вместо 3-[(5-бром-6-фториндазол-1-ил)метил]пентан-3-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 234: Синтез 2-(4'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4"-циано-2,3"-дифтор-[1,1':2',1"-терфенил]-4-ил)-N-метилацетамида

Стадия 1

2-(4-Бром-3-фторфенил)уксусную кислоту (600 мг) растворяют в ТГФ (10,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (1,08 г), метиламин (около 9,8 моль/л в MeOH) (0,525 мл) и ТЭА (1,08 мл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением 2-(4-бром-3-фторфенил)-N-метилацетамида.

Стадия 2

Методику из Примера 225 повторяют с применением 2-(4-бром-3-фторфенил)-N-метилацетамида, полученного на стадии 1 выше, вместо 3-[(5-бром-6-фториндазол-1-ил)метил]пентан-3-ола с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 235: Синтез 2-(4'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-2,3"-дифтор-[1,1':2',1"-терфенил]-4-ил)-N,N-диметилацетамида
Стадия 1

2-(4-Бром-3-фторфенил)уксусную кислоту (600 мг) растворяют в ТГФ (10,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (1,08 г), гидрохлорид диметиламина (419,9 мг) и ТЭА (1,08 мл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель
10 отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением 2-(4-бром-3-фторфенил)-N,N-диметилацетамида.
Стадия 2

Методику из Примера 225 повторяют с применением 2-(4-бром-3-фторфенил)-N,N-диметилацетамида, полученного на стадии 1 выше, вместо 3-[(5-бром-6-фториндазол-
15 1-ил)метил]пентан-3-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 236: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоксамида-изомер-Х

5-(5-((1S,2S,4R)-Рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-
20 карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновую кислоту-изомер-Х (10 мг), полученную на стадии 3 из Примера 224, растворяют в ТГФ (0,32 мл). Затем туда добавляют N,N'-карбонилдимидазол (5,2 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Туда добавляют двадцати восьми-
процентный водный аммиак (0,1 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре
25 в течение 20 минут. Растворитель отгоняют, и ацетонитрил (0,2 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,2 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Растворитель отгоняют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

30 Пример 237: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-N,1-диметил-1H-индоле-3-карбоксамида-изомер-Х

5-(5-((1S,2S,4R)-Рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-
карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновую
35 кислоту-изомер-Х (10 мг), полученную на стадии 3 из Примера 224, растворяют в ТГФ (0,064 мл). При комнатной температуре туда добавляют ГАТУ (6,7 мг), гидрохлорид метиламина (2,2 мг) и ТЭА (6,7 мкл), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, и ацетонитрил (0,5 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,2 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием
40 в течение 10 минут. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в ДМСО и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 238: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-N,N,1-триметил-1H-индоле-3-
45 карбоксамида-изомер-Х

Методику из Примера 237 повторяют с применением гидрохлорида диметиламина вместо гидрохлорида метиламина с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 239: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-

гидрокси-2-метилпропил)-7-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

10 Пример 240: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

20 Пример 241: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

30 Пример 242: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты

Стадия 1

35 Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат (200 мг), полученный на стадии 1 из Примера 213, и 5-бром-6-фтор-1-метилиндол (105,6 мг) суспендируют в 1,4-диоксане (1,19 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (16,4 мг), X-phos (27,2 мг) и трикалийфосфат (226,9 мг), затем дегазируют и замещают азотом. В атмосфере азота перемешивают при 40 внешней температуре 100°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата.

Стадия 2

45 Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат (209 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ДМФ (3,6 мл). При комнатной температуре туда добавляют N-йодсукцинимид (121 мг) с последующим перемешиванием при

комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-3-йод-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(6-фтор-3-йод-1-метил-1H-индол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат (211 мг), полученный на стадии 2 выше, и PdCl₂(PPh₃)₂ (10.5 мг) суспендируют в 1-метил-2-пирролидиноне (2,11 мл). При комнатной температуре туда добавляют N,N-диэтилэтаноламин (0,197 мл) и после замещения CO, смесь перемешивают при 100°C в течение 1 часа. трет-Бутиловый спирт (0,2 мл) и 2 N водный раствор гидроксида натрия (0,2 мл) добавляют к реакционному раствору, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Туда добавляют МТБЭ и водный слой отделяют. Водный слой подкисляют хлористоводородной кислотой и экстрагируют МТБЭ. Органический слой сушат над сульфатом натрия и растворитель отгоняют с получением 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты.

Стадия 4

Ацетонитрил (0,5 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (0,5 мл) добавляют к 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоте (10 мг), полученной на стадии 3 выше, с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Реакционный раствор концентрируют, и остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 243: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-N,1-диметил-1H-индоле-3-карбоксамид

Методику из Примера 237 повторяют с применением 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты, полученной на стадии 3 из Примера 242, вместо 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты-изомер-X с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 244: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-N,N,1-триметил-1H-индол-3-карбоксамид

Методику из Примера 237 повторяют с применением 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты, полученной на стадии 3 из Примера 242, вместо 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты-изомер-X и с применением гидрохлорида диметиламина вместо гидрохлорида метиламина с получением указанного в заголовке

соединения.

Пример 245: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоксамид

5 Методику из Примера 236 повторяют с применением 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты, полученной на стадии 3 из Примера 242, вместо 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 246: Синтез 5'-(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

15 Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 247: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила-изомер-Х

20 Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением ТГФ вместо EtOH с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 248: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 249: Синтез (S)-5-(5-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением ТГФ вместо EtOH и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 250: Синтез 5'-(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением

трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло

5 [2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 251: Синтез 5-(5-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-
10 нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением ТГФ вместо EtOH и с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-
15 карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 252: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-
20 1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-
25 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 253: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-
30 нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением ТГФ вместо EtOH и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-
35 (1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 254: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,2,3-трифтор-4-
40 нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 255: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,2,3-трифтор-4-

нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил) циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 256: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,2,3-трифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил) циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 257: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1-(аминометил) циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 258: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1-(аминометил) циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 259: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1-(аминометил) циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 260: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-

1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

5 Пример 261: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением 10 трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-X с получением указанного в заголовке соединения.

15 Пример 262: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 20 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло

25 [2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-X с получением указанного в заголовке соединения. Пример 263: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2-(дифторметил)-30 1,3-дифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-

35 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-X с получением указанного в заголовке соединения. Пример 264: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила-изомер-X

40 Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 265: Синтез (S)-5-(5-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-

(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 266: Синтез 5-(5-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 267: Синтез 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 2,6-дифтор-3-нитробензонитрила вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 268: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(6,7-дифтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,2,3-трифтор-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 269: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-хлор-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 270: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-7-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

5 Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола и с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола с получением указанного в заголовке соединения.

10 Пример 271: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-7-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением
15 трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

20 Пример 272: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-7-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола, с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола и с применением
25 трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло
30 [2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 273: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Стадия 1

35 2-Бром-1,3-дифтор-4-нитробензол (3 г) растворяют в ТГФ (31,5 мл). Туда добавляют ТЭА (2,6 мл) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (1,4 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток
40 очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(2-бром-3-фтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

1-(2-Бром-3-фтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ол (1,03 г), полученный на стадии 1 выше, растворяют в уксусной кислоте (6,7 мл). При комнатной температуре
45 туда добавляют N-йодсукцинимид (981 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 3 часов. Туда добавляют МТБЭ и воду и дважды экстрагируют МТБЭ. Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/

этилацетат) с получением 1-(2-бром-3-фтор-4-йод-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 3

1-(2-Бром-3-фтор-4-йод-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ол (1,33 г), полученный на стадии 2 выше, и железо (1,33 г) растворяют в ТГФ (10,2 мл) и 2 N хлористоводородной кислоте (10,2 мл), затем перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Туда добавляют МТБЭ, и смесь пропускают через Целит. Туда добавляют МТБЭ, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(6-амино-2-бром-3-фтор-4-йоданилино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 4

1-(6-Амино-2-бром-3-фтор-4-йоданилино)-2-метилпропан-2-ол (940 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в воде (1,88 мл) и ТГФ (4,7 мл). При 0°C туда добавляют 12 N хлористоводородную кислоту (2,82 мл) и водный раствор нитрита натрия (водный раствор, полученный растворением 209 мг нитрита натрия в 0,63 мл воды) по каплям с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют МТБЭ, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(7-бром-6-фтор-5-йодбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 5

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат-изомер-Х (50 мг), полученный на стадии 2 из Примера 207, и 1-(7-бром-6-фтор-5-йодбензотриазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (47,9 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,3 мл). При комнатной температуре туда добавляют Pd(dba)₂ (4,1 мг), X-phos (6,8 мг) и трикалийфосфат (56,7 мг). После замещения азотом смесь перемешивают при 90°C в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, и смесь помещают в NH-силикагель и промывают этилацетатом:метанолом=10:1. Растворитель отгоняют и ацетонитрил (1,0 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (1,0 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в ДМСО и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 274: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 273 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 275: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 273 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3-

эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 276: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-7-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 209 повторяют с применением 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензол вместо 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензол, с применением 1-(аминометил)циклобутанола вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола, и с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 277: Синтез 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 273 повторяют с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 213, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 278: Синтез 5'-((1R,2R,4S)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-циклопропил-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Стадия 1

1-(2-Бром-3-фтор-6-нитроанилино)-2-метилпропан-2-ол (975 мг), полученный на стадии 1 из Примера 273, растворяют в 1,4-диоксане (10,6 мл). При комнатной температуре туда добавляют дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (234 мг), циклопропилбороновую кислоту (464 мг) и трикалийфосфат (2,02 г), затем перемешивают при 10°C в течение ночи. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-((2-циклопропил-3-фтор-6-нитрофенил)амино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 2

1-((2-Циклопропил-3-фтор-6-нитрофенил)амино)-2-метилпропан-2-ол (204 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в ацетонитриле (1,5 мл). При комнатной температуре туда добавляют N-бромсукцинимид (196 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-((4-бром-2-циклопропил-3-фтор-6-нитрофенил)амино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 3

1-((4-Бром-2-циклопропил-3-фтор-6-нитрофенил)амино)-2-метилпропан-2-ол (250 мг), полученный на стадии 2 выше, и железо (250 мг) растворяют в ТГФ (2,4 мл) и 2 N хлористоводородной кислоте (2,4 мл), затем перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь пропускают через Целит. Туда добавляют

этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-((6-амино-4-бром-2-циклопропил-3-фторфенил)амино)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 4

1-((6-Амино-4-бром-2-циклопропил-3-фторфенил)амино)-2-метилпропан-2-ол (192 мг), полученный на стадии 3 выше, растворяют в ТГФ (2,0 мл) и 2 N хлористоводородной кислоте (2,0 мл). Туда по каплям добавляют водный раствор нитрита натрия (водный раствор, полученный растворением 54 мг нитрита натрия в 0,16 мл воды) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. Туда добавляют этилацетат, и смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением 1-(5-бром-7-циклопропил-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 5

Трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамат (15 мг), полученный на стадии 1 из Примера 213, и 1-(5-бром-7-циклопропил-6-фтор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (10,5 мг), полученный на стадии 4 выше, растворяют в 1,4-диоксане (0,2 мл). Туда добавляют Pd(dba)₂ (1,2 мг), X-phos (2,0 мг) и трикалийфосфат (17 мг). После азотного замещения смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Туда добавляют этилацетат, и смесь помещают в NH-силикагель и промывают этилацетатом:метанолом=10:1. Растворитель отгоняют, и ацетонитрил (1,0 мл) и 4 N раствор хлористоводородной кислоты-1,4-диоксана (1,0 мл) добавляют к остатку с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в ДМСО и очистку проводят ВЭЖХ с обращенной фазой (подвижная фаза: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 279: Синтез 5'-((1R,2R,4S)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2,1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-циклопропил-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила-изомер-Х

Методику стадий 1-5 из Примера 278 повторяют с применением трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата-изомер-Х, полученного на стадии 2 из Примера 207, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата.

Пример 280: Синтез (S)-5'-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2'-(7-циклопропил-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 278 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата, полученного на стадии 1 из Примера 37, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 281: Синтез 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-карбонил)-2'-(7-циклопропил-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила

5 Методику стадий 1-5 из Примера 278 повторяют с применением трет-бутил-N-[(3-эндо)-8-[3-(4-циано-3-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоил]-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата, полученного на стадии 3 из Примера 41, вместо трет-бутил-((1S,2S,4R)-рел-7-(4'-циано-3'-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)-7-азабицикло[2.2,1]гептан-2-ил)карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

10 Сравнительный Пример 1: Синтез 4-(2-((3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2,1]октан-8-ил)-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиримидин-4-ил)бензонитрила

15 Методику из Примера 59, описанного в Патентной литературе (ПТЛ) 1, повторяют с применением (4-цианофенил)бороновой кислоты вместо (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты, и с применением трет-бутил-N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3.2,1]октан-3-ил]карбамата вместо 4-Вос-аминопиперидина с получением указанного в заголовке соединения.

Сравнительный Пример 2: Синтез (S)-4-(3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрила

Стадия 1

20 Методику синтеза со схемы С, описанного в ПТЛ 3, повторяют с применением 1-(4-фторфенил)этанона в качестве С-1, с применением 4-гидразинобензонитрила вместо (4-(трифторметил)фенил)гидразина, и с применением (S)-трет-бутилпирролидин-3-илкарбамата вместо 1-(4-фторфенил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-4-она с получением (S)-трет-бутил-(1-(1-(4-цианофенил)-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамата.

Стадия 2

30 Методику стадии 5 из Примера 1 повторяют с применением (S)-трет-бутил-(1-(1-(4-цианофенил)-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамата, полученного на стадии 1 выше, вместо трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Сравнительный Пример 3: Синтез 4-(5-(4-фторфенил)-3-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрила

Стадия 1

35 Методику синтеза со схемы С, описанного в ПТЛ 3, повторяют с применением 1-(4-фторфенил)этанона в качестве С-1, с применением 4-гидразинобензонитрила вместо (4-(трифторметил)фенил)гидразина, и с применением трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата вместо 1-(4-фторфенил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-4-она с получением трет-бутил-6-(1-(4-цианофенил)-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата.

Стадия 2

45 Методику стадии 5 из Примера 1 повторяют с применением трет-бутил-6-(1-(4-цианофенил)-5-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-3-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата, полученного на стадии 1 выше, вместо трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Сравнительный Пример 4: Синтез 4-[5-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-2-(3-пиридилметокси)фенил]бензонитрила

Стадия 1

Методику стадий 1-2 из Примера 9 повторяют с применением 3-бром-4-метоксибензойной кислоты вместо 3-бром-4-хлорбензойной кислоты, и с применением (R)-трет-бутилпиперидин-3-илкарбамата вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбаминовой кислоты с получением (R)-трет-бутил-(1-(4'-циано-6-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

Стадия 2

(R)-трет-Бутил-(1-(4'-циано-6-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (430 мг), полученный на стадии 1 выше, растворяют в метиленхлориде (10 мл). При 0°C туда по каплям добавляют раствор 1 М BBr₃ в метиленхлориде (2,17 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Туда добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (17 мл), воду (4 мл) и CH₂Cl₂ (8 мл) с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Туда добавляют Вос₂O (0,2370 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-N-[(3R)-1-[3-(4-цианофенил)-4-гидроксибензоил]-3-пиперидил]карбамата.

Стадия 3

Трет-бутил-N-[(3R)-1-[3-(4-цианофенил)-4-гидроксибензоил]-3-пиперидил]карбамат (10 мг), полученный на стадии 2 выше, растворяют в ТГФ (0,500 мл). При 25°C туда добавляют 3-пиридилметанол (7 мг), PPh₃ на полимерной подложке (30 мг) и ДМЭАД (27,8 мг), затем перемешивают при 50°C в течение 3 часов. Туда добавляют этилацетат, и полученную смесь промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли. После того, как органический слой сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (подвижная фаза: хлороформ/метанол) с получением (S)-трет-бутил-(1-(4'-циано-6-(пиридин-3-илметокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата.

Стадия 4

Методику стадии 5 из Примера 1 повторяют с применением (S)-трет-бутил-(1-(4'-циано-6-(пиридин-3-илметокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата, полученного на стадии 3 выше, вместо трет-бутил-N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

Сравнительный Пример 5: Синтез (S)-(3-аминопирролидин-1-ил)(4-метил-4''-(трифторметил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4'-ил)метанона

Методику стадий 1-5 из Примера 19 повторяют с применением 1-бром-4-(трифторметил)бензола вместо 4-бром-2,6-дифторбензонитрила с получением указанного в заголовке соединения.

Сравнительный Пример 6: Синтез 4''-метил-5'-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила

Методику стадий 1-5 из Примера 1 повторяют с применением 3-(пирролидин-3-ил)пиридина вместо трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата с получением 4''-метил-5'-(3-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбонил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрила.

Сравнительный Пример 7: Синтез 4-(3-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-5-(п-толил)-1H-пиразол-1-ил)бензонитрила

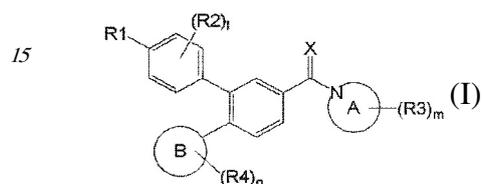
Стадия 1

Методику синтеза со схемы С, описанного в WO2015/103060, повторяют с применением 1-(4-метилфенил)этанона в качестве С-1, с применением 4-гидразинобензонитрила вместо (4-(трифторметил)фенил)гидразина, и с применением трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата вместо 1-(4-фторфенил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-4-она с получением трет-бутил-(1-(1-(4-цианофенил)-5-(п-толил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил)карбамата.

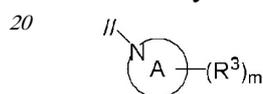
Стадия 2

Методику стадии 5 из Примера 1 повторяют с применением трет-бутил-(1-(1-(4-цианофенил)-5-(п-толил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил)карбамата, полученного на стадии 1 выше, вместо N-[(3S)-1-[3-(4-цианофенил)-4-(п-толил)бензоил]пирролидин-3-ил]карбамата с получением указанного в заголовке соединения.

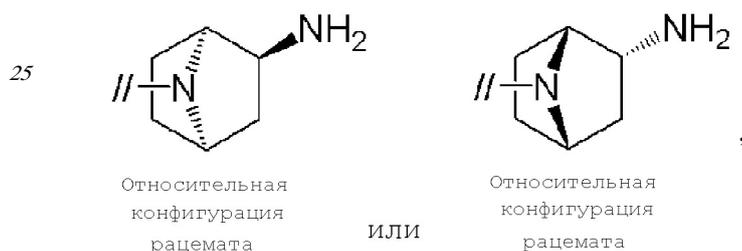
Далее представлен список соединений из примеров 1-281 и Сравнительных Примеров 1-7.



