

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201591887 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.01.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/522* (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.03.28

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДЕАЗАОКСИПУРИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 13161865.4

(32