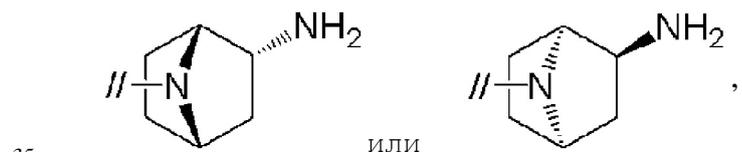
В следующих таблицах, если структура:



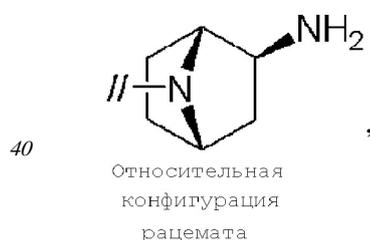
показана как:



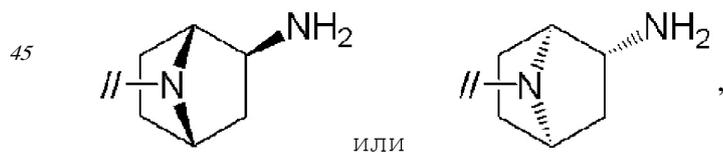
30 то соединение является смесью соединений, имеющих структуру:



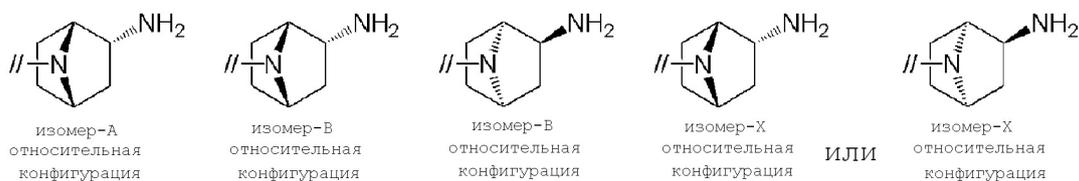
если структура показана как:



то соединение является смесью соединений, имеющих структуру:



и если структура показана как:



то соединение имеет одну из следующих структур:

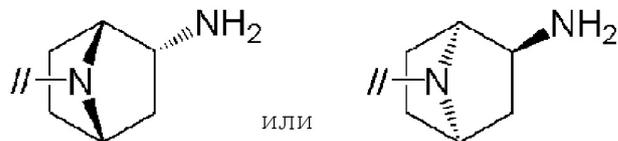


Таблица 1

Пр. №	X				МС m/z (M+1)	ЯМР
1	o				382,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,66-7,61 (1H, м), 7,53 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,01 (2H, д, J=7,7 Гц), 3,70-3,40 (4H, м), 3,24-3,13 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,03-1,90 (1H, м), 1,70-1,59 (1H, м).
2	s				398,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,52-7,49 (1H, м), 7,45-7,41 (2H, м), 7,32 (2H, дд, J=8,4, 2,3 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,2 Гц), 3,99-3,51 (4H, м), 2,27 (3H, с), 2,15-2,01 (1H, м), 1,83-1,70 (1H, м), 1,31-1,19 (1H, м).
3	o				396,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,49 (2H, с), 7,38 (1H, с), 7,33 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,1 Гц), 4,38-4,23 (1H, м), 3,73-3,61 (1H, м), 3,18-3,05 (1H, м), 3,01-2,89 (1H, м), 2,87-2,79 (1H, м), 2,27 (3H, с), 1,87-1,64 (4H, м)
4	o				422,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (3H, д, J=8,2 Гц), 7,63 (1H, с), 7,53 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,10 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,00 (2H, д, J=7,6 Гц), 4,24 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,95 (1H, д, J=9,5 Гц), 3,78 (1H, д, J=10,2 Гц), 3,51 (2H, с), 2,96 (2H, с), 2,27 (3H, с), 1,86-1,80 (2H, м), 1,71-1,60 (2H, м).
5	o				408,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,67-7,61 (1H, м), 7,58-7,47 (2H, м), 7,35-7,29 (2H, м), 7,14-7,07 (2H, м), 7,00 (2H, д, J=8,2 Гц), 4,12-4,03 (1H, м), 3,96-3,84 (2H, м), 3,76-3,71 (2H, м), 3,59-3,47 (3H, м), 2,28 (3H, с), 2,19-2,11 (2H, м).
6	o				422,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (2H, т, J=4,3 Гц), 7,65 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,56 (1H, дд, J=18,9, 1,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,01 (2H, дд, J=8,2, 2,4 Гц), 3,61-3,47 (4H, м), 2,9 (4H, т, J=1,7 Гц), 2,28 (3H, с), 1,92-1,72 (4H, м).
7	o				422,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,73 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,56 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,50 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,44 (1H, с), 7,32 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,08 (2H, д, J=8,1 Гц), 6,99 (2H, д, J=7,7 Гц), 4,65-4,57 (1H, м), 4,19-4,11 (1H, м), 3,47-3,35 (2H, м), 2,26 (2H, с), 2,04-1,44 (8H, м).
8	o				396,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,69-7,61 (1H, м), 7,51 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,33-7,32 (2H, м), 7,10 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,01 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,81-3,40 (4H, м), 2,27 (3H, с), 2,03-1,90 (2H, м), 1,44-1,22 (3H, м).
9	o				416,0 418,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,67-7,59 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,34-7,23 (3H, м), 7,16-7,10 (2H, м), 3,95-3,45 (5H, м), 2,29 (3H, с), 2,28-2,19 (1H, м), 2,06-1,96 (1H, м).
10	o				416,2 418,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,72 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,62-7,57 (1H, м), 7,50 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,28 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,17 (2H, д, J=9,5 Гц), 6,85 (1H, д, J=7,0 Гц), 3,82-3,52 (5H, м), 2,22 (3H, с), 2,19-2,12 (1H, м), 1,95-1,87 (1H, м).

Таблица 2

	11				454,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,66-7,52 (4H, м), 7,35-7,26 (3H, м), 7,01 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,86-3,47 (5H, м), 2,23-2,10 (1H, м), 1,98-1,87 (1H, м).
5	12				427,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (2d, д, J=8,2 Гц), 7,76 (1H, с), 7,73-7,67 (1H, м), 7,66-7,58 (2H, м), 7,43-7,35 (3H, м), 7,31 (1H, д, J=7,6 Гц), 4,13-4,07 (1H, м), 3,92-3,67 (2H, м), 3,64-3,49 (2H, м), 3,16 (3H, с), 2,28-2,15 (1H, м), 2,02-1,91 (1H, м).
	13				418,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,70 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,65-7,59 (1H, м), 7,52 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,2 Гц), 3,87-3,48 (5H, м), 3,14-3,06 (1H, м), 2,22-2,10 (1H, м), 1,99-1,86 (1H, м).
10	14				436,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,71 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,65-7,58 (3H, м), 7,54 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,33-7,24 (4H, м), 3,83-3,53 (5H, м), 2,23-2,11 (1H, м), 1,98-1,89 (1H, м).
	15				400,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,68 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,63-7,56 (1H, м), 7,56-7,49 (1H, м), 7,44 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,10 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,95 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,85 (1H, д, J=10,8 Гц), 3,83-3,53 (5H, м), 2,22 (3H, с), 2,19-2,10 (1H, м), 1,98-1,88 (1H, м).
	16				400,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,75 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,60 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,33-7,24 (1H, м), 7,07-6,95 (6H, м), 4,02-3,52 (5H, м), 2,22 (3H, с), 2,18-2,11 (1H, м), 1,98-1,87 (1H, м).
20	17				440,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,61-7,58 (1H, м), 7,52-7,49 (2H, м), 7,38 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,11-7,09 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=7,9 Гц), 4,63-4,57 (1H, м), 4,14-4,06 (1H, м), 2,28 (3H, с), 2,24-2,02 (2H, м), 2,00-1,89 (1H, м), 1,84-1,51 (3H, м), 1,34-1,14 (3H, м).
	18				479,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,62-7,56 (2H, м), 7,51-7,50 (1H, м), 7,44-7,42 (1H, м), 7,41-7,37 (1H, м), 7,35-7,31 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,83 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,40 (1H, д, J=3,1 Гц), 4,65-4,58 (1H, м), 4,22 4,10 (1H, м), 3,77 (3H, с), 3,74-3,72 (1H, с), 2,04-1,19 (8H, м).
25	19				418,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,71-7,68 (1H, м), 7,62 (1H, с), 7,55 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,24-7,13 (4H, м), 7,06 (2H, д, J=7,9 Гц), 3,90-3,53 (4H, м), 3,49-3,41 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,25-2,16 (1H, м), 1,99-1,93 (1H, м).
30	20				462,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,70-7,66 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=6,6, 1,5 Гц), 7,51 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,33 (1H, д, J=10,6 Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,13-7,08 (2H, м), 7,00 (1H, д, J=10,3 Гц), 3,68-3,56 (2H, м), 3,55-3,40 (4H, м), 3,23 (3H, с), 3,22-3,11 (1H, м), 2,81 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,03-1,88 (1H, м), 1,69-1,57 (1H, м).

Таблица 3

35	21				458,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,61 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,54 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,37 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,21 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 5 Гц), 7,05 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,95 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,63-4,57 (1H, м), 4,12-4,05 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,25-2,02 (3H, м), 2,00-1,69 (3H, м), 1,65-1,50 (2H, м), 1,47-1,34 (1H, м).
40	22				502,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,62 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,56-7,52 (2H, м), 7,35 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,13-7,09 (2H, м), 7,02-6,99 (1H, м), 4,62 (1H, с), 4,10 (1H, с), 3,53 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,40-3,34 (1H, м), 3,23 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,33-1,90 (6H, м), 1,70-1,55 (2H, м).
	23				497,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,62 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,57-7,50 (3H, м), 7,39-7,34 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=11,3 Гц), 7,13-7,09 (1H, м), 6,46-6,43 (1H, м), 4,63 (1H, с), 4,15 (1H, с), 3,74 (3H, с), 3,19-3,13 (1H, м), 2,05-1,78 (4H, м), 1,77-1,67 (2H, м), 1,65-1,56 (1H, м), 1,48-1,39 (1H, м).
45	24				498,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,09 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,81-7,75 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,41 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,64 (1H, с), 4,14 (1H, с), 3,99 (3H, с), 3,36-3,30 (1H, м), 2,06-1,44 (8H, м).

25	o				476,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,85-7,80 (1H, м), 7,74-7,59 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35-7,29 (1H, м), 7,26-7,21 (1H, м), 7,11 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,01 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,79-3,44 (6H, м), 3,23 (3H, с), 2,85-2,79 (2H, м), 2,10-1,98 (2H, м), 1,47-1,27 (3H, м).
26	o				502,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,63 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,57-7,52 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15-7,09 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,63 (1H, с), 4,13 (1H, с), 3,53 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,42-3,36 (1H, м), 3,23 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,09-1,45 (8H, м).
27	o				488,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,78 (1H, м), 7,71-7,48 (3H, м), 7,39-7,31 (1H, м), 7,27-7,21 (1H, м), 7,15-7,08 (2H, м), 7,03-6,98 (1H, м), 4,77-4,47 (1H, м), 4,29-3,95 (1H, м), 3,66-3,38 (4H, м), 3,23 (3H, д, J=0,9 Гц), 2,99-2,88 (1H, м), 2,81 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,72-2,55 (1H, м), 2,01-1,43 (4H, м).
28	o				516,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64-7,61 (1H, м), 7,57-7,52 (2H, м), 7,29-7,26 (1H, м), 7,21 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,2 Гц), 7,07 (1H, дд, J=7,9, 0,9 Гц), 6,95 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,61 (1H, с), 4,40 (1H, с), 4,09 (1H, с), 3,19-3,11 (1H, м), 2,65 (2H, с), 2,11-1,59 (6H, м), 1,58-1,48 (1H, м), 1,41-1,33 (1H, м), 1,04 (6H, с).

Таблица 4

29	o				398,6	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,63 (1H, м), 7,54 (1H, дд, J=10,5, 1,7 Гц), 7,50 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,2 Гц), (2H, д, J=8,2 Гц), 7,08 (2H, д, J=8,2 Гц), 5,19 (1H, т, J=5,6 Гц), 4,47 (2H, д, J=5,8 Гц), 3,71-3,50 (2H, м), 3,27-3,13 (2H, м), 2,55-2,53 (1H, м), 2,04-1,90 (1H, м), 1,70-1,61 (1H, м).
30	o				426,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,73 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,62 (1H, м), 7,55-7,49 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=7,3 Гц), 7,15 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,2 Гц), 3,68-3,46 (6H, м), 3,22 (3H, с), 3,20- (1H, м), 2,77 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,02-1,87 (1H, м), 1,69-1,57 (1H, м).
31	o				412,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,62 (1H, м), 7,55-7,49 (2H, м), 7,35-7,32 (2H, м), 7,13 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,2 Гц), 4,63 (1H, т, J=5,2 Гц), 3,62-3,56 (2H, м), 3,30-3,14 (4H, м), 2,73-2,66 (2H, м), 2,55-2,53 (1H, м), 2,03-1,90 (1H, м), 1,67-1,59 (1H, м).
32	o				426,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,49-7,38 (2H, м), 7,39-7,30 (1H, м), 7,27-7,14 (2H, м), 7,10-6,98 (2H, м), 6,90-6,67 (4H, м), 4,26-4,08 (1H, м), 3,47-3,11 (5H, м), 2,93-2,75 (2H, м), 2,38-2,14 (2H, м), 1,78-1,44 (2H, м), 1,42-1,27 (2H, м).
33	o				438,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,68 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,53 (1H, м), 7,46 (2H, т, J=8,2 Гц), 7,26 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,6 Гц), 6,95 (2H, д, J=8,2 Гц), 4,65 (1H, с), 3,92-3,60 (5H, м), 3,09 (2H, с), 2,24-2,08 (1H, м), 2,01-1,86 (1H, м), 0,77 (2H, с), 0,65 (2H, с).
34	o				440,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,63 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,56 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,46 (2H, т, J=10,2 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,04 (2H, д, J=7,6 Гц), 6,93 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,28 (1H, с), 3,64-3,48 (5H, м), 2,55 (2H, с), 1,98-1,87 (1H, м), 1,65-1,54 (1H, м), 0,96 (6H, с).
35	o				442,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,78 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,61 (1H, м), 7,57-7,51 (2H, м), 7,36-7,30 (2H, м), 7,03 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,5 Гц), 3,96-3,87 (1H, м), 3,85-3,68 (4H, м), 3,46 (2H, м), 3,27-3,21 (1H, м), 2,59-2,51 (1H, м), 2,29-2,17 (1H, м), 2,04-1,94 (1H, м), (3H, д, J=6,4 Гц).
36	o				418,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,85-7,81 (1H, м), 7,71-7,67 (1H, м), 7,63 (1H, с), 7,54 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,38-7,32 (1H, м), 7,24-7,18 (1H, м), 7,10 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,96 (1H, д, J=11,4 Гц), 4,12-4,07 (1H, м), 3,92-3,53 (4H, м), 2,31 (3H, с), 2,26-2,17 (1H, м), 2,02-1,91 (1H, м).
37	o				476,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,79 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,70-7,67 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J=6,6, 1,5 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,27 (1H, д, J=10,3 Гц), 7,21 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,1, 1,5 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,7 Гц), 6,95 (1H, д, J=11,4 Гц), 4,39 (1H, с), 3,68-3,55 (2H, м), 3,54-3,41 (2H, м), 3,21-3,12 (1H, м), 2,65 (2H, с), 2,03-1,88 (1H, м), 1,70-1,59 (1H, м), 1,04 (6H, с).

Таблица 5

	38				504,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76-7,69 (2H, м), 7,49-7,43 (2H, м), 7,09-6,96 (4H, м), 6,83 (1H, дд, J=10,8, 0,9 Гц), 4,23 (1H, дд, J=23,5, 9,2 Гц), 4,10 (2H, с), 3,75-3,64 (2H, м), 3,60 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,35 (3H, с), 3,00 (2H, с), 2,90-2,80 (4H, м).
5	39				488,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,65 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,57 (1H, д, J=10,8 Гц), 7,51 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,33 (1H, д, J=10,2 Гц), 7,23 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,14-7,06 (2H, м), 7,00 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,86-3,64 (2H, м), 3,58-3,47 (4H, м), 3,23 (3H, с), 3,03-2,86 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,77-2,55 (4H, м).
10	40				458,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82-7,77 (1H, м), 7,69-7,64 (1H, м), 7,60 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,27 (1H, д, J=10,8 Гц), 7,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 7,03 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,74-3,53 (4H, м), 3,52-3,49 (1H, м), 3,22-3,13 (1H, м), 2,63 (2H, с), 2,07-1,97 (1H, м), 1,76-1,67 (1H, м), 1,03 (6H, с).
15	41				516,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,61 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,53 (2H, дд, J=10,8, 4,7 Гц), 7,29 (1H, дд, J=10,7, 1,2 Гц), 7,22 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,07 (1H, дд, J=7,9, 1,2 Гц), 6,96 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,57 (1H, уш.с), 4,40 (1H, с), 4,05 (1H, уш.с), 2,65 (2H, с), 2,35-2,21 (2H, м), 2,12-2,03 (1H, м), 1,99-1,81 (3H, м), 1,61-1,47 (3H, м), 1,06 (6H, д, J=14,6 Гц).
20	42				396,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,71 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,61 (1H, дд, J=7,7, 1,5 Гц), 7,50 (1H, с), 7,46 (1H, дд, J=8,1, 2,6 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,07 (2H, д, J=8,1 Гц), 6,98 (2H, д, J=7,7 Гц), 3,67-3,44 (3H, м), 3,26-3,07 (2H, м), 2,27-2,16 (6H, м), 1,94-1,85 (1H, м), 1,75-1,68 (1H, м).
25	43				474,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,67-7,61 (1H, м), 7,56-7,50 (2H, м), 7,45-7,30 (7H, м), 7,04 (2H, д, J=7,6 Гц), 6,93 (2H, д, J=7,6 Гц), 5,07 (2H, с), 4,17-4,07 (1H, м), 3,91-3,52 (4H, м), 2,26-2,15 (1H, м), 2,00-1,90 (1H, м).
30	44				527,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,96 (1H, с), 7,74 (2H, дд, J=6,7, 1,8 Гц), 7,67-7,64 (1H, м), 7,54 (4H, тт, J=12,7, 4,8 Гц), 7,37 (2H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 7,32-7,28 (4H, м), 7,13 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,07-7,04 (1H, м), 3,68-3,43 (5H, м), 1,99 (1H, д, J=6,1 Гц), 1,66 (1H, дт, J=7,0, 2,2 Гц), 1,44 (2H, дд, J=6,7, 4,3 Гц), 1,12 (2H, дд, J=6,9, 4,4 Гц).
35	45				454,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,73 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,67-7,62 (1H, м), 7,56-7,50 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=6,7 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (2H, д, J=8,2 Гц), 4,19 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,72-3,43 (4H, м), 3,22-3,13 (1H, м), 2,86 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,06-1,88 (4H, м), 1,69-1,58 (1H, м).
40	46				426,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), (1H, д, J=8,2 Гц), 7,53 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,13 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,03 (2H, д, J=7,6 Гц), 3,71-3,45 (7H, м), 3,26-3,12 (1H, м), 2,69 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,34-2,19 (3H, м), 2,06-1,90 (1H, м), 1,83-1,72 (1H, м).

Таблица 6

35	47				440,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,73 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,56-7,47 (2H, м), 7,33 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,15 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,03 (2H, д, J=7,6 Гц), 3,69-3,38 (6H, м), 3,26-3,08 (4H, м), 2,78 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,32-2,19 (3H, м), 2,04-1,87 (1H, м), 1,81-1,69 (1H, м).
40	48				466,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,67 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,57 (1H, т, J=8,6 Гц), 7,43 (2H, дд, J=19,4, 4,8 Гц), 7,27 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,11 (2H, д, J=8,2 Гц), 6,95 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,65-4,53 (1H, м), 3,68-3,38 (5H, м), 3,17-3,08 (1H, м), 2,71-2,58 (1H, м), 2,11 (3H, с), 2,04 (3H, с), 1,99-1,91 (1H, м), 1,74-1,58 (1H, м), 0,76 (2H, с), 0,65 (2H, с).
45	49				400,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,71 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,62-7,56 (1H, м), 7,49 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,28 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,11 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,87 (1H, д, J=10,8 Гц), 6,73 (1H, д, J=7,6 Гц), 3,86 3,47 (5H, м), 2,21-2,09 (4H, м), 2,00-1,86 (1H, м).
50	50				402,1 404,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,71 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,64-7,56 (1H, м), 7,54-7,46 (2H, м), 7,33-7,22 (4H, м), 7,07 (2H, д, J=8,2 Гц), 4,04-3,50 (5H, м), 2,20-2,04 (1H, м), 1,96-1,82 (1H, м).
55	51				446,0 448,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,71 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,65-7,57 (1H, м), 7,55-7,46 (2H, м), 7,43 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,27 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,2 Гц), 3,78-3,50 (5H, м), 2,17-2,06 (1H, м), 1,92-1,82 (1H, м).

					394,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,75 (2d, д, J=8,2 Гц), 7,67-7,50 (3H, м), 7,33 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,10 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,01 (2H, д, J=7,6 Гц), 4,79-4,75 (1H, м), 4,51-4,47 (1H, м), 4,06 (1H, д, J=18,4 Гц), 3,73-3,52 (2H, м), 3,15-3,02 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,04-1,91 (1H, м), 1,82-1,66 (1H, м).
5					411,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, дд, J=6,6, 2,0 Гц), 7,65 (1H, с), 7,54-7,50 (2H, м), 7,34-7,33 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,2 Гц), 3,59 (5H, ддд, J=14,0, 4,3, 2,5 Гц), 2,85 (2H, с), 2,69-2,67 (2H, м), 1,70-1,60 (1H, м), 1,24 (1H, с).
					494	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,71 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,63-7,56 (3H, м), 7,53-7,45 (2H, м), 7,26 (2H, д, J=7,6 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,2 Гц), 3,87-3,47 (5H, м), 2,23-2,08 (1H, м), 1,98-1,86 (1H, м).
10					453,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,85-7,79 (1H, м), 7,68 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,61-7,55 (1H, м), 7,52-7,44 (2H, м), 7,27-7,22 (2H, м), 7,06 (2H, д, J=7,6 Гц), 6,97 (2H, д, J=7,6 Гц), 3,83-3,52 (5H, м), 3,17-3,12 (2H, м), 2,60 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,22-2,10 (1H, м), 1,98-1,86 (1H, м), 1,69 (3H, с).
15					410,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,67 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,63-7,55 (1H, м), 7,54-7,45 (2H, м), 7,25 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,04 (2H, д, J=8,2 Гц), 6,95 (2H, д, J=7,6 Гц), 3,88-3,48 (5H, м), 2,48-2,44 (2H, м), 2,22-2,08 (1H, м), 1,97-1,86 (1H, м), 1,49 (2H, дд, J=14,9, 7,3 Гц), 0,80 (3H, т, J=7,3 Гц).

Таблица 7

20					418,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,76 (3H, м), 7,73-7,61 (1H, м), 7,49-7,41 (2H, м), 7,29 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,03 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,03-3,55 (5H, м), 2,24-2,12 (1H, м), 1,98-1,88 (1H, м).
					452,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), (1H, д, J=8,2 Гц), 7,53-7,51 (1H, м), 7,49 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,34 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,19 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,2 Гц), 4,67 (1H, т, J=5,5 Гц), 3,71-3,47 (6H, м), 3,27-3,16 (1H, м), 2,35-2,21 (3H, м), 2,03-1,94 (1H, м), 1,81-1,72 (1H, м), 0,85-0,82 (2H, м), 0,74-0,70 (2H, м).
25					438,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76-7,62 (3H, м), 7,58-7,50 (2H, м), 7,36-7,26 (2H, м), 7,14-7,02 (4H, м), 5,34-5,31 (1H, м), 3,89-3,58 (6H, м), 3,23-(1H, м), 2,05-1,95 (1H, м), 1,74-1,66 (1H, м), 0,94-0,84 (4H, м).
					422,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,67 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,55 (1H, м), 7,51-7,43 (2H, м), 7,26 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,03 (4H, дд, J=28,6, 7,6 Гц), 6,15 (1H, с), 3,68-3,48 (5H, м), 2,01-1,89 (1H, м), 1,79 (3H, с), 1,74 (3H, с), 1,67-1,59 (1H, м).
30					454,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,61 (1H, м), 7,57-7,49 (2H, м), 7,33 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,11 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,02 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,82-3,56 (4H, м), 3,53-3,47 (1H, м), 3,21-3,13 (1H, м), 2,62-2,55 (2H, м), 2,13-2,03 (1H, м), 1,86-1,75 (1H, м), 1,64-1,57 (2H, м), 1,12 (6H, с).
					452,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,62 (1H, м), 7,58-7,51 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,12 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,02 (2H, д, J=7,0 Гц), 4,15-4,08 (1H, м), 3,94-3,55 (4H, м), 3,53-3,48 (2H, м), 3,19-3,14 (1H, м), 2,77-2,69 (2H, м), 2,41-2,39 (2H, м), 2,31-2,17 (1H, м), 2,02-1,94 (1H, м), 0,91-0,89 (2H, м).
40					430,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,30 (1H, с), 7,80 (1H, т, J=7,0 Гц), 7,69-7,64 (1H, м), 7,58 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,35 (1H, д, J=11,4 Гц), 7,16 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,11 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,69-3,52 (6H, м), 3,24-3,17 (1H, м), 2,71 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,04-(1H, м), 1,73-1,63 (1H, м).
					458,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,73-7,63 (3H, м), 7,59 (1H, д, J=10,8 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,20-7,14 (1H, м), 7,03 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,92 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,70-3,54 (4H, м), 3,52-3,49 (1H, м), 3,24-3,20 (1H, м), (2H, с), 2,08-1,96 (1H, м), 1,76-1,66 (1H, м), 1,04 (6H, с).
45					472,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,64 (1H, м), 7,59 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,33 (1H, д, J=10,8 Гц), 7,15-7,09 (3H, м), 7,04 (2H, д, J=7,6 Гц), 3,70-3,57 (4H, м), 3,54-3,49 (1H, м), 3,24-3,17 (1H, м), 2,57 (2H, м), 2,07-1,93 (1H, м), 1,77-1,64 (1H, м), 1,64-1,58 (2H, м), 1,12 (6H, с).

Таблица 8

					452,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,67-7,61 (1H, м), 7,56-7,49 (2H, м), 7,33 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,03 (2H, д, J=7,0 Гц), 3,82-3,52 (5H, м), 3,51 (2H, с), 3,21 (3H, с), 2,15-2,01 (1H, м), 1,89-1,75 (1H, м), 0,89-0,78 (4H, м).
5					456,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,73 (2H, д, J=6,3 Гц), 7,67-7,61 (1H, м), 7,57-7,48 (2H, м), 7,39-7,24 (4H, м), 7,02 (1H, д, J=7,6 Гц), 3,73-3,53 (4H, м), 3,51 (1H, с), 3,19-3,10 (1H, м), 2,54 (2H, с), 1,72-1,58 (1H, м), 1,48-1,35 (1H, м), 0,83-0,42 (4H, м).
10					464,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,67-7,61 (1H, м), 7,57-7,48 (2H, м), 7,39-7,33 (3H, м), 7,28 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,2 Гц), 5,16 (1H, с), 3,78-3,54 (4H, м), 3,21-3,13 (1H, м), 2,04-1,95 (1H, м), 1,67-1,58 (1H, м), 0,82-0,70 (4H, м), 0,57-0,42 (4H, м).
					444,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, с), 7,72-7,47 (3H, м), 7,37-7,31 (1H, м), 7,18 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,13-7,01 (3H, м), 4,29-4,11 (1H, м), 3,88-3,56 (4H, м), 3,52 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,22 (3H, с), 2,79 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,23-2,03 (1H, м), 1,54-1,34 (1H, м).
15					430	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,69-7,63 (1H, м), 7,58 (1H, д, J=12,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,32 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,19 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,96 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,70-4,64 (1H, м), 3,72-3,46 (6H, м), 3,26-3,18 (1H, м), 2,74-2,68 (2H, м), 2,08-1,98 (1H, м), 1,78-1,68 (1H, м).
20					444,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,73 (2H, д, J=6,7 Гц), 7,67-7,64 (1H, м), 7,57 (1H, дд, J=10,8, 1,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,31 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,20 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,07 (1H, дд, J=7,9, 1,2 Гц), 6,97 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,68-3,45 (6H, м), 3,23 (3H, с), 3,21-3,15 (1H, м), 2,80 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,04-1,93 (1H, м), 1,72-1,62 (1H, м).
					440,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,64 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,55-7,49 (2H, м), 7,34 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,05 (2H, д, J=8,2 Гц), 4,69-4,65 (1H, м), 3,70-3,37 (6H, м), 3,25-3,18 (1H, м), 2,08-1,95 (1H, м), 1,76-1,68 (1H, м), 1,19 (6H, с).
25					414,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,75 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,65 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,58-7,49 (2H, м), 7,33 (2H, д, J=7,3 Гц), 7,19 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,07 (2H, д, J=7,6 Гц), 4,63 (2H, дт, J=47,2, 6,2 Гц), 3,72-3,47 (4H, м), 3,27-3,21 (1H, м), 2,95 (2H, дт, J=25,2, 6,2 Гц), 2,10-1,99 (1H, м), 1,81-1,71 (1H, м).
30					488,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,84-7,78 (1H, м), 7,71-7,62 (2H, м), 7,56-7,51 (1H, м), 7,36-7,30 (1H, м), 7,25-7,21 (1H, м), 7,13-7,09 (2H, м), 7,03-6,98 (1H, м), 4,09-3,49 (10H, м), 3,22 (3H, с), 2,84-2,78 (2H, м), 2,19-2,10 (2H, м).

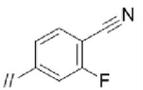
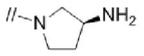
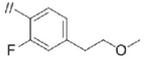
Таблица 9

35					502,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,84-7,79 (2H, м), 7,73-7,70 (1H, м), 7,57-7,52 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,25-7,20 (1H, м), 7,11 (2H, д, J=7,3 Гц), 7,00 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,19 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,10 (1H, д, J=8,2 Гц), 3,90 (1H, д, J=9,8 Гц), 3,75 (1H, д, J=10,1 Гц), 3,55-3,50 (2H, м), 3,25-3,07 (7H, м), 2,88-2,78 (2H, м), 1,86-1,73 (2H, м), 1,67-1,52 (2H, м).
					502,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82-7,77 (1H, м), 7,72-(2H, м), 7,57-7,51 (1H, м), 7,29-7,25 (1H, м), 7,22-7,18 (1H, м), 7,16-7,11 (1H, м), 7,09-7,05 (1H, м), 6,98-6,92 (1H, м), 4,40 (1H, с), 3,90-3,44 (6H, м), 2,67-2,64 (2H, м), 2,18-2,06 (2H, м), 2,04-1,90 (2H, м), 1,04 (6H, с).
40					516,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,84-7,71 (3H, м), 7,57-7,54 (1H, м), 7,29-7,24 (1H, м), 7,21-7,17 (1H, м), 7,15-7,11 (1H, м), 7,08-7,05 (1H, м), 6,97-(1H, м), 4,39 (1H, с), 4,14-4,02 (2H, м), 3,68 (2H, м), 2,95-2,84 (2H, м), 2,71-2,62 (4H, м), 1,78-1,68 (2H, м), 1,52-1,42 (2H, м), 1,04 (6H, с).
					516,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,64-7,55 (4H, м), 7,22-7,08 (4H, м), 6,92 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,01-3,88 (1H, м), 3,77-3,71 (2H, м), 3,67 (3H, с), 3,63-3,58 (3H, м), 3,47-3,40 (2H, м), 3,23-3,15 (2H, м), 2,87 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,09-2,01 (2H, м), 1,83-1,65 (4H, м).
45					502,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,00 (9H, м), 3,82 (12H, тт, J=147,2, 54,5 Гц), 3,24 (3H, д, J=5,5 Гц), 2,82 (2H, т, J=6,4 Гц), 1,76 (1H, с), 1,48 (1H, с).

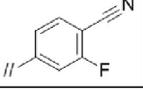
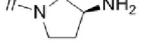
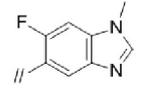
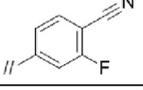
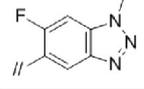
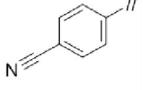
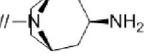
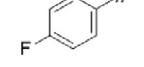
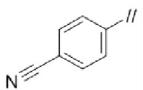
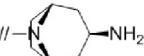
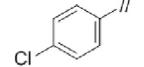
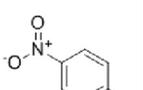
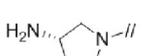
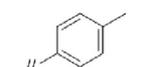
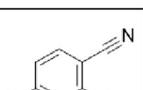
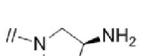
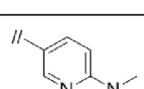
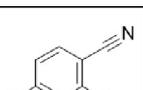
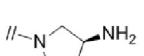
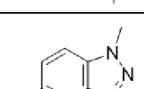
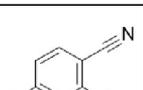
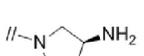
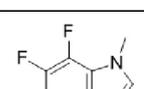
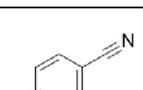
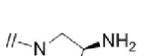
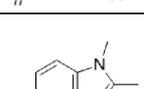
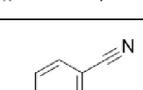
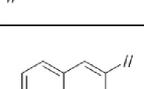
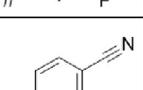
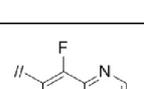
					476,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,65-7,54 (4H, м), 7,13 (4H, ддд, J=29,3, 15,0, 6,6 Гц), 6,90 (1H, д, J=11,4 Гц), 4,02-3,97 (1H, м), 3,90-3,82 (1H, м), 3,74 3,67 (2H, м), 3,59 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,49-3,43 (2H, м), 3,39-3,35 (2H, м), 3,31 (3H, с), 2,85 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,24-2,05 (2H, м).
5					488,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,79 (1H, м), 7,72-7,60 (2H, м), 7,55-7,51 (1H, м), 7,36-7,30 (1H, м), 7,27-7,21 (1H, м), 7,15-7,08 (2H, м), 7,03 6,98 (1H, м), 3,86-3,38 (10H, м), 3,23 (3H, с), 2,79 (2H, м), 2,38-2,02 (2H, м).
10					474,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,74-7,60 (2H, м), 7,56 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,39 7,30 (1H, м), 7,24 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,14-7,09 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,57 (1H, с), 4,27 (1H, с), 3,79-3,72 (1H, м), 3,66-3,61 (1H, м), 3,57-3,51 (2H, м), 3,46-3,40 (1H, м), 3,22 (3H, с), 3,21-3,17 (1H, м), 2,84-2,79 (2H, м), 2,14-2,05 (1H, м), 1,90-1,73 (1H, м).
15					502,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,59-7,51 (3H, м), 7,33 (1H, дд, J=10,7, 1,2 Гц), (1H, т, J=7,9 Гц), 7,11 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,00 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,79-3,57 (6H, м), 3,53 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,23 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,25-2,17 (2H, м), 2,01-1,81 (4H, м).
15					502,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,84-7,79 (2H, м), 7,72 (1H, с), 7,54 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,22 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,14-7,09 (2H, м), 7,00 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,15 (2H, с), 3,83 (2H, с), 3,53 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,22 (3H, с), 2,97 2,85 (4H, м), 2,81 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,89-1,63 (4H, м).

Таблица 10

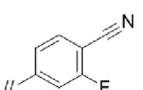
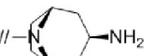
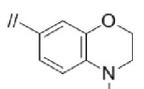
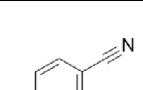
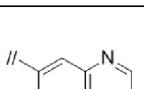
20					474,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,62 (2H, м), 7,59-7,51 (1H, м), 7,38-7,30 (1H, м), 7,27-7,22 (1H, м), 7,15-7,08 (2H, м), 7,03-6,98 (1H, м), 4,72 (1H, с), 4,39 (1H, с), 3,86-3,61 (2H, м), 3,56-3,49 (2H, м), 3,22 (3H, с), 3,10-2,93 (2H, м), 2,84-2,79 (2H, м), 1,91-1,60 (2H, м).
25					488,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,74-7,53 (3H, м), 7,38-7,31 (1H, м), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,14-7,09 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,76 (1H, с), 4,44 (1H, с), 4,02-3,85 (1H, м), 3,72-3,57 (1H, м), 3,53 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,22 (3H, с), 3,12-2,97 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,63 (3H, с), 2,18-1,91 (2H, м).
30					488,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,75-7,51 (3H, м), 7,34 (1H, т, J=10,5 Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,14-7,08 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,72 (1H, с), 4,39 (1H, с), 3,89-3,59 (2H, м), 3,53 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,22 (3H, с), 3,08-2,90 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,54 (3H, с), 2,16-1,84 (2H, м).
35					488,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80-7,75 (1H, м), 7,55-7,49 (2H, м), 7,47 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,28 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,22 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,10 (2H, дт, J=10,5, 3,8 Гц), 6,97 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,31-4,21 (1H, м), 3,54-3,29 (6H, м), 3,21 (3H, с), 3,00-2,93 (1H, м), 2,79 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,76-1,48 (4H, м).
35					443,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 9,34 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,73-7,58 (5H, м), 7,42-7,33 (1H, м), 7,11 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,07-7,01 (1H, м), 3,85-3,50 (5H, м), 2,20-2,07 (1H, м), 1,97-1,82 (1H, м).
40					441,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,19 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,08 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,72 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,68-7,65 (1H, м), 7,61 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,44-7,37 (1H, м), 7,07-6,99 (1H, м), 3,97 (3H, с), 3,86-3,42 (5H, м), 2,23-2,09 (1H, м), 1,99-1,86 (1H, м).
40					440,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,23 (1H, с), 7,69 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,66-7,60 (1H, м), 7,54 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,43 (2H, д, J=6,3 Гц), 7,35-7,28 (1H, м), 7,06-7,00 (1H, м), 6,98-6,91 (1H, м), 3,86-3,53 (8H, м), 2,22-2,10 (1H, м), 1,99-1,89 (1H, м).
45					440,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,75-7,71 (1H, м), 7,70-7,66 (1H, м), 7,64 (1H, с), 7,62-7,58 (2H, м), 7,50 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,37-7,32 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,41-4,12 (4H, м), 3,32-3,24 (1H, м), 3,16 (3H, с), 2,21-2,10 (1H, м), 1,82-1,59 (1H, м).
45					440,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,30 (1H, с), 7,75 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,69-7,64 (1H, м), 7,62-7,58 (2H, м), 7,55 (1H, с), 7,44 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,40-7,33 (1H, м), 7,08 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,86 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,13 (3H, с), 3,91-3,40 (4H, м), 3,19-3,09 (1H, м), 2,27-2,17 (1H, м), 2,06-1,93 (1H, м).

94	S				478,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,57-7,54 (1H, м), 7,51-7,49 (1H, м), 7,47 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,31 (1H, ддд, J=10,6, 5,3, 1,4 Гц), 7,24 (1H, тд, J=7,9, 2,4 Гц), 7,10 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,00 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,00-3,56 (4H, м), 3,53 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,32-3,27 (1H, м), 3,23 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,18-2,04 (1H, м), 1,85-1,74 (1H, м).
----	---	---	---	---	-------	---

5 Таблица 11

95	o				458,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,34 (1H, с), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,71 (1H, т, J=6,4 Гц), 7,67-7,63 (2H, м), 7,60 (1H, д, J=7,9 Гц), 3,81 (3H, с), 3,78-3,60 (5H, м), 2,31-2,19 (1H, м), 2,07-1,96 (1H, м).
96	o				459,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,95-8,15 (2H, м), 7,60-7,79 (4H, м), 7,37-7,46 (1H, м), 7,07-7,13 (1H, м), 4,24 (3H, с), 4,09-3,49 (5H, м), 1,95-2,20 (2H, м).
97	o				426,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,30 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,75 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,46 (1H, с), 7,32 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,16-7,09 (3H, м), 4,64-4,52 (1H, м), 4,19-4,07 (1H, м), 3,45-3,37 (1H, м), 2,11-1,40 (8H, м).
98	o				442,2 444,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,30 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,76 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,58 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,53 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,46 (1H, с), 7,35-7,32 (3H, м), 7,13 (2H, д, J=8,4 Гц), 4,65-4,58 (1H, м), 4,16-4,08 (1H, м), 3,44-3,38 (1H, м), 2,04-1,47 (8H, м).
99	o				402,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,36 (2H, д, J=6,7 Гц), 7,90 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,81 (1H, д, J=13,1 Гц), 7,75 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,64 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,33 (2H, д, J=6,7 Гц), 7,26 (2H, д, J=6,4 Гц), 3,95-3,72 (4H, м), 3,51-3,45 (1H, м), 2,50 (3H, с), 2,31-2,21 (1H, м), 2,02-1,93 (1H, м).
100	o				430,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,94-7,86 (3H, м), 7,73-7,65 (1H, м), 7,62-7,54 (2H, м), 7,50-7,43 (1H, м), 7,29-7,22 (1H, м), 7,19-7,14 (1H, м), 3,93-3,57 (5H, м), 3,03 (6H, с), 2,30-2,18 (1H, м), 2,06-1,94 (1H, м).
101	o				441,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,93-7,88 (2H, м), 7,76-7,62 (4H, м), 7,41 (1H, т, J=9,5 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,10-7,05 (1H, м), 4,28 (3H, с), 3,72-3,41 (5H, м), 2,27-2,18 (1H, м), 2,05-1,95 (1H, м).
102	o				476,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,27 (1H, с), 7,80 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,73 (1H, т, J=5,5 Гц), 7,67 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,48-7,40 (2H, м), 7,16-7,10 (1H, м), 3,98 (3H, с), 3,92-3,44 (5H, м), 2,31-2,20 (1H, м), 2,07-1,96 (1H, м).
103	o				454,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,79-7,73 (1H, м), 7,70-7,65 (1H, м), 7,63-7,55 (2H, м), 7,39 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,32 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,12-7,07 (1H, м), 6,96-6,91 (1H, м), 3,72 (3H, т, J=6,7 Гц), 3,67-3,48 (5H, м), 2,54 (3H, с), 1,99 (1H, дд, J=9,0, 3,8 Гц), 1,67-1,62 (1H, м).
104	o				476,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,91-7,86 (3H, м), 7,81-7,65 (4H, м), 7,57 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,53 (2H, тд, J=6,6, 3,4 Гц), 7,46 (1H, дд, J=10,4, 1,2 Гц), 7,16-7,12 (2H, м), 4,65 (1H, с), 4,19 (1H, с), 3,51-3,43 (1H, м), 2,11-1,49 (8H, м).
105	o				495,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,93 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,44 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,78-7,61 (5H, м), 7,50-7,43 (2H, м), 7,13 (1H, д, J=6,7 Гц), 4,65 (1H, с), 3,49-3,40 (1H, м), 2,09-1,17 (8H, м).

40 Таблица 12

106	o				497,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,85 (14, т, J=7,6 Гц), 7,59-7,38 (4H, м), 7,16 (1H, дд, J=7,9, 0,9 Гц), 6,58 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,52 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,48 (1H, дд, J=8,2, 1,8 Гц), 4,61 (1H, с), 4,22 4,13 (3H, м), 3,45-3,40 (1H, м), 3,26-3,22 (2H, м), 2,81 (3H, с), 2,06-1,15 (8H, м).
107	o				477,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,92 (1H, дд, J=4,3, 1,8 Гц), 8,39-8,35 (1H, м), 7,95-7,88 (2H, м), 7,80-7,73 (2H, м), 7,69 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,59-7,55 (2H, м), 7,50 (14, дд, J=10,4, 1,5 Гц), 7,30 (1H, дд, J=8,4, 1,7 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,68 (1H, с), 4,25 (1H, с), 3,69-3,57 (1H, м), 2,14-1,56 (8H, м).

					498,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,23 (1H, c), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,65-7,62 (2H, м), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,55 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,43-7,38 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,65 (1H, c), 4,18 (1H, c), 3,80 (3H, c), 3,39-3,35 (1H, м), 2,11-1,66 (7H, м), 1,58-1,44 (1H, м).
5					499,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,72-7,63 (3H, м), 7,58 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,46 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 4,65 (1H, c), 4,26 (3H, c), 4,16 (1H, c), 3,37-3,33 (1H, м), 2,12-1,46 (8H, м).
10					498,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,11 (1H, c), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,65 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,42 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,25 (1H, дд, J=8,5, 7,0 Гц), 7,10 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,64 (1H, c), 4,16 (1H, c), 4,06 (3H, c), 3,42-3,36 (1H, м), 2,08-1,44 (8H, м).
					462,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,32 (1H, c), 7,74 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,63 (2H, т, J=5,5 Гц), 7,56 (1H, c), 7,50 (1H, c), 7,45 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,88 (1H, дд, J=8,9, 1,8 Гц), 4,72-4,65 (1H, м), 4,32-4,22 (1H, м), 4,15 (3H, c), 2,12-1,54 (9H, м).
15					544,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,56-7,53 (2H, м), 7,35 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,25 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15-7,10 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,9 Гц), 4,67-4,61 (1H, м), 4,17-4,10 (1H, м), 3,54 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,47-3,45 (1H, м), 3,23 (3H, c), 3,02-2,94 (1H, м), 2,82 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,04-1,31 (8H, м), 1,01 (6H, д, J=6,1 Гц).
20					558,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,58-7,54 (2H, м), 7,29 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,22 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,96 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,66-4,61 (1H, м), 4,42-4,38 (1H, м), 4,16-4,10 (1H, м), 3,48-3,43 (1H, м), 3,02-2,93 (1H, м), 2,68-2,65 (2H, м), 2,06-1,32 (8H, м), 1,04 (6H, c), 1,00 (6H, д, J=5,8 Гц).
					487,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82-7,63 (6H, м), 7,49-7,40 (1H, м), 7,13 (1H, д, J=7,6 Гц), 4,27 (3H, c), 3,77-3,57 (5H, м), 2,50-2,49 (2H, м), 1,15 (2H, c), 1,06 (3H, т, J=6,9 Гц).
25					501,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,16-8,14 (1H, м), 7,79-7,72 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,66 (1H, c), 7,62 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,47-7,43 (1H, м), 7,14-7,12 (1H, м), 4,28 (3H, c), 3,74-3,52 (6H, м), 2,13-2,03 (1H, м), 1,81-1,72 (1H, м), 1,07-0,96 (6H, м).

Таблица 13

30					513,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14-8,13 (1H, м), 7,78-7,61 (5H, м), 7,45 (1H, дд, J=9,9, 4,7 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,27 (3H, c), 3,68-3,48 (6H, м), 2,18-1,95 (4H, м), 1,79-1,58 (4H, м).
35					441,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,84 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,65-7,60 (1H, м), 7,55 (1H, c), 7,50 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,39-7,34 (1H, м), 7,12 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,88 (1H, c), 6,69 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,38 (1H, д, J=7,9 Гц), 3,93-3,54 (6H, м), 3,20-3,15 (1H, м), 2,82 (2H, т, J=8,1 Гц), 2,69 (3H, c), 2,30-2,18 (1H, м), 2,06-1,92 (1H, м).
40					47,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,86 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64-7,60 (1H, м), 7,54 (1H, c), 7,50 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,42-7,36 (1H, м), 7,17-7,11 (1H, м), 6,58 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,52 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,47 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,22-4,17 (2H, м), 3,94-3,53 (4H, м), 3,30-3,21 (3H, м), 2,81 (3H, c), 2,29-2,15 (1H, м), 2,02-1,89 (1H, м).
					457,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,71-7,67 (1H, м), 7,62-7,57 (2H, м), 7,41 (1H, т, J=10,7 Гц), 7,22 (1H, c), 7,18 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,13-7,08 (1H, м), 6,94 (1H, д, J=9,5 Гц), 3,96-3,56 (4H, м), 3,30-3,26 (3H, м), 3,24-3,17 (1H, м), 2,31-2,18 (1H, м), 2,07-1,95 (1H, м).
45					473,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,69 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,63-7,56 (3H, м), 7,44 (1H, т, J=9,2 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,11-7,07 (1H, м), 7,07-7,04 (1H, м), 3,84-3,52 (4H, м), 3,31-3,28 (3H, м), 3,28-3,23 (1H, м), 2,21-2,12 (1H, м), 1,94-1,85 (1H, м).

121	o				444,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,85 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,67-7,63 (1H, м), 7,57 (1H, с), 7,53 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,42-7,35 (1H, м), 7,14-7,11 (1H, м), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,72 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,50 (1H, д, J=7,3 Гц), 4,25-4,20 (4H, м), 3,98-3,56 (4H, м), 3,30-3,25 (1H, м), 2,33-2,15 (1H, м), 2,07-1,95 (1H, м).
122	o				430,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,83 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,68-7,62 (1H, м), 7,59-7,55 (1H, м), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,40-7,34 (1H, м), 7,14-7,10 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,74 (1H, д, J=1,5 Гц), 6,56 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,01 (2H, с), 4,23-3,74 (4H, м), 3,36-3,28 (1H, м), 2,30-2,14 (1H, м), 2,11-1,95 (1H, м).
123	o				497,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,74 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,60 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,55-7,49 (3H, м), 7,37-7,33 (2H, м), 7,21 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,10 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 6,45 (1H, д, J=3,1 Гц), 4,59 (1H, с), 4,09 (1H, с), 3,75-3,69 (3H, м), 2,22-1,50 (9H, м).
124	o				498,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 8,09 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,79 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,75 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,63 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,58-7,54 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,39 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,10 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (1H, с), 4,10 (1H, с), 3,98 (3H, с), 2,61-2,57 (2H, м), 2,47-2,42 (1H, м), 2,27-1,52 (6H, м).
125	o				499,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 8,12 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,74 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,69-7,65 (1H, м), 7,62 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,44 (2H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,64 (1H, с), 4,25 (3H, с), 4,11 (1H, с), 2,34-2,10 (3H, м), 2,07-1,94 (3H, м), 1,93-1,52 (3H, м).

Таблица 14

126	o				516,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 8,25 (1H, с), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,66-7,63 (1H, м), 7,60-7,56 (2H, м), 7,45-7,41 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (1H, с), 4,10 (1H, с), 3,96 (3H, с), 2,30-2,17 (2H, м), 2,14-2,04 (1H, м), 2,01-1,51 (6H, м).
127	o				516,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,83 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,56 (2H, д, J=0,9 Гц), 7,48 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,34 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,25 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,13-7,10 (2H, м), 7,04-6,99 (1H, м), 4,78-4,72 (1H, м), 3,97-3,92 (1H, м), 3,54 (2H, т, J=8,5 Гц), 3,29-3,28 (1H, м), 3,23 (3H, с), 2,82 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,07-1,56 (10H, м).
128	o				497,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,84 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,54 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,44 (3H, дт, J=17,3, 7,9 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 6,59 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,53 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,48 (1H, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 4,58 (1H, с), 4,20 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,10 (1H, с), 3,24 (2H, т, J=4,4 Гц), 2,82 (3H, с), 2,40-1,90 (7H, м), 1,60-1,52 (2H, м).
129	o				516,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,54 (2H, с), 7,48 (1H, с), 7,34 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,25 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,16-7,08 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,91-4,84 (1H, м), 4,07-4,01 (1H, м), 3,54 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,24 (3H, с), 2,93-2,86 (1H, м), 2,82 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,31-1,96 (3H, м), 1,67-1,50 (4H, м), 1,43-1,24 (3H, м).
130	o				498,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 8,28 (1H, с), 7,77-7,73 (1H, м), 7,64 (2H, дд, J=9,8, 7,9 Гц), 7,58 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,42 (2H, д, J=9,8 Гц), 7,11 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,69 (1H, с), 4,18 (1H, с), 3,80 (3H, с), 2,45-2,28 (3H, м), 2,13-2,02 (2H, м), 1,88-1,80 (2H, м), 1,73-1,59 (2H, м).
131	o				470,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,91 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,87 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,79-7,74 (1H, м), 7,60 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,55-7,46 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,60-6,56 (1H, м), 4,66 (1H, с), 4,17 (1H, с), 3,02 (6H, с), 2,40-2,25 (3H, м), 2,10-2,01 (2H, м), 1,84-1,78 (2H, м), 1,70-1,59 (2H, м).
132	o				523,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,80 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,62-7,55 (2H, м), 7,51 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,36 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,22 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,09 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,58 (1H, с), 4,07 (1H, с), 3,13 (3H, с), 2,25-1,84 (7H, м), 1,63-1,48 (2H, м), 1,07 (6H, с).
133	o				513,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ : 7,81 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,58 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,51 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,46 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,10 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 7,06 (1H, дд, J=8,2, 1,8 Гц), 4,58 (1H, с), 4,07 (1H, с), 3,27-3,24 (3H, м), 2,27-1,84 (7H, м), 1,48 (2H, м).

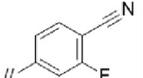
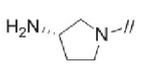
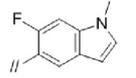
134	o				457,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,79-7,73 (1H, м), 7,72-7,66 (1H, м), 7,65-7,59 (1H, м), 7,58-7,49 (2H, м), 7,39-7,32 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,14-7,09 (1H, м), 6,45 (1H, д, J=3,1 Гц), 3,74 (3H, с), 3,69-3,60 (5H, м), 2,04-1,94 (1H, м), 1,71-1,65 (1H, м).
-----	---	---	---	---	-------	---

Таблица 15

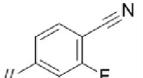
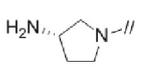
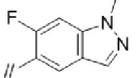
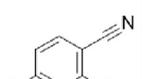
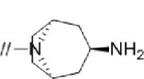
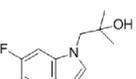
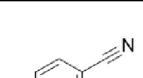
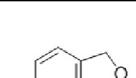
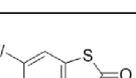
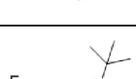
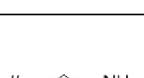
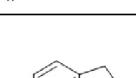
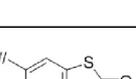
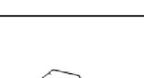
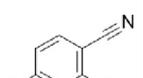
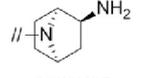
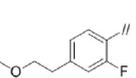
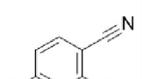
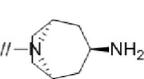
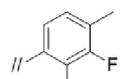
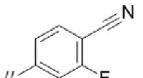
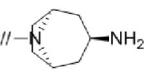
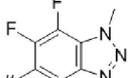
135	o				458,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, с), 7,81-7,75 (2H, м), 7,71 (1H, т, J=7,0 Гц), 7,66 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,46 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,42-7,38 (1H, м), 7,10 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,00 (3H, с), 3,79-3,66 (5H, м), 2,16-2,09 (1H, м), 1,88-1,80 (1H, м).
136	o				555,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,61 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,58-7,53 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,33 (3H, дд, J=21,4, 7,0 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 6,45 (1H, д, J=3,1 Гц), 4,64 (1H, с), 4,62-4,57 (1H, м), 4,13-4,08 (1H, м), 4,02 (2H, с), 2,25-2,14 (2H, м), 2,03-1,86 (3H, м), 1,80-1,68 (1H, м), 1,63-1,51 (2H, м), 1,46-1,33 (1H, м), 1,06 (6H, с).
137	o				468,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,61 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,56-7,50 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,22 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, с), 7,11 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,98 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,99 (2H, с), 4,95 (2H, с), 4,62-4,56 (1H, м), 4,12-4,07 (1H, м), 2,23-2,10 (2H, м), 2,05-1,86 (3H, м), 1,82-1,69 (1H, м), 1,63-1,50 (2H, м), 1,45-1,34 (1H, м).
138	o				541,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,62 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,58-7,54 (2H, м), 7,52 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,78-4,71 (1H, м), 4,65-4,58 (1H, м), 4,14-4,08 (1H, м), 2,28-2,19 (1H, м), 2,15-1,90 (3H, м), 1,87-1,70 (2H, м), 1,65-1,52 (3H, м), 1,47 (6H, д, J=7,0 Гц).
139	o				541,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,13 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,93 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,67-7,62 (2H, м), 7,59 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 4,66-4,59 (1H, м), 4,14-4,08 (1H, м), 2,24-2,05 (4H, м), 2,01-1,86 (3H, м), 1,77 (9H, с), 1,66-1,53 (2H, м).
140	o				428,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,69 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,61 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,45-7,38 (1H, м), 7,23 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,18 (1H, с), 7,10 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,98 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,99 (2H, с), 4,95 (2H, с), 3,82-3,67 (5H, м), 2,13-2,06 (1H, м), 1,85-1,78 (1H, м).
141	o				491	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,72-7,69 (1H, м), 7,64 (1H, т, J=4,7 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,45 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,24 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 3,67-3,48 (5H, м), 3,37 (3H, с), 2,02-1,91 (1H, м), 1,69-1,61 (1H, м).
142	o				556,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,79-7,74 (2H, м), 7,63 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,59-7,55 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,39 (1H, дд, J=10,7, 1,5 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,62 (1H, с), 4,60-4,56 (1H, м), 4,26 (2H, с), 4,08-4,05 (1H, м), 2,35-2,21 (2H, м), 2,12-2,06 (1H, м), 1,99-1,83 (3H, м), 1,64-1,48 (3H, м), 1,11 (6H, с).

Таблица 16

143	o		 рацемат отн. конфиг.		448,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,58 (2H, м), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,39-7,33 (1H, м), 7,25 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,16-7,10 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,49-3,86 (3H, м), 3,54 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,23 (3H, с), 2,82 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,22-2,10 (2H, м), 1,89-1,70 (1H, м), 1,64-1,48 (2H, м), 0,91 (1H, дд, J=12,2, 4,3 Гц).
144	o				476,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83 (1H, дд, J=7,9, 7,0 Гц), 7,63 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,57-7,53 (2H, м), 7,43 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,13-7,10 (2H, м), 7,03-6,99 (1H, м), 4,59 (1H, с), 4,05 (1H, с), Гц), 2,27 (3H, д, J=1,2 Гц), 2,23-2,09 (3H, м), 2,04-1,85 (3H, м), 1,63-1,49 (3H, м).
145	o				517,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,78 (1H, дд, J=7,9, 7,0 Гц), 7,67 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,63 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,59 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,50 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,16 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (1H, с), 4,40 (3H, с), 4,06 (1H, с), 2,24-1,86 (6H, м), 1,66-1,51 (3H, м).

5	146				515,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,68 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,62 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,35 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,30 (2H, д, J=11,9 Гц), 7,11 (1H, т, J=4,7 Гц), 6,44 (1H, д, J=3,1 Гц), 4,62 (1H, с), 4,01 (2H, с), 3,78-3,58 (4H, м), 3,13-2,96 (1H, м), 2,03-1,93 (1H, м), 1,72-1,61 (1H, м), 1,05 (6H, с).
	147				516,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,71-7,69 (1H, м), 7,64 (1H, д, J=7,8, 1,7 Гц), 7,57-7,57 (1H, м), 7,44 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,37 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,11 (1H, д, J=8,1, 1,7 Гц), 4,61 (1H, с), 4,25 (2H, с), 3,69-3,57 (2H, м), 3,56-3,43 (2H, м), 3,24-3,14 (1H, м), 2,02-1,90 (1H, м), 1,68-1,61 (1H, м), 1,10 (6H, с).
10	148				478,1	1H- NMR (D MSO-D6) δ: 8,97 (2H, с), 8,03-7,98 (2H, м), 7,80-7,74 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9, 1,5 Гц), 7,62 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,57-7,52 (2H, м), 7,15 (1H, д, J=8,1, 1,7 Гц), 4,69-4,62 (1H, м), 4,20-4,13 (1H, м), 2,33-1,91 (7H, м), 1,74-1,53 (2H, м).
	149				477,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 9,40-9,31 (1H, м), 8,60-8,53 (1H, м), 8,07-7,95 (2H, м), 7,78-7,68 (4H, м), 7,62 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,39-7,30 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=7,6 Гц), 4,76-4,63 (1H, м), 4,24-4,15 (1H, м), 2,36-1,81 (7H, м), 1,78-1,58 (2H, м).
15	150				477,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 9,37-9,31 (1H, м), 8,56-8,52 (1H, м), 8,13-8,08 (1H, м), 7,92-7,85 (2H, м), 7,76-7,70 (3H, м), 7,62 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,46-7,40 (1H, м), 7,10 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,73-4,66 (1H, м), 4,24-4,17 (1H, м), 2,34-2,00 (5H, м), 1,92-1,57 (4H, м).
20	151				477,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,93 (1H, д, J=4,3 Гц), 8,36 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,94 (1H, с), 7,90 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,76-7,69 (3H, м), 7,61 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,60-7,55 (1H, м), 7,51 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,40 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,10 (1H, д, J=7,9, 1,5 Гц), 4,74-4,65 (1H, м), 4,25-4,16 (1H, м), 2,31-1,58 (9H, м).

Таблица 17

25	152				478,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 9,60 (1H, с), 8,06 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,93 (1H, с), 7,75-7,74 (1H, м), 7,73-7,69 (1H, м), 7,63 (1H, с), 7,58-7,52 (2H, м), 7,45-7,41 (1H, м), 7,15-7,12 (2H, м), 4,72-4,63 (1H, м), 4,22-4,15 (1H, м), 2,13-2,04 (2H, м), 1,88-1,60 (7H, м).
	153				478,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 9,32 (1H, с), 8,12 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,75-7,71 (3H, м), 7,69-7,62 (3H, м), 7,53 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,11-7,09 (1H, м), 4,73-4,65 (1H, м), 4,24-4,15 (1H, м), 2,14-2,01 (3H, м), 1,87-1,65 (6H, м).
30	154				478,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 9,66 (2H, д, J=3,4 Гц), 8,20 (1H, с), 8,12 (1H, с), 8,03 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,75-7,66 (4H, м), 7,62 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,9, 1,5 Гц), 4,66-4,58 (1H, м), 4,15-4,07 (1H, м), 2,31-1,88 (7H, м), 1,67-1,50 (2H, м).
35	155				488,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,56 (2H, м), 7,52 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,35 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,14-7,09 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,42-3,89 (3H, м), 3,53 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,23 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,25-2,08 (2H, м), 1,79-1,68 (1H, м), 1,64-1,44 (2H, м), 0,91-0,87 (1H, м).
40	156				488,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,73-7,56 (2H, м), 7,52 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,35 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15-7,09 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,0 Гц), 4,46-3,85 (3H, м), 3,53 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,23 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,21-2,10 (2H, м), 1,79-1,68 (1H, м), 1,64-1,46 (2H, м), 0,93-0,87 (1H, м).
	157				480,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,87 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,78 (3H, с), 7,65 (2H, с), 7,59-7,51 (3H, м), 7,24 (1H, д, J=7,0 Гц), 4,67 (1H, с), 4,16 (1H, с), 2,52 (3H, с), 2,34-2,22 (2H, м), 2,14-2,02 (1H, м), 1,89-1,80 (3H, м), 1,76-1,57 (3H, м).
45	158				481,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,11 (1H, д, J=0,6 Гц), 8,02 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,86 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,67 (1H, д, J=7,8, 1,7 Гц), 7,62 (1H, д, J=10,4, 1,2 Гц), 7,59 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,28 (1H, д, J=7,9, 1,5 Гц), 4,62 (1H, с), 4,08 (1H, с), 2,26 (3H, с), 2,15-1,91 (6H, м), 1,68-1,51 (3H, м).

159	o				556,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,37 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,81-7,75 (2H, м), 7,62 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,58-7,54 (2H, м), 7,41 (1H, дд, J=10,7, 1,5 Гц), 7,26 (1H, д, J=11,6 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,87 (1H, с), 4,59 (1H, с), 4,32 (2H, с), 4,08 (1H, с), 2,28-2,10 (3H, м), 2,02-1,83 (3H, м), 1,63-1,49 (3H, м), 1,11 (6H, с).
160	o				513,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,62 (3H, дд, J=29,6, 12,8, 3,2 Гц), 7,46 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,68 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,61 (1H, с), 4,09 (1H, с), 2,23-1,88 (6H, м), 1,65-1,52 (3H, м), 1,49 (3H, т, J=7,2 Гц).
161	o				575,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,67-7,64 (2H, м), 7,59 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,48 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,16 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,81 (1H, с), 4,61 (2H, с), 4,57 (1H, с), 4,05 (1H, с), 2,34-2,21 (2H, м), 2,12-2,05 (1H, м), 1,99-1,83 (3H, м), 1,62-1,46 (3H, м), 1,15 (6H, с).

Таблица 18

162	o				535,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,78-7,64 (4H, м), 7,46 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,81 (1H, с), 4,61 (2H, с), 3,69-3,57 (2H, м), 3,55-3,46 (2H, м), 3,23-3,15 (1H, м), 2,04-1,90 (1H, м), 1,68-1,56 (1H, м), 1,15 (6H, с).
163	o				462,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,63-7,60 (1H, м), 7,57-7,53 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,26-7,21 (1H, м), 7,13-7,09 (2H, м), 7,01 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,76-3,42 (8H, м), 3,23 (3H, с), 3,13-2,92 (2H, м), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц).
164	o				476,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,59 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,56-7,52 (2H, м), 7,32 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,11 (2H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,01 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,34-3,71 (2H, м), 3,53 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,23 (3H, с), 3,12-2,94 (2H, м), 2,82 (2H, т, J=6,7 Гц), 1,99-1,91 (1H, м), 1,81-1,64 (1H, м), 1,56-1,41 (2H, м), 0,88-0,80 (1H, м).
165	o				490,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,57-7,48 (3H, м), 7,35-7,31 (1H, м), 7,24 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,11 (2H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 7,01 (1H, д, J=11,3 Гц), 3,92-3,62 (2H, м), 3,58-3,41 (4H, м), 3,23 (3H, с), 2,81 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,14-2,03 (1H, м), 1,91-1,49 (5H, м), 0,88-0,80 (1H, м).
166	o				502,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,68 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (1H, т, J=5,3 Гц), 7,21 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,95 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,46-3,86 (3H, м), 2,65 (2H, с), 2,25-2,10 (2H, м), 1,74-1,49 (4H, м), 1,04 (6H, с), 0,87 (1H, дд, J=12,2, 4,6 Гц).
167	o				477,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,99-7,96 (1H, м), 7,80-7,73 (2H, м), 7,69-7,67 (1H, м), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,50-7,46 (1H, м), 7,18-7,14 (1H, м), 4,40 (3H, д, J=6,7 Гц), 3,70-3,64 (2H, м), 3,58-3,48 (2H, м), 3,25-3,16 (1H, м), 2,08-2,04 (1H, м), 1,78-1,74 (1H, м).
168	o				527,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,68-7,59 (3H, м), 7,45 (1H, дд, J=10,4, 1,5 Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,64-4,60 (3H, м), 4,14-4,07 (1H, м), 2,30-1,87 (9H, м), 1,66-1,55 (2H, м), 0,84 (3H, т, J=7,3 Гц).
169	o				521,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,99 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,79-7,73 (2H, м), 7,70-7,64 (2H, м), 7,48-7,45 (1H, м), 7,16 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,91 (2H, т, J=5,2 Гц), 3,81 (2H, т, J=5,0 Гц), 3,69-3,45 (4H, м), 3,18-3,16 (4H, м), 2,01-1,94 (1H, м), 1,68-1,63 (1H, м).
170	o				487,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,75 (1H, дд, J=7,8, 7,2 Гц), 7,69-7,66 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,51 (2H, дд, J=18,9, 7,6 Гц), 7,39-7,35 (2H, м), 7,25 (1H, д, J=11,3 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 6,44 (1H, дд, J=3,1, 0,6 Гц), 4,86 (1H, т, J=5,2 Гц), 4,15 (2H, т, J=5,3 Гц), 3,69-3,59 (4H, м), 3,54-3,47 (2H, м), 3,22-3,18 (1H, м), 1,99-1,94 (1H, м), 1,73-1,66 (1H, м).

Таблица 19

5	171		изомер-В отн. конфиг.		541,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,74 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,61-7,55 (2H, м), 7,47 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,36-7,29 (3H, м), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 6,44 (1H, д, J=3,4 Гц), 4,62 (1H, с), 4,48-3,87 (5H, м), 2,19-2,14 (2H, м), 1,78-1,73 (1H, м), 1,62-1,49 (2H, м), 1,05 (6H, с), 0,88 (1H, дд, J=12,1, 4,7 Гц).
	172				533,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,71-7,68 (1H, м), 7,66-7,64 (1H, м), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,38 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,35-7,30 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 6,51 (1H, т, J=2,4 Гц), 4,70 (1H, с), 4,13 (2H, с), 3,70-3,55 (4H, м), 3,24-3,18 (1H, м), 2,01-1,99 (1H, м), 1,71-1,67 (1H, м), 1,05 (6H, с).
10	173				541,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76-7,53 (5H, м), 7,50-7,44 (1H, м), 7,35-7,28 (2H, м), 7,15-7,08 (1H, м), 6,44 (1H, т, J=2,7 Гц), 4,62 (1H, с), 4,30-3,84 (3H, м), 3,78-3,59 (1H, м), 3,20-3,15 (1H, м), 3,09-3,04 (1H, м), 2,25-1,50 (5H, м), 1,05 (6H, дд, J=12,4, 4,7 Гц).
	174				502,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,77 (1H, м), 7,67-7,49 (3H, м), 7,28-7,12 (3H, м), 7,09-7,05 (1H, м), 6,98-6,93 (1H, м), 4,40 (1H, д, J=3,1 Гц), 4,11-3,72 (1H, м), 3,61-3,48 (1H, м), 3,22-3,16 (1H, м), 3,10-3,03 (1H, м), 2,66 (2H, с), 2,21-1,55 (5H, м), 1,04 (6H, с).
15	175		изомер-В отн. конфиг.		503,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,98 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,75-7,70 (1H, м), 7,63 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,55-7,48 (1H, м), 7,17 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,48-3,88 (6H, м), 2,24-2,12 (2H, м), 1,75-1,51 (3H, м), 0,89 (1H, дд, J=12,1, 4,7 Гц).
20	176		изомер-В отн. конфиг.		542,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,80-7,74 (2H, м), 7,73-7,67 (1H, м), 7,64-7,56 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,40 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (1H, с), 4,49-3,89 (5H, м), 2,26-2,13 (2H, м), 1,81-1,50 (4H, м), 1,10 (6H, с).
	177		изомер-В отн. конфиг.		561,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,78-7,73 (2H, м), 7,66 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,49 (1H, дд, J=10,4, 1,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,81 (1H, с), 4,61 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,28-2,11 (2H, м), 1,80-1,51 (3H, м), 1,15 (6H, с), 0,89 (1H, дд, J=11,7, 4,7 Гц).
25	178				635,9	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64-7,56 (4H, м), 7,51 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,44 (1H, д, J=11,6 Гц), 7,14 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,64 (1H, с), 4,58 (1H, с), 4,25 (2H, с), 4,06 (1H, с), 2,34-1,85 (6H, м), 1,64-1,44 (2H, м), 1,16-1,15 (1H, м), 1,13-1,08 (6H, м).
	179				499,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,84 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,69-7,64 (2H, м), 7,63-7,58 (2H, м), 7,47 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,63-4,57 (1H, м), 4,11-4,02 (1H, м), 2,53 (3H, с), 2,24-1,90 (7H, м), 1,64-1,48 (2H, м).
30	180				459,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,79 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,74 (1H, т, J=6,7 Гц), 7,70-7,62 (3H, м), 7,45 (1H, т, J=9,0 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,82-3,49 (5H, м), 2,53 (3H, с), 2,20-2,12 (1H, м), 1,94-1,84 (1H, м).

Таблица 20

35	181				570,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80-7,73 (2H, м), 7,66-7,52 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,32 (1H, д, J=11,3 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,62-4,55 (2H, м), 4,18-4,11 (2H, м), 4,10-4,03 (1H, м), 2,47 (3H, с), 2,35-1,84 (7H, м), 1,64-1,49 (2H, м), 1,10 (6H, с).
40	182		Рацемат отн. конфиг.		502,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,64 (3H, м), 7,51 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,30-7,25 (1H, м), 7,21 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 7,07 (1H, дд, J=7,9, 1,2 Гц), 6,95 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,51-3,85 (3H, м), 3,08-2,95 (1H, м), 2,65 (2H, с), 1,82-1,68 (2H, м), 1,36-1,23 (4H, м), 1,04 (6H, с).
45	183				573,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,62 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,56 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,38 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,34 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,31 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 6,51 (1H, т, J=2,4 Гц), 4,70 (1H, с), 4,59 (1H, с), 4,13 (2H, с), 4,09 (1H, с), 2,27-2,11 (3H, м), 2,03-1,85 (4H, м), 1,64-1,48 (2H, м), 1,05 (6H, с).

					541,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,79-7,72 (3H, м), 7,60-7,53 (1H, м), 7,47 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,37-7,28 (3H, м), 7,14-7,12 (1H, м), 6,45 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,62 (1H, с), 4,53-3,89 (4H, м), 3,10-3,04 (1H, м), 2,45-2,39 (1H, м), 1,87-1,79 (1H, м), 1,72-1,69 (2H, м), 1,41-1,17 (2H, м), 1,05 (6H, с).
5					503	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,98 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,75-7,70 (1H, м), 7,63 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,55-7,48 (1H, м), 7,17 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,48-3,88 (6H, м), 2,24-2,12 (2H, м), 1,75-1,51 (3H, м), 0,89 (1H, дд, J=12,1, 4,7 Гц).
10					586,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,12 (1H, с), 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,65-7,59 (2H, м), 7,57 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,50 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,36 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,1, 1,7 Гц), 4,62 (1H, с), 4,58 (1H, с), 4,41 (2H, с), 4,06 (1H, с), 3,72 (3H, д, J=1,5 Гц), 2,30-2,18 (2H, м), 2,14-2,08 (1H, м), 2,00-1,84 (3H, м), 1,62-1,49 (3H, м), 1,09 (6H, с).
					534,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,78-7,75 (1H, м), 7,73-7,70 (1H, м), 7,66 (1H, дд, J=8,5, 1,5 Гц), 7,62-7,58 (2H, м), 7,42-7,39 (1H, м), 7,12 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,68 (1H, с), 4,33 (2H, с), 3,72-3,59 (4H, м), 3,20-3,15 (1H, м), 2,01-1,94 (1H, м), 1,69-1,63 (1H, м), 1,10 (6H, с).
15					574,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,76 (1H, дд, J=8,1, 7,2 Гц), 7,64 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,61-7,57 (3H, м), 7,42 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,14-7,11 (1H, м), 4,68 (1H, с), 4,57 (1H, с), 4,33 (2H, с), 4,05 (1H, с), 2,33-2,20 (2H, м), 2,12-2,07 (1H, м), 1,97-1,83 (3H, м), 1,61-1,48 (3H, м), 1,10 (6H, с).
20					542,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,80-7,74 (2H, м), 7,73-7,67 (1H, м), 7,64-7,56 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,40 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (1H, с), 4,49-3,89 (5H, м), 2,26-2,13 (2H, м), 1,81-1,50 (4H, м), 1,10 (6H, с).

Таблица 21

25					529,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76-7,73 (1H, м), 7,70-7,60 (2H, м), 7,56-7,54 (1H, м), 7,47 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,35 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,32-7,28 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,44 (1H, д, J=3,1 Гц), 4,62 (1H, с), 4,01 (2H, с), 3,75-3,50 (4H, м), 1,77-1,73 (2H, м), 1,25-1,16 (3H, м), 1,05 (6H, с).
					549,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,98-7,95 (1H, м), 7,78-7,64 (4H, м), 7,48-7,44 (1H, м), 7,17-7,14 (1H, м), 4,82-4,81 (1H, м), 4,63-4,60 (2H, м), 3,72-3,50 (4H, м), 1,80-1,73 (2H, м), 1,26-1,15 (9H, м).
30					561,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,78-7,73 (2H, м), 7,66 (2H, д, J=7,6 Гц), 7,49 (1H, дд, J=10,4, 1,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,81 (1H, с), 4,61 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,28-2,11 (2H, м), 1,80-1,51 (3H, м), 1,15 (6H, с), 0,89 (1H, дд, J=11,7, 4,7 Гц).
35					502,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,68 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,29 (1H, т, J=5,3 Гц), 7,21 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 7,07 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,95 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,46-3,86 (3H, м), 2,65 (2H, с), 2,25-2,10 (2H, м), 1,74-1,49 (4H, м), 1,04 (6H, с), 0,87 (1H, дд, J=12,2, 4,6 Гц).
40					570,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,09 (1H, д, J=0,6 Гц), 7,79-7,74 (2H, м), 7,63 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,57-7,55 (2H, м), 7,43 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,39 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,59 (1H, с), 4,48 (1H, с), 4,42-4,38 (2H, м), 4,08 (1H, с), 2,23-2,12 (3H, м), 1,98-1,87 (5H, м), 1,62-1,51 (3H, м), 1,12 (6H, с).
					560,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,79-7,75 (1H, м), 7,73-7,70 (1H, м), 7,64-7,57 (3H, м), 7,43 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,1, 1,7 Гц), 4,69 (1H, с), 4,33-3,66 (5H, м), 2,20-2,14 (2H, м), 1,78-1,72 (1H, м), 1,65-1,50 (2H, м), 1,10 (6H, с), 0,93-0,89 (1H, м).
45					559,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,62-7,58 (2H, м), 7,38-7,30 (4H, м), 7,14 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 6,52-6,50 (1H, м), 4,71 (1H, с), 4,44-3,93 (5H, м), 2,19-2,13 (2H, м), 1,78-1,72 (1H, м), 1,64-1,50 (2H, м), 1,04 (6H, с), 0,92-0,88 (1H, м).
					548,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,79-7,69 (3H, м), 7,64-7,58 (2H, м), 7,40 (1H, дд, J=9,9, 4,1 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,1, 1,7 Гц), 4,69 (1H, с), 4,33 (2H, с), 3,75-3,64 (4H, м), 1,80 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,30-1,18 (3H, м), 1,10 (6H, с).

					c).	
198	o				547,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,71-7,58 (3H, м), 7,37 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,31-7,29 (1H, м), 7,12 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 6,56 (1H, с), 6,52-6,50 (1H, м), 4,71 (1H, с), 4,13 (2H, с), 3,74-3,63 (4H, м), 1,81-1,78 (2H, м), 1,29-1,17 (3H, м), 1,04 (6H, с).
199	o				542,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,72-7,69 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,58 (1H, дд, J=12,5, 7,9 Гц), 7,45 (1H, дд, J=10,7, 4,6 Гц), 7,40-7,36 (1H, м), 7,13-7,09 (1H, м), 4,61 (1H, с), 4,25 (2H, с), 3,82-3,52 (8H, м), 2,13-2,07 (2H, м), 1,10 (6H, с).

Таблица 22

200	o				559,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,78-7,74 (1H, м), 7,72-7,68 (1H, м), 7,66-7,64 (1H, м), 7,62-7,58 (1H, м), 7,39-7,29 (3H, м), 7,14-7,10 (1H, м), 6,51 (1H, с), 4,71 (1H, с), 4,13 (2H, с), 3,76-3,50 (8H, м), 2,11-2,07 (2H, м), 1,05 (6H, с).
201	o				573,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,82 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,61 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,38 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,34-7,29 (2H, м), 7,12 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 6,52-6,50 (1H, м), 4,71 (1H, с), 4,13-4,04 (4H, м), 3,75 (2H, дд, J=46,2, 9,9 Гц), 3,25-3,16 (2H, м), 2,86-2,81 (2H, м), 1,73-1,68 (2H, м), 1,47-1,41 (2H, м), 1,04 (6H, с).
202	o				485,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,74-7,72 (1H, м), 7,66-7,61 (3H, м), 7,47 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,46-3,90 (2H, м), 3,22-3,16 (1H, м), 2,52 (3H, с), 2,21-2,12 (2H, м), 1,78-1,72 (1H, м), 1,64-1,50 (2H, м), 0,93-0,90 (1H, м).
203	o				559,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,67 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,62-7,58 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,33 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,30 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,12 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 6,52-6,50 (1H, м), 4,70 (1H, с), 4,13 (2H, с), 3,85-3,70 (4H, м), 3,07-2,75 (6H, м), 1,05 (6H, с).
204	o				544,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,6 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,71-7,68 (1H, м), 7,65-7,63 (1H, м), 7,57 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,43 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,37 (1H, дд, J=10,5, 2,3 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,33 (1H, с), 4,24 (2H, с), 3,68-3,60 (4H, м), 3,21-3,18 (1H, м), 2,04-1,99 (1H, м), 1,74-1,67 (1H, м), 1,38-1,30 (4H, м), 0,85 (6H, т, J=7,3 Гц).
205	o				584,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,6 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,63 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,58-7,55 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,38 (1H, дд, J=10,7, 1,2 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 4,59 (1H, с), 4,34 (1H, с), 4,24 (2H, с), 4,08 (1H, с), 2,23-2,13 (3H, м), 2,02-1,88 (3H, м), 1,80-1,50 (3H, м), 1,39-1,31 (4H, м), 0,85 (6H, т, J=7,5 Гц).
206	o				570,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,72-7,69 (1H, м), 7,62-7,56 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,39 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,45-3,64 (6H, м), 2,19-2,13 (2H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,65-1,51 (2H, м), 1,37-1,31 (4H, м), 0,92 (1H, дд, J=12,1, 4,1 Гц), 0,85 (6H, т, J=7,3 Гц).
207	o				527,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,75 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,61 (1H, с), 7,54 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,38 (1H, д, J=10,1 Гц), 7,33 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,15 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,43 (1H, д, J=2,7 Гц), 4,79 (2H, с), 4,46-3,48 (3H, м), 2,24-2,05 (2H, м), 1,80-1,76 (1H, м), 1,69-1,64 (1H, м), 1,57-1,53 (1H, м), 1,06-1,01 (1H, м).

Таблица 23

208	o				488,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,80 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,71-7,68 (1H, м), 7,61-7,58 (1H, м), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,37 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,26 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,14-7,11 (2H, м), 7,03 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,43-3,57 (5H, м), 2,19-2,13 (2H, м), 1,78-1,72 (1H, м), 1,59-1,50 (2H, м), 0,90 (1H, дд, J=11,9, 4,3 Гц).
209	o				577,2 579,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,74-7,69 (2H, м), 7,63-7,59 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,78 (2H, с), 4,71 (1H, с), 4,41-3,56 (3H, м), 2,18-2,10 (2H, м), 1,75-1,68 (1H, м), 1,60-1,54 (1H, м), 1,51-1,46 (1H, м), 1,13 (6H, с), 0,86 (1H, дд, J=12,1, 4,7 Гц).

					551,2 553,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,73-7,68 (2H, м), 7,65-7,61 (2H, м), 7,43-7,40 (1H, м), 7,10 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 4,78 (2H, с), 4,71 (1H, с), 3,65-3,46 (4H, м), 3,24-3,23 (1H, м), 1,98-1,93 (1H, м), 1,63-1,59 (1H, м), 1,13 (6H, с).
5					591,2 593,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,71 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,62-7,60 (2H, м), 7,55 (1H, с), 7,42 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,10 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,77 (2H, с), 4,70 (1H, с), 4,53 (1H, с), 4,01 (1H, с), 2,22-2,04 (3H, м), 1,92-1,80 (3H, м), 1,56-1,45 (3H, м), 1,12 (6H, с).
			 изомер-Х отн. конфиг.		586,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,76-7,70 (2H, м), 7,63-7,58 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,41 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,12 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,67 (1H, с), 4,46-3,50 (5H, м), 2,21-2,12 (2H, м), 1,80-1,74 (1H, м), 1,66-1,60 (1H, м), 1,56-1,51 (1H, м), 1,11 (6H, с), 0,98-0,93 (1H, м).
10			 рацемат отн. конфиг.		577,3 579,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,78-7,73 (2H, м), 7,68-7,63 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,1, 1,1 Гц), 4,81 (2H, с), 4,75 (1H, с), 4,45-3,82 (3H, м), 2,22-2,12 (2H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,64-1,59 (1H, м), 1,55-1,50 (1H, м), 1,17 (6H, с), 0,91 (1H, дд, J=11,7, 4,4 Гц).
			 изомер-Х отн. конфиг.		589,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,79-7,72 (2H, м), 7,66-7,63 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=10,4, 1,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (2H, с), 4,45 (1H, с), 4,33-3,50 (3H, м), 2,21-2,15 (2H, м), 1,79-1,72 (1H, м), 1,64-1,50 (2H, м), 1,44-1,35 (4H, м), 0,91-0,87 (7H, м).
15					563,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,78-7,72 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,64 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,47 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (2H, с), 4,46 (1H, с), 3,67-3,43 (4H, м), 3,22-3,16 (1H, м), 2,04-1,90 (1H, м), 1,70-1,62 (1H, м), 1,44-1,35 (4H, м), 0,89 (6H, т, J=7,5 Гц).
20					603,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,67-7,59 (3H, м), 7,48 (1H, д, J=11,3 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,61 (2H, с), 4,58 (1H, с), 4,46 (1H, с), 4,05 (1H, с), 2,33-2,20 (2H, м), 2,12-2,07 (1H, м), 1,96-1,84 (3H, м), 1,61-1,49 (3H, м), 1,42-1,37 (4H, м), 0,89 (6H, т, J=7,3 Гц).

Таблица 24

			 Рацемат отн. конфиг.		589,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,66-7,63 (2H, м), 7,49 (1H, дд, J=10,4, 1,2 Гц), 7,17 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,61 (2H, с), 4,45 (1H, с), 4,33-3,50 (3H, м), 2,21-2,15 (2H, м), 1,79-1,72 (1H, м), 1,64-1,50 (2H, м), 1,44-1,35 (4H, м), 0,91-0,87 (7H, м).
30			 изомер-Х отн. конфиг.		605,2 607,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,79-7,72 (2H, м), 7,67-7,63 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,81 (2H, с), 4,45-3,92 (4H, м), 2,22-2,13 (2H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,64-1,59 (1H, м), 1,55-1,37 (5H, м), 0,93-0,87 (7H, м).
					579,3 581,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,78-7,72 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,47 (1H, дд, J=10,4, 3,7 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,82 (2H, с), 4,37 (1H, с), 3,69-3,49 (4H, м), 3,23-3,20 (1H, м), 2,06-1,97 (1H, м), 1,75-1,67 (1H, м), 1,52-1,35 (4H, м), 0,90 (6H, т, J=7,3 Гц).
35					619,3 621,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,78-7,74 (1H, м), 7,68-7,47 (1H, м), 7,14 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,82 (2H, с), 4,60 (1H, с), 4,37 (1H, с), 4,07 (1H, с), 2,24-2,13 (3H, м), 2,02-1,88 (3H, м), 1,63-1,38 (7H, м), 0,90 (6H, т, J=7,5 Гц).
40			 Рацемат отн. конфиг.		605,2 607,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,79-7,72 (2H, м), 7,67-7,63 (2H, м), 7,50-7,48 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,81 (2H, с), 4,45-3,92 (4H, м), 2,22-2,13 (2H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,64-1,59 (1H, м), 1,55-1,37 (5H, м), 0,93-0,87 (7H, м).
			 изомер-Х отн. конфиг.		585,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,99 (1H, с), 7,94 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,76-7,68 (2H, м), 7,62-7,58 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=11,3 Гц), 7,34 (1H, т, J=5,3 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,73 (1H, с), 4,44-3,51 (5H, м), 2,21-2,13 (2H, м), 1,78-1,72 (1H, м), 1,60-1,50 (2H, м), 1,06 (6H, с), 0,89 (1H, дд, J=12,1, 4,4 Гц).
45						

					528,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,16 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,77-7,70 (2H, м), 7,62-7,60 (1H, м), 7,57 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,43 (2H, д, J=10,4 Гц), 7,09 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,43-3,50 (6H, м), 2,19-2,14 (2H, м), 1,79-1,74 (1H, м), 1,64-1,59 (1H, м), 1,55-1,50 (1H, м), 0,94-0,90 (1H, м).
5					527,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,07 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,77-7,69 (2H, м), 7,62-7,55 (2H, м), 7,41 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,36 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,10 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,44-3,51 (6H, м), 2,20-2,13 (2H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,60-1,50 (2H, м), 0,91 (1H, дд, J=12,2, 4,6 Гц).
10					570,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,10 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,77-7,74 (2H, м), 7,72-7,69 (1Г, м), 7,62-7,56 (2H, м), 7,44 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,39 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,45-3,64 (6H, м), 2,19-2,13 (2H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,65-1,51 (2H, м), 1,37-1,31 (4H, м), 0,92 (1H, дд, J=12,1, 4,1 Гц), 0,85 (6H, т, J=7,3 Гц).

Таблица 25

15					544,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,80 (1H, м), 7,70-7,67 (1H, м), 7,61-7,58 (1H, м), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,41-7,38 (1H, м), 7,28 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,13 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,02 (1H, д, J=10,1 Гц), 5,30 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,99-4,87 (2H, м), 4,44-3,53 (4H, м), 2,21-2,11 (2H, м), 1,92-1,88 (1H, м), 1,77-1,49 (4H, м), 1,23-1,18 (6H, м), 0,88 (1H, дд, J=12,1, 4,7 Гц).
20					518,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,80 (1H, м), 7,70-7,67 (1H, м), 7,64-7,62 (1H, м), 7,52 (1H, дд, J=7,9, 2,1 Гц), 7,37 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,29 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 7,01 (1H, д, J=9,8 Гц), 5,30 (1H, д, J=7,3 Гц), 4,99-4,88 (2H, м), 4,35-4,33 (1H, м), 3,67-3,50 (4H, м), 3,17-3,12 (1H, м), 2,01-1,88 (2H, м), 1,71-1,62 (2H, м), 1,22-1,19 (6H, м).
25					557,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,87 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,79-7,68 (2H, м), 7,65-7,56 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,78 (1H, с), 4,69 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,49 (3H, с), 2,24-2,11 (2H, м), 1,81-1,48 (3H, м), 1,20 (6H, с), 0,90 (1H, дд, J=12,2, 4,3 Гц).
30					517,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,81-7,62 (6H, м), 7,44 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,16-7,13 (1H, м), 4,70 (1H, с), 3,73-3,51 (5H, м), 3,03 (2H, с), 2,03-1,93 (1H, м), 1,70-1,61 (1H, м), 1,18 (6H, с).
35					526,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,34 (2H, с), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,53 (3H, дд, J=15,4, 7,5 Гц), 7,40 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,34 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,24 (1H, с), 7,14 (2H, дд, J=12,8, 6,1 Гц), 6,47 (1H, д, J=3,4 Гц), 4,76 (2H, с), 4,45-3,94 (3H, м), 2,26-2,14 (2H, м), 1,82-1,70 (1H, м), 1,66-1,46 (2H, м), 0,90 (1H, дд, J=12,2, 4,6 Гц).
40					540,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,03 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,91 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,56-7,48 (2H, м), 7,47-7,38 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,20-7,09 (2H, м), 6,47 (1H, д, J=2,7 Гц), 4,76 (2H, с), 4,48-3,92 (3H, м), 2,61 (3H, д, J=4,6 Гц), 2,26-2,13 (2H, м), 1,82-1,72 (1H, м), 1,68-1,46 (2H, м), 0,90 (1H, дд, J=12,1, 4,4 Гц).
45					554,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,93 (1H, т, J=4,1 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,53 (2H, дд, J=19,1, 7,5 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,39 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,27 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,15 (2H, дт, J=13,2, 6,0 Гц), 6,46 (1H, д, J=3,4 Гц), 5,11 (2H, с), 4,46-3,87 (3H, м), 3,08 (3H, д, J=12,2 Гц), 2,85 (3H, с), 2,25-2,15 (2H, м), 1,82-1,71 (1H, м), 1,67-1,50 (2H, м), 0,95-0,87 (1H, м).
					487,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83 (1H, дд, J=23,7, 7,2 Гц), 7,72-7,56 (1H, м), 7,52 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,33 (3H, ддд, J=33,5, 19,8, 8,0 Гц), 7,05 (3H, дкв, J=53,3, 15,3 Гц), 4,40-3,87 (3H, м), 3,01 (2H, с), 2,22-2,14 (2H, м), 1,83-1,57 (3H, м), 0,91-0,85 (1H, м).
					501,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83-7,79 (2H, м), 7,56-7,45 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,27 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,12 (2H, тд, J=9,1, 3,7 Гц), 7,00 (с), 4,45-4,07 (3H, м), 3,02 (2H, с), 2,58 (3H, д, J=4,6 Гц), 2,21-2,15 (2H, м), 1,79-1,72 (1H, м), 1,64-1,51 (2H, м), 0,93-0,85 (1H, м).

Таблица 26

5	235		 Рацемат отн. конфиг.		515,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,96-7,91 (1H, м), 7,82 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,49-7,44 (1H, м), 7,35 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,27 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,97 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,47-3,89 (3H, м), 3,72 (2H, с), 3,00 (3H, с), 2,84 (3H, с), 2,22-2,13 (2H, м), 1,79-1,72 (1H, м), 1,67-1,48 (2H, м), 0,89 (1H, с).
	236		 изомер-Х отн. конфиг.		526,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,01 (1H, с), 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,72-7,69 (1H, м), 7,60 (1H, с), 7,56 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,40 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,30 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,46-3,93 (3H, м), 3,77 (3H, с), 2,25-2,14 (2H, м), 1,81-1,72 (1H, м), 1,67-1,49 (2H, м), 0,93-0,86 (1H, м).
10	237		 изомер-Х отн. конфиг.		540,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,13 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,94 (1H, с), 7,92-7,89 (1H, м), 7,78-7,55 (4H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,30 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,47-3,91 (3H, м), 3,77 (3H, с), 2,76 (3H, д, J=4,6 Гц), 2,23-2,15 (2H, м), 1,80-1,74 (1H, м), 1,66-1,50 (2H, м), 0,90 (1H, дд, J=12,1, 4,7 Гц).
15	238		 изомер-Х отн. конфиг.		554,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83 (1H, с), 7,80-7,75 (2H, м), 7,73-7,68 (1H, м), 7,57 (2H, т, J=18,3 Гц), 7,40 (1H, дд, J=10,7, 1,5 Гц), 7,32 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,48-3,92 (3H, м), 3,80 (3H, д, J=7,0 Гц), 3,06 (6H, с), 2,25-2,14 (2H, м), 1,80-1,70 (1H, м), 1,65-1,48 (2H, м), 0,90 (1H, т, J=8,4 Гц).
20	239		 Рацемат отн. конфиг.		531,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,87 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,80-7,64 (3H, м), 7,58 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,44 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,78 (1H, с), 4,69 (2H, с), 3,75-3,58 (5H, м), 2,49 (3H, с), 2,04-1,93 (1H, м), 1,74-1,64 (1H, м), 1,20 (6H, с).
	240		 Рацемат отн. конфиг.		571,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,87 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,75 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,63 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,78 (1H, с), 4,69 (2H, с), 4,64-4,56 (1H, м), 4,11-4,04 (1H, м), 2,49 (3H, с), 2,34-2,20 (2H, м), 2,13-2,06 (1H, м), 1,99-1,85 (3H, м), 1,66-1,47 (3H, м), 1,20 (6H, с).
25	241		 Рацемат отн. конфиг.		557,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,87 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,79-7,68 (2H, м), 7,65-7,56 (2H, м), 7,46 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,78 (1H, с), 4,69 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,49 (3H, с), 2,24-2,11 (2H, м), 1,81-1,48 (3H, м), 1,20 (6H, с), 0,90 (1H, дд, J=12,2, 4,3 Гц).
30	242		 Рацемат отн. конфиг.		527,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,07 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,77-7,69 (2H, м), 7,62-7,55 (2H, м), 7,41 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,36 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,10 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,44-3,51 (6H, м), 2,20-2,13 (2H, м), 1,79-1,73 (1H, м), 1,60-1,50 (2H, м), 0,91 (1H, дд, J=12,2, 4,6 Гц).
	243		 Рацемат отн. конфиг.		540,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,13 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,94 (1H, с), 7,92-7,89 (1H, м), 7,78-7,55 (4H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,30 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,47-3,91 (3H, м), 3,77 (3H, с), 2,76 (3H, д, J=4,6 Гц), 2,23-2,15 (2H, м), 1,80-1,74 (1H, м), 1,66-1,50 (2H, м), 0,90 (1H, дд, J=12,1, 4,7 Гц).

Таблица 27

35	244		 Рацемат отн. конфиг.		554,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,83 (1H, с), 7,80-7,75 (2H, м), 7,73-7,68 (1H, м), 7,57 (2H, т, J=18,3 Гц), 7,40 (1H, дд, J=10,7, 1,5 Гц), 7,32 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,48-3,92 (3H, м), 3,80 (3H, д, J=7,0 Гц), 3,06 (6H, с), 2,25-2,14 (2H, м), 1,80-1,70 (1H, м), 1,65-1,48 (2H, м), 0,90 (1H, т, J=8,4 Гц).
40	245		 Рацемат отн. конфиг.		526,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,01 (1H, с), 7,76 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,72-7,69 (1H, м), 7,60 (1H, с), 7,56 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,40 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,30 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,46-3,93 (3H, м), 3,77 (3H, с), 2,25-2,14 (2H, м), 1,81-1,72 (1H, м), 1,67-1,49 (2H, м), 0,93-0,86 (1H, м).
45	246		 изомер-Х отн. конфиг.		593,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,40 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,80-7,62 (5H, м), 7,51-7,42 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 5,03 (1H, с), 4,75 (2H, с), 4,48-3,87 (3H, м), 2,27-2,12 (2H, м), 1,81-1,72 (1H, м), 1,68-1,50 (2H, м), 1,16 (6H, с), 0,91-0,86 (1H, м).

5	247		 изомер-Х отн. конфиг.		568,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,55 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,80-7,67 (4H, м), 7,53 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,19 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,83 (1H, с), 4,73 (2H, с), 4,52-3,87 (3H, м), 2,29-2,10 (2H, м), 1,83-1,72 (1H, м), 1,69-1,49 (2H, м), 1,22 (6H, с), 0,95-0,86 (1H, м).
	248				567,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,40 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,87-7,62 (5H, м), 7,43 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,14 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 5,03 (1H, с), 4,75 (2H, с), 3,79-3,60 (5H, м), 2,06-1,92 (1H, м), 1,75-1,62 (1H, м), 1,17 (6H, с).
	249				542,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,56 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,83-7,66 (4H, м), 7,51 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,22-7,14 (1H, м), 4,83 (1H, с), 4,73 (2H, с), 3,80-3,60 (5H, м), 2,06-1,92 (1H, м), 1,77-1,59 (1H, м), 1,22 (6H, с).
10	250				607,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,41 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,89-7,59 (5H, м), 7,45 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 5,03 (1H, с), 4,75 (2H, с), 4,64-4,56 (1H, м), 4,11-4,02 (1H, м), 2,33-1,84 (6H, м), 1,66-1,46 (3H, м), 1,17 (6H, с)
	251				582,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,56 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,84-7,76 (1H, м), 7,68 (2H, с), 7,61 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,19 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 4,83 (1H, с), 4,73 (2H, с), 4,63-4,55 (1H, м), 4,11-4,02 (1H, м), 2,33-1,82 (6H, м), 1,65-1,46 (3H, м), 1,22 (6H, с).
15	252		 Рацемат отн. конфиг.		593,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,40 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,80-7,62 (5H, м), 7,51-7,42 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 5,03 (1H, с), 4,75 (2H, с), 4,48-3,87 (3H, м), 2,27-2,12 (2H, м), 1,81-1,72 (1H, м), 1,68-1,50 (2H, м), 1,16 (6H, с), 0,91-0,86 (1H, м).
	253		 Рацемат отн. конфиг.		568,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,55 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,80-7,67 (4H, м), 7,53 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,19 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,83 (1H, с), 4,73 (2H, с), 4,52-3,87 (3H, м), 2,29-2,10 (2H, м), 1,83-1,72 (1H, м), 1,69-1,49 (2H, м), 1,22 (6H, с), 0,95-0,86 (1H, м).

Таблица 28

25	254		 изомер-Х отн. конфиг.		573,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,96 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,83-7,61 (4H, м), 7,50 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,43 (1H, с), 4,78 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,21-1,96 (6H, м), 1,82-1,50 (5H, м), 0,99-0,79 (1H, м).
	255				547,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,96 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,81-7,72 (2H, м), 7,70-7,63 (2H, м), 7,48 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,43 (1H, с), 4,78 (2H, с), 3,75-3,59 (5H, м), 2,26-2,17 (2H, м), 2,04-1,91 (3H, м), 1,77-1,59 (3H, м).
	256				587,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,69-7,63 (2H, м), 7,59 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,44 (1H, с), 4,78 (2H, с), 4,62-4,55 (1H, м), 4,07-4,01 (1H, м), 2,32-1,50 (15H, м).
30	257		 изомер-Х отн. конфиг.		589,2 591,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,79-7,63 (4H, м), 7,50 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,38 (1H, с), 4,97 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,25-1,97 (6H, м), 1,76-1,50 (5H, м), 0,95-0,83 (1H, м).
	258				563,2 565,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,78-7,73 (2H, м), 7,71-7,64 (2H, м), 7,47 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,14 (1H, д, J=8,2 Гц), 5,38 (1H, с), 4,97 (2H, с), 3,68-3,59 (5H, м), 2,31-2,21 (2H, м), 2,10-1,93 (3H, м), 1,76-1,55 (3H, м).
40	259				603,2 605,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,77 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,69-7,59 (3H, м), 7,49 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,2 Гц), 5,38 (1H, с), 4,97 (2H, с), 4,63-4,57 (1H, м), 4,08-4,02 (1H, м), 2,33-1,47 (15H, м).
	260		 изомер-Х отн. конфиг.		605,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,40 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,85-7,59 (5H, м), 7,47 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,77 (1H, с), 4,92 (2H, с), 4,50-3,89 (3H, м), 2,17-1,45 (1H, м), 0,90 (1H, дд, J=12,1, 4,4 Гц).
45	261				579,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,40 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,82-7,62 (5H, м), 7,44 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,14 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,77 (1H, с), 4,92 (2H, с), 3,63-3,39 (5H, м), 2,21-1,66 (8H, м).

	o				619,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,40 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,84-7,59 (5H, м), 7,46 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,15 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 5,78 (1H, с), 4,92 (2H, с), 4,65-4,54 (1H, м), 4,11-4,02 (1H, м), 2,29-1,47 (15H, м).
5	o		 Рацемат отн. конфиг.		605,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,40 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,85-7,59 (5H, м), 7,47 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,15 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,77 (1H, с), 4,92 (2H, с), 4,50-3,89 (3H, м), 2,17-1,45 (11H, м), 0,90 (1H, дд, J=12,1, 4,4 Гц).
10	o		 изомер-Х отн. конфиг.		580,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,54 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,91-7,38 (5H, м), 7,19 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 5,56 (1H, с), 4,89 (2H, с), 4,47-3,88 (3H, м), 2,27-1,48 (11H, м), 0,96-0,85 (1H, м).

Таблица 29

15	o				554,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,55 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,80-7,68 (4H, м), 7,57-7,49 (1H, м), 7,18 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц), 5,55 (1H, с), 4,89 (2H, с), 3,67-3,46 (5H, м), 2,26-1,67 (8H, м).
	o				594,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,55 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,70-7,60 (3H, м), 7,53 (1H, дд, J=10,4, 1,5 Гц), 7,21-7,16 (1H, м), 5,55 (1H, с), 4,89 (2H, с), 4,61-4,55 (1H, м), 4,08-4,02 (1H, м), 2,31-1,50 (15H, м).
20	o		 Рацемат отн. конфиг.		580,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,54 (1H, д, J=6,7 Гц), 7,91-7,38 (5H, м), 7,19 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 5,56 (1H, с), 4,89 (2H, с), 4,47-3,88 (3H, м), 2,27-1,48 (11H, м), 0,96-0,85 (1H, м).
	o		 Рацемат отн. конфиг.		573,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,96 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,83-7,61 (4H, м), 7,50 (1H, д, J=10,4 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,43 (1H, с), 4,78 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,21-1,96 (6H, м), 1,82-1,50 (5H, м), 0,99-0,79 (1H, м).
25	o		 Рацемат отн. конфиг.		589,2 591,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,14 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,79-7,63 (4H, м), 7,50 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,38 (1H, с), 4,97 (2H, с), 4,49-3,87 (3H, м), 2,25-1,97 (6H, м), 1,76-1,50 (5H, м), 0,95-0,83 (1H, м).
30	o		 изомер-Х отн. конфиг.		569,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,86 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,79-7,57 (4H, м), 7,46 (1H, дд, J=10,4, 1,4 Гц), 7,17-7,14 (1H, м), 5,52 (1H, с), 4,84 (2H, с), 4,45-3,89 (3H, м), 2,54 (3H, с), 2,30-1,96 (6H, м).
	o				543,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,86 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,76-7,69 (2H, м), 7,76-7,69 (2H, м), 7,68-7,63 (1H, м), 7,60-7,56 (1H, м), 7,44 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 5,52 (1H, с), 4,84 (2H, с), 3,68-3,49 (5H, м), 2,52 (3H, с), 2,30-2,24 (2H, м), 2,02-1,93 (3H, м), 1,75-1,60 (3H, м).
35	o				583,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,87 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,75 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,63 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 7,60-7,53 (2H, м), 7,45 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 5,52 (1H, с), 4,84 (2H, с), 4,64-4,54 (1H, м), 4,11-4,04 (1H, м), 2,52 (3H, с), 2,28-1,50 (15H, м).
40	o		 изомер-Х отн. конфиг.		621,1 632,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,17 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,80-7,62 (4H, м), 7,47 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,88 (2H, с), 4,74 (1H, с), 4,49-3,86 (3H, м), 2,27-2,12 (2H, м), 1,79-1,50 (3H, м), 1,18 (6H, с), 0,89 (1H, дд, J=12,4, 4,4 Гц).
	o				595,1 597,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,21-8,16 (1H, м), 7,78-7,65 (4H, м), 7,45 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 4,88 (2H, с), 4,74 (1H, с), 3,70-3,48 (5H, м), 2,03-1,94 (1H, м), 1,71-1,63 (1H, м), 1,18 (6H, с).

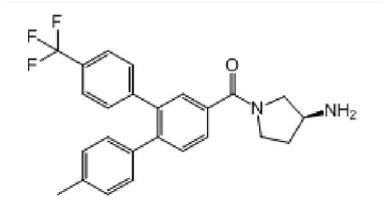
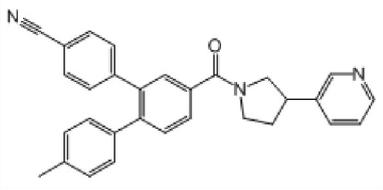
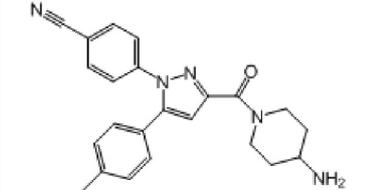
Таблица 30

45	o				635,1 637,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,18 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,68-7,59 (3H, м), 7,46 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 4,88 (2H, с), 4,74 (1H, с), 4,62-4,55 (1H, м), 4,10-4,02 (1H, м), 2,26-1,88 (6H, м), 1,65-1,47
----	---	--	--	--	----------------	--

						(3H, м), 1,18 (6H, с).
5	276				569,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,86 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,79-7,57 (4H, м), 7,46 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,17-7,14 (1H, м), 5,52 (1H, с), 4,84 (2H, с), 4,45-3,89 (3H, м), 2,54 (3H, с), 2,30-1,96 (6H, м), 1,79-1,51 (5H, м), 0,89 (1H, дд, J=11,9, 4,6 Гц).
	277				621,1 623,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,17 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,80-7,62 (4H, м), 7,47 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,88 (2H, с), 4,74 (1H, с), 4,49-3,86 (3H, м), 2,27-2,12 (2H, м), 1,79-1,50 (3H, м), 1,18 (6H, с), 0,89 (1H, дд, J=12,4, 4,4 Гц).
10	278				583,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,99 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,83-7,58 (4H, м), 7,38 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,09 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 5,10-4,83 (2H, м), 4,72 (1H, с), 4,53-3,88 (3H, м), 2,29-2,13 (3H, м), 1,80-1,50 (3H, м), 1,15 (6H, с), 1,02-0,96 (2H, м), 0,89 (1H, дд, J=11,9, 4,6 Гц), 0,53-0,12 (2H, м).
15	279				583,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,99 (1H, д, J=5,8 Гц), 7,83-7,58 (4H, м), 7,38 (1H, дд, J=10,5, 1,4 Гц), 7,09 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 5,10-4,83 (2H, м), 4,72 (1H, с), 4,53-3,88 (3H, м), 2,29-2,13 (3H, м), 1,80-1,50 (3H, м), 1,15 (6H, с), 1,02-0,96 (2H, м), 0,89 (1H, дд, J=11,9, 4,6 Гц), 0,53-0,12 (2H, м).
	280				557,4	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,99 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,76-7,64 (4H, м), 7,36 (1H, дд, J=10,5, 2,9 Гц), 7,07 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 5,05-4,81 (2H, м), 4,72 (1H, с), 3,70-3,44 (5H, м), 2,26-2,17 (1H, м), 2,11-1,97 (1H, м), 1,78-1,67 (1H, м), 1,15 (6H, с), 1,03-0,95 (2H, м), 0,40-0,16 (2H, м).
20	281				597,5	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,99 (1H, д, J=6,1 Гц), 7,74 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,68-7,56 (3H, м), 7,37 (1H, д, J=10,7 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,04-4,81 (2H, м), 4,72 (1H, с), 4,65-4,57 (1H, м), 4,13-4,05 (1H, м), 2,24-1,51 (10H, м), 1,15 (6H, с), 1,02-0,94 (2H, м), 0,42-0,16 (2H, м).

Таблица 31

Соед. №	Структурная формула	МС (m/z (M+1))	ЯМР	
25	Ср. пр. 1		436,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,32 (1H, с), 7,78 (2H, дд, J=6,7, 1,5 Гц), 7,58-7,53 (3H, м), 7,48 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,82 (1H, дд, J=8,9, 1,5 Гц), 4,77 (2H, с), 4,16 (3H, с), 3,64-3,50 (1H, м), 2,04 (2H, с), 1,86 (4H, дд, J=28,4, 9,8 Гц), 1,68 (2H, д, J=10,7 Гц).
30	Ср. пр. 2		376,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,00-7,93 (2H, м), 7,55-7,49 (2H, м), 7,40-7,34 (2H, м), 7,32-7,25 (2H, м), 7,09-7,03 (1H, м), 4,11-3,57 (5H, м), 2,20 (2H, м), 1,93-1,74 (1H, м).
35	Ср. пр. 3		416,3	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,97-7,92 (2H, м), 7,60-7,46 (2H, м), 7,41-7,33 (2H, м), 7,32-7,24 (2H, м), 6,99-6,95 (1H, м), 4,00-3,75 (4H, м), 3,60-3,46 (4H, м), 1,87-1,79 (2H, м), 1,59-1,48 (2H, м).
40	Ср. пр. 4		413,2	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,62 (1H, с), 8,57 (1H, д, J=4,4 Гц), 7,90-7,84 (3H, м), 7,73 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,49 (2H, т, J=6,8 Гц), 7,44 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,26 (2H, с), 4,13-3,96 (2H, м), 3,31-3,04 (3H, м), 2,04-1,92 (1H, м), 1,79-1,40 (3H, м).

5	Ср. пр. 5		425,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,66-7,61 (3H, м), 7,54 (1H, д, J=11,6 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,36 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,09 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,02 (2H, д, J=7,9 Гц), 3,70-3,42 (4H, м), 3,27-3,19 (1H, м), 2,27 (3H, с), 2,03-1,92 (1H, м), 1,72-1,60 (1H, м).
10	Ср. пр. 6		444,1	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 8,61-8,52 (1H, м), 8,49-8,43 (1H, м), 7,84-7,68 (4H, м), 7,61-7,56 (1H, м), 7,54-7,47 (1H, м), 7,41-7,30 (3H, м), 7,10 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,05-6,97 (2H, м), 3,76-3,60 (5H, м), 2,50-2,49 (3H, м), 2,30-2,27 (2H, м).
15	Ср. пр. 7		386,0	1H-ЯМР (ДМСО-D6) δ: 7,93 (2H, дд, J=6,9, 2,0 Гц), 7,49 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,20 (4H, дд, J=20,4, 8,2 Гц), 6,88 (1H, с), 4,45-4,29 (2H, м), 3,27-3,21 (1H, м), 3,00-2,82 (2H, м), 2,33 (3H, с), 1,85-1,72 (2H, м), 1,31-1,13 (2H, м).

Экспериментальный Пример 1: Измерение ингибирующей активности в отношении LSD1 (in vitro)

Условия для измерения ингибирующей активности соединений в отношении активности LSD1 определяют со ссылкой на документ, доступный на вебсайте PerkinElmer (U-TRF #38) и патент GlaxoSmithKline (WO2012135113).

Для измерения ингибирующей активности сначала соединение в соответствии с данным изобретением серийно разводят в диметилсульфоксиде (ДМСО). Затем раствор соединения в соответствии с данным изобретением в ДМСО (конечная концентрация ДМСО: 5%) и человеческого белка LSD1 (Abcam, ab80379) добавляют в реакционный буфер (25 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 50 мМ KCl, 2 мМ CHAPS, 1 мМ ДТТ, 0,02% АБС). Смесь предварительно инкубируют при 25°C в течение 30 минут. Затем туда добавляют НЗК4 (Me1)-биотин-меченный пептид (Anaspec #64355) (конечная концентрация: 200 нМ) и оставляют взаимодействовать в течение 60 минут. Затем туда добавляют транилципромин (конечная концентрация: 3 мМ) для остановки реакции. Затем туда добавляют раствор для обнаружения, содержащий Eu-меченное анти-НЗК4 антитело (PerkinElmer, TRF0404) и Streptavidin Alexa Fluor 647 (Thermo Fisher Scientific, S21374), и смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 1 часа. Наконец интенсивность флуоресценции при возбуждении светом с длиной волны 337 нм измеряют на PHERAstar FS (BMG Labtech) при двух длинах волны: 620 нм и 665 нм. Уровень деметилирования рассчитывают из отношения интенсивности флуоресценции при двух длинах волны, и концентрацию соединения, при которой деметилирование ингибируется на 50%, определяют как IC50 (нМ). В таблице ниже представлены результаты.

Таблица 32

Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)
1	7,02	42	11,6	85	6,27	127	17,0	174	13,8
3	10,6	45	7,71	86	6,58	128	0,62	175	0,33
4	4,93	46	19,7	87	5,12	130	0,29	176	0,30
5	1,59	47	9,15	89	11,2	131	1,81	177	0,23
6	10,7	48	17,9	90	14,0	132	10,8	178	1,24
7	0,78	49	5,51	91	4,85	133	0,91	179	0,69
8	5,92	51	11,0	92	2,78	134	0,21	180	0,88

9	4,45	52	8,31	93	20,3	135	0,30	181	2,70
10	3,74	53	10,9	94	5,10	136	0,30	182	17,6
11	17,4	54	4,58	95	0,75	137	3,18	183	0,67
12	5,83	55	20,0	96	0,49	138	2,83	184	0,25
13	14,9	56	11,3	97	10,1	139	1,68	185	0,14
14	11,0	57	3,42	98	2,18	140	5,98	186	0,43
15	2,41	58	13,5	100	3,13	141	0,25	187	0,25
16	1,97	59	6,78	101	3,70	142	0,38	188	0,61
17	3,51	60	13,8	102	0,63	143	0,25	189	0,33
18	0,40	61	15,5	103	9,65	144	0,51	190	0,16
19	2,67	62	6,34	104	0,44	145	0,38	191	0,22
20	1,31	63	3,48	105	0,51	146	0,42	192	0,40
21	0,87	64	6,69	106	0,34	147	0,35	193	2,35
22	1,18	65	2,80	107	1,05	148	19,8	194	0,34
23	0,18	66	6,99	108	0,21	150	2,99	195	0,20
24	0,29	67	10,4	109	0,28	151	5,02	196	0,14
25	1,83	68	17,3	110	0,47	155	0,51	197	0,11
26	0,45	69	11,1	111	9,45	156	12,8	198	0,18
27	11,4	70	3,68	112	1,80	158	6,35	199	1,00
28	0,57	71	3,04	113	1,56	159	17,7	200	0,91
29	19,8	72	7,57	114	1,42	160	0,92	201	0,40
30	4,31	73	9,23	115	2,81	161	0,74	202	0,09
31	16,0	74	1,53	116	3,03	162	1,09	203	0,24
32	17,7	75	1,54	117	1,97	164	12,8	204	0,45
33	11,0	76	2,09	118	1,57	165	11,2	205	1,28
34	15,1	77	1,54	119	1,98	166	0,63	206	0,30
35	10,0	78	9,65	120	0,90	167	1,79	207	6,89
36	1,04	79	17,9	121	9,46	168	1,05	208	16,8
37	2,40	80	12,8	122	8,61	169	0,90	209	0,06
38	16,0	81	3,30	123	0,12	170	0,72	210	0,16
39	1,91	82	3,04	124	0,36	171	0,35	211	0,14
40	5,96	83	9,29	125	0,29	172	0,55	213	0,15
41	1,57	84	9,33	126	0,41	173	1,84	214	0,10

Таблица 33

30

Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)	Пр. №	Ингибирующая активность в отношении LSD1 IC50 (нМ)
215	0,25	231	0,65	247	0,23	263	0,52	278	0,87
216	0,50	232	0,63	248	0,46	264	0,24	279	0,46
217	0,21	233	4,88	249	0,88	265	0,43	280	2,13
218	0,07	234	2,43	250	0,38	266	0,35	281	2,62
219	0,10	235	2,09	251	0,96	267	0,49	Ср.пр.1	672
220	0,12	237	0,20	252	0,36	268	0,29	Ср.пр.2	864
221	0,20	238	2,35	254	0,13	269	0,41	Ср.пр.3	>1000
222	8,31	239	0,59	255	0,23	270	0,15	Ср.пр.4	2498
224	0,49	240	0,34	256	0,24	271	0,23	Ср.пр.5	795
225	0,20	241	0,29	257	0,12	272	0,32	Ср.пр.6	>1000
226	0,54	242	2,69	258	0,13	273	0,19		
227	11,7	243	0,65	259	0,14	274	0,32		
228	0,11	244	6,54	260	0,14	275	0,21		
229	0,43	245	0,39	261	0,37	276	0,39		
230	0,94	246	0,17	262	0,30	277	0,42		

45

Результаты тестирования показывают, что соединения в соответствии с данным изобретением обладают ингибирующей активностью в отношении LSD1.

Экспериментальный Пример 2: тест на ингибирование роста клеток

В следующих условиях проводят тестирование ингибирования роста клеток *in vitro* в отношении клеток HEL (колония клеток острого миелоцитарного лейкоза человека), клеток NCI-H1417 (колонии клеток мелкоклеточного рака легких человека) и клеток

5 NCI-H146 (колонии клеток мелкоклеточного рака легких человека).
 Клетки HEL (JCRB, Cat#: JCRB0062), клетки NCI-H1417 (ATCC, Cat#: CRL-5869) или клетки NCI-H146 (ATCC, Cat#: HTB-173), культивируемые в 10% ФБС-содержащей RPMI1640 среде (Thermo Fisher Scientific, Cat#: A10491-01) засевают в 96-луночный плоскодонный микропланшет (Thermo Fisher Scientific, Cat#: 165305) так, что каждая
 10 лунка содержит 1500 клеток HEL (100 мкл), 5000 клеток NCI-H1417 (100 мкл) или клеток 1200 NCI-H146 (100 мкл). Соединение в соответствии с данным изобретением серийно разводят в диметилсульфоксиде (ДМСО) до концентрации, которая в 500 раз выше конечной концентрации. Серийно разведенное соединение в соответствии с данным изобретением или чистый диметилсульфоксид добавляют в 10% ФБС-содержащую
 15 RPMI1640 среду до концентрации, которая в 2 раза выше конечной концентрации, и полученный продукт добавляют в количестве 100 мкл в каждую лунку культурального планшета, содержащего клетки HEL, клетки NCI-H1417 или клетки NCI-H146 так, что конечные концентрации соединения в соответствии с данным изобретением составляют 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 и 0,01 нМ. Конечную концентрацию
 20 диметилсульфоксида доводят до 0,2%. Клетки с соединением в соответствии с данным изобретением или с чистым диметилсульфоксидом культивируют при 37°C в инкубаторе с 5% двуокисью углерода в течение 5 дней (клетки HEL) или 10 дней (клетки NCI-H1417 и клетки NCI-H146). После культивирования планшет выдерживают при комнатной температуре в течение 30 минут и 100 мкл надосадочной жидкости берут из каждой
 25 лунки, оставляя 100 мкл раствора клеточной культуры. В каждую лунку, содержащую оставшиеся 100 мкл раствора клеточной культуры, добавляют такое же количество CellTiter-Glo 2,0 Assay (Promega, Cat#: G9242). Микропланшет встряхивают на планшетном миксере в течение 1 минуты и затем выдерживают в темном месте в течение 10 минут. Затем интенсивность люминесценции жизнеспособных клеток измеряют с
 30 применением микропланшетного ридера (PerkinElmer, EnSpire). Скорость роста клеток определяют согласно следующему уравнению, и определяют концентрацию, при которой скорость роста клеток составляет 50%, т.е. концентрацию каждого соединения в соответствии с данным изобретением, при которой рост клеток ингибируется на 50% (IC50 (нМ)).

35 Скорость роста клеток (%) = $T/C \times 100$

T: интенсивность люминесценции в лунке, в которую добавлено соединение в соответствии с данным изобретением (импульсы в секунду)

C: интенсивность люминесценции в лунке, в которую добавлен чистый диметилсульфоксид (импульсы в секунду)

40 В таблицах ниже показаны результаты.

Таблица 34

Тест ингибирования роста клеток: клетки HEL

Пр. №	IC50 (нМ)						
1	39,8	49	32,1	125	7,57	177	0,38
4	28,8	59	33,0	126	5,39	178	3,57
5	34,5	63	28,3	128	5,70	179	1,52
7	14,8	65	23,9	130	22,2	180	1,16
8	42,7	69	29,9	131	15,2	181	9,06

	9	38,7	71	19,5	133	17,7	182	22,4
	10	31,7	74	20,4	134	1,06	183	0,54
	12	36,7	75	5,78	135	2,37	184	2,26
	15	17,3	77	12,6	136	0,90	185	0,68
5	16	34,3	80	43,6	139	16,9	186	5,30
	18	3,55	81	11,7	141	1,50	187	1,99
	19	24,4	82	11,1	142	3,86	188	1,95
	20	7,73	84	41,7	143	0,95	189	0,59
	21	8,34	85	32,2	144	6,37	190	0,41
	22	3,51	86	13,4	145	1,61	191	3,91
10	23	0,73	87	17,4	146	1,15	192	1 11
	24	3,56	92	9,91	147	3,04	193	2,31
	25	4,72	94	25,4	155	0,83	194	15,5
	26	4,83	96	11,0	160	7,03	195	0,45
	27	24,7	102	12,8	161	6,88	196	0,33
	28	15,7	104	28 8	162	17,7	197	1,0
15	30	27,1	106	5,74	166	0,62	198	0,43
	36	15,4	108	36,4	167	4,05	199	22,0
	37	10,1	109	15,1	168	5,29	200	3,72
	38	34,0	110	7,41	170	3,44	201	1,55
	39	17,4	113	9,00	171	0,090	202	0,24
	40	27,2	117	8,54	172	0,47	203	2,48
20	41	4,98	120	7,60	173	1,65	204	2,14
	47	29,3	123	1,39	175	0,20	205	4,95
	48	28,9	124	2,84	176	0,20	206	0,40

Таблица 35
Тест ингибирования роста клеток: клетки HEL

Пр. №	IC50 (нМ)							
209	0,24	232	2,04	258	1,27	278	3,76	
210	3,30	234	42,6	259	0,58	279	1,59	
211	1,41	235	8,42	260	0,13	280	36,6	
213	0,65	237	28,5	261	2,67	281	23,9	
30	214	0,44	238	26,1	262	0,93	Ср. пр. 3	>3000
	215	4,91	239	12,5	263	0,39	Ср. пр. 4	>3000
	216	4,19	240	4,20	264	0,84	Ср. пр. 5	>3000
	217	0,86	241	2,54	265	17,6	Ср. пр. 6	>3000
	218	0,22	246	0,37	266	4,63	Ср. пр. 7	1041
35	219	1,70	247	3,02	267	1,98		
	220	1,09	248	6,94	268	0,40		
	221	0,49	249	41,6	269	0,29		
	222	38,0	250	2,36	270	0,26		
	224	46,2	251	23,9	271	4,29		
	225	0,69	252	0,77	272	1,52		
	226	2,56	253	6,11	273	0,27		
40	227	23,6	254	0,20	274	3,15		
	228	0,68	255	2,73	275	0,99		
	229	2,55	256	1,31	276	0,62		
	231	13,4	257	0,13	277	0,65		

Таблица 36
Тест ингибирования роста клеток: клетки NCI-H1417

Пр. №	IC50 (нМ)						
7	28,0	102	4,99	147	1,66	193	6,66
18	4,73	104	49,8	155	2,80	194	5,63

	20	17,4	105	11,7	160	9,20	195	0,79
	21	32,6	106	6,15	161	2,49	196	0,78
	22	8,20	107	18,2	162	4,69	197	0,92
	23	0,99	108	3,99	166	1,42	198	0,61
5	24	0,97	109	1,81	167	4,45	199	4,55
	25	13,4	110	3,54	168	7,29	200	1,23
	26	3,15	112	20,5	169	8,20	201	2,23
	27	22,5	113	13,7	170	2,51	202	0,62
	28	4,40	114	30,6	171	0,15	203	2,14
	37	19,2	117	381	172	0,70	204	1,99
10	39	22,7	118	29,5	173	3,81	205	6,25
	41	6,12	119	23,8	175	0,60	206	0,95
	65	47,6	120	15,7	176	0,27	209	0,18
	74	20,7	123	3,57	177	0,24	210	1,27
	75	14,1	124	9,02	178	3,03	211	0,79
	76	43,3	125	8,43	179	3,36	213	0,57
15	77	16,5	126	5,02	180	3,12	214	0,47
	81	26,7	130	8,25	181	4,60	215	2,67
	82	26,6	131	30,9	183	1,01	216	4,40
	86	26,4	133	17,9	184	2,73	217	1,10
	87	49,9	134	6,93	185	1,43	218	0,21
	88	40,5	135	9,08	186	5,95	219	1,11
20	91	30,3	136	2,39	187	1,52	220	1,03
	92	26,8	141	2,95	188	1,96	221	0,64
	95	11,8	142	3,79	189	0,71	222	41,8
	96	7,14	143	4,88	190	0,55	225	1,99
	100	42,8	145	3,29	191	1,98	226	5,36
	101	53,2	146	1,42	192	0,75	227	26,5

Таблица 37

Тест ингибирования роста клеток: клетки NCI-H1417

Пр. №	IC50 (нМ)	Пр. №	IC50 (нМ)	Пр. №	IC50 (нМ)	Пр. №	IC50 (нМ)
228	0,30	247	1,4	262	0,70	277	0,53
229	1,30	248	6,06	263	0,38	278	2,68
230	16,4	249	16,1	264	0,30	279	0,90
231	7,11	250	1,2	265	4,40	280	9,71
232	1,55	251	2,7	266	1,85	281	8,50
233	36,5	252	0,5	267	0,86	Ср. пр. 1	>3000
234	14,8	253	1,47	268	0,30	Ср. пр. 2	>3000
235	6,99	254	0,18	269	0,27	Ср. пр. 3	>3000
236	11,0	255	1,52	270	0,18	Ср. пр. 4	>3000
237	6,63	256	0,94	271	1,42	Ср. пр. 5	>3000
238	10,8	257	0,12	272	0,81	Ср. пр. 6	>3000
239	3,8	258	0,65	273	0,19	Ср. пр. 7	1962
240	2,55	259	0,46	274	1,25		
241	2,89	260	0,13	275	0,59		
246	0,81	261	1,30	276	0,50		

Таблица 38

Тест ингибирования роста клеток: клетки NCI-H146

Пр. №	IC50 (нМ)						
18	8,13	193	5,33	233	41,4	267	3,14
22	15,0	194	11,3	234	19,1	268	0,94
23	9,33	195	1,26	235	8,12	269	0,53
24	4,04	196	0,82	236	28,5	270	0,37

	37	10,1	197	1,62	237	5,14	271	3,08
	41	9,76	198	1,10	238	17,7	272	3,17
	123	1,39	199	5,45	239	5,39	273	0,63
	146	3,15	200	2,31	240	4,81	274	2,23
5	161	1,09	201	3,25	241	2,89	275	1,78
	171	0,19	203	4,73	247	3,84	277	1,81
	172	0,52	205	15,1	248	10,3	278	6,18
	175	0,16	206	1,09	249	24,7	279	3,36
	176	0,27	209	0,22	250	9,30	280	16,8
	177	0,11	210	4,26	251	13,2	281	32,3
10	178	1,22	211	1,40	252	1,48		
	179	1,05	213	0,87	253	7,59		
	180	0,94	214	2,58	254	0,36		
	181	2,93	215	6,99	255	4,41		
	182	13,2	216	5,02	256	2,54		
	183	0,25	217	1,32	257	0,39		
15	184	2,51	218	0,33	258	1,83		
	185	1,32	219	1,45	259	2,08		
	186	3,21	220	1,81	260	0,48		
	187	1,06	221	0,94	261	3,35		
	188	1,58	225	5,47	262	3,1		
	189	0,33	226	10,1	263	0,62		
20	190	1,17	228	0,51	264	0,96		
	191	3,84	229	1,26	265	24,6		
	192	0,83	231	16,7	266	17,5		

Результаты этого теста показывают, что соединение в соответствии с данным изобретением демонстрирует ингибирующий эффект на рост клеток *in vitro*, и что соединением в соответствии с данным изобретением не только ингибирует активность рекомбинантного человеческого белка LSD1, но также ингибирует рост раковых клеток, что позволяет предположить, что соединение в соответствии с данным изобретением будет полезным в качестве противоопухолевого агента.

Экспериментальный Пример 3: тестирование противоопухолевого эффекта с применением клеток NCI-H146 (колонии клеток мелкоклеточного рака легких человека)

Клетки NCI-H146, $3,5 \times 10^6$ клеток (100 мкл), подкожно имплантируют мышам BALB/cAJcl-nu/nu, и мышам с объемом опухоли в интервале от 100 до 300 мм³ делят на группы так, чтобы группы имели однородный средний объем опухоли. 5 мышам в каждой группе перорально вводят носитель (0,5% гидроксиметилпропилцеллюлозу, содержащую 0,1 N HCL) или каждое соединение из Примера. Введение проводят один раз в сутки в течение 21 дня подряд (соединение из Примера 41) или 28 дней подряд (соединения из Примеров 37, 161, 166, 175, 176 и 177). Длинные оси и короткие оси каждой опухоли измеряют два раза в неделю электрическим толщинометром для расчета объема опухоли (ОО). Согласно полученным объемам опухолей рассчитывают относительный объем опухоли (ООО) и относительное изменение объема опухоли (Т/С (%)). ООО, ООО и Т/С (%) рассчитывают с применением следующих уравнений.

Объем опухоли ОО (мм³)=(длинные оси, мм)×(короткие оси, мм)×(короткие оси, м)
/2

Относительный объем опухоли ООО=ОО/(ОО на день деления на группы)
Т/С (%)=(средний ООО в группе введения)/(средний ООО в группе введения носителя)
×100.

В таблице ниже показаны результаты.

Таблица 39

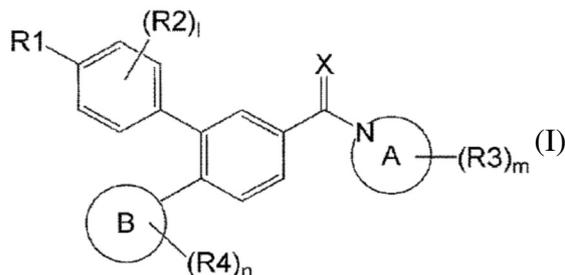
Пример соединения №	Доза (мг/кг)	Т/С (%)
37	50	22
41	25	19
161	40	14
166	20	19
175	2	41
176	20	27
177	10	22

Последним днем измерения является день, следующий за днем последнего введения. Соединение в соответствии с данным изобретением показывает противоопухолевое действие в представленной выше модели оценки эффективности, и процент снижения массы тела в последний день измерений составляет менее 20% массы тела до введения (день 0).

Результаты показывают, что соединение в соответствии с данным изобретением или его соль обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении LSD1, демонстрируют ингибирующий эффект на рост раковых клеток, имеют низкую токсичность и вводятся перорально. Поэтому соединение в соответствии с данным изобретением или его соль пригодны в качестве агента для профилактики и/или лечения рака.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I), или его соль:



где

кольцо А является моноциклической, мостиковой циклической или спироциклической 5-12-членной азотсодержащей насыщенной гетероциклической группой, имеющей от 1 до 2 атомов азота и от 0 до 1 атома кислорода в качестве гетероатомов,

кольцо В является моноциклическим или бициклическим 5-12-членным ненасыщенным углеводородом или моноциклической или бициклической 5-12-членной ненасыщенной гетероциклической группой, которая может быть замещена оксо, которая имеет от 0 до 3 атомов азота, от 0 до 1 атома серы и от 0 до 2 атомов кислорода в качестве гетероатомов и которая имеет по меньшей мере один из азота, серы и кислорода,

Х является О или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является галогеном,

R3 является амино, моно- или ди(C1-C6 алкил)амино, (C3-C6 циклоалкил)амино или C1-C6 алкилом,

R4 является галогеном; нитро; циано; карбокси; C1-C6 алкилом, необязательно замещенным 1-3 заместителями, выбранными из галогена, карбокси, C1-C6 алкокси, гидроксид, (C2-C7 ацил)окси, амино, необязательно замещенного C2-C7 ацилом, C3-C6 циклоалкила, замещенного гидроксид, или карбамоила, необязательно моно- или

дизамещенного С1-С6 алкилом;

С2-С6 алкенилом;

С1-С6 алкокси, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из гидрокси, С1-С6 алкила, необязательно замещенного гидрокси, или моноциклического 6-10-

5 членного ненасыщенного углеводорода;

С3-С6 циклоалкилом, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из С1-С6 алкила, необязательно замещенного гидрокси, карбамоила, замещенного моноциклическим 6-10-членным ненасыщенным углеводородом, (С1-С6 алкокси)(С1-С6 алкил) или С3-С6 циклоалкила, замещенного гидрокси;

10 моно- или ди(С1-С6 алкил)амино; или

карбамоилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой С1-С6 алкил,

где, если присутствуют два или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными,

15 l является целым числом от 0 до 2,

m является целым числом от 0 до 2, и

n является целым числом от 0 до 5,

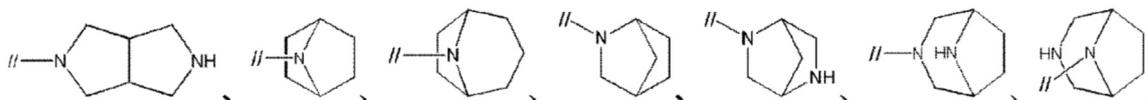
где, если l равно 2, два R2 могут быть одинаковыми или разными, если m равно 2, два R3 могут быть одинаковыми или разными и, если n равно от 2 до 5, от двух до пяти

20 R4 могут быть одинаковыми или разными.

2. Соединение или его соль по п. 1, которое удовлетворяет следующим условиям в формуле (I):

кольцо А является пирролидинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, азепанилом, диазепанилом,

25



30



2,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканилом или 9-оксадiazаспиро[3.5]нонанилом, и

35

R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метилом, где, если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными.

3. Соединение или его соль по любому из пп. 1, 2, которое удовлетворяет следующим условиям в формуле (I):

40

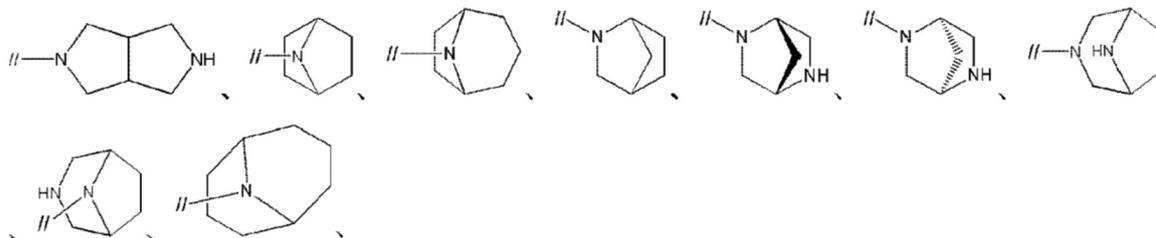
R4 является галогеном, нитро, циано, карбокси, С1-С6 алкилом, необязательно замещенным 1-3 заместителями, выбранными из галогена, амина, гидрокси, карбокси, карбамоила, (С1-С6 алкил)карбамоила, (С1-С6 алкил)карбониламино, С1-С6 алкокси, С3-С6 циклоалкила, гидрокси(С3-С6 циклоалкил) или (С2-С7 ацил)окси, С2-С6 алкенилом, С1-С6 алкокси, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из гидрокси или моноциклического 6-10-членного ненасыщенного углеводорода, С3-С6 циклоалкилом, необязательно замещенным 1 заместителем, выбранным из гидрокси (С1-С4 алкил), (С1-С4 алкокси)(С1-С4 алкил), гидрокси(С3-С6 циклоалкил) или (С6-С10 ароматический углеводород)-замещенного карбамоила, моно- или ди(С1-С6 алкил)

45

амино или карбамоилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой C1-C6 алкил, где, если присутствуют два или более R4, R4 могут быть одинаковыми или разными.

4. Соединение, представленное формулой (I), или его соль по любому из пп. 1-3, где

кольцо А является пирролидинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, азепанилом, диазепанилом,



2,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 3,7-дiazаспиро[3.4]октанилом, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 2,8-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,7-дiazаспиро[3.5]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.4]нонанилом, 3,8-дiazаспиро[4.5]деканилом или 9-оксадiazаспиро[3.5]нонанилом,

кольцо В представляет собой фенил, нафтил, пиридил, пиразолопиридил, пиразолопиримидинил, индолил, индолинил, 2-оксоиндолинил, индазол, бензоимидазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензотриазол, имидазопиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, фталазинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол, 1,3-дигидроизобензофуранил, дигидробензооксазинил, бензодиоксол, дигидробензодиоксинил или 2-оксо-2,3-дигидробензо[d]тиазол, X является O или S,

R1 является нитро или циано,

R2 является фтором и присутствует в положении орто относительно R1 в фениле,

R3 является амино, метиламино, этиламино, изопропиламино, диметиламино, циклобутиламино или метилом, где, если присутствуют два или более R3, R3 могут быть одинаковыми или разными, и

R4 является фтором, хлором, бромом, йодом, нитро, циано, карбокси, метилом, этилом, n-пропилом, изопропилом, трет-бутилом, дифторметилом, трифторметилом, фторэтилом, аминоэтилом, гидроксиметилом, гидроксиэтилом, гидроксипропилом, гидроксидиметилэтилом, гидроксиметилпропилом, гидроксиметилбутилом, гидроксипропилом, карбоксиметилом, карбамоилметилом, метилкарбамоилметилом, диметилкарбамоилметилом, ацетиламиноэтилом, метоксиэтилом, гидроксциклопропилметилом, гидроксциклопропилэтилом, гидроксциклобутилметилом, метилкарбонилоксиэтилом, изобутенилом, метокси, гидроксипропокси, циклопропилом, гидроксиметилциклопропилом, метоксиметилциклопропилом, гидроксциклопропилциклопропилом, фенилкарбамоилциклопропилом, бензилокси, диметиламино, карбамоилом, метилкарбамоилом или диметилкарбамоилом, где, если присутствуют два или более R4, R4 могут быть одинаковыми или разными, и

n является целым числом от 0 до 3, где, если n равно от 2 до 3, два или три R4 могут быть одинаковыми или разными.

5. Соединения по любому из следующих (1)-(24) или соль соединений по любому из следующих (1)-(24):

(1) 4-[5-[(3-экзо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил,

- (2) 4-[5-[(3S)-3-аминопирролидин-1-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил,
- (3) 4-[5-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2-[2-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)фенил]фенил]-2-фторбензонитрил,
- 5 (4) (S)-5'-[(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ил)]-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
- (5) 5'-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
- 10 (6) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'',3-дифтор-4''-(2-гидрокси-2-метилпропил)-[1,1':2',1''-терфенил]-4-карбонитрил-изомер-В,
- (7) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(6,7-дифтор-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-В,
- 15 (8) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-3-фтор-2'-(6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-В,
- (9) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-
- 20 4-карбонитрил-изомер-В,
- (10) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(6,7-дифтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
- (11) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(7-хлор-6-
- 25 фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-Х,
- (12) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
- 30 (13) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-Х,
- (14) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(1-(2-этил-2-гидроксибутил)-6,7-дифтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-
- 35 карбонитрил,
- (15) (S)-5'-[(3-аминопирролидин-1-карбонил)-3-фтор-2'-(5-фтор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензо[d]изоксазол-6-ил)]-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
- (16) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-
- 40 3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-Х,
- (17) 5-(5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил-изомер-Х,
- (18) 5'-[(1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил]-2'-(7-
- 45 (дифторметил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,
- (19) 5'-[(3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-2'-(7-хлор-6-фтор-1-(1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]

-4-карбонитрил,

(20) 5'-((3-эндо)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил)-2'-(7-(дифторметил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил,

5 (21) 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил-изомер-X,

10 (22) 5-(5-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-4'-циано-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)-6-фтор-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбонитрил,

(23) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил-изомер-X,

15 (24) 5'-((1S,2S,4R)-рел-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбонил)-2'-(7-бром-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил.

6. Ингибитор LSD1, содержащий соединение или его соль по любому из пп. 1-5, в качестве активного ингредиента.

20 7. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении LSD1, содержащая эффективное количество соединения или его соли по любому из пп. 1-5 и фармацевтический носитель.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, которая является композицией для перорального введения.

25 9. Противоопухолевый агент для лечения LSD1-связанного рака, содержащий соединение или его соль по любому из пп. 1-5 в качестве активного ингредиента.

10. Способ лечения LSD1-связанного рака у пациента, где способ включает введение эффективного количества соединения или его соли по любому из пп. 1-5 пациенту.

11. Соединение или его соль по любому из пп. 1-5 для применения в лечении LSD1-связанного рака у пациента.

30 12. Применение соединения или его соли по любому из пп. 1-5 в производстве противоопухолевого агента для лечения LSD1-связанного рака.

35

40

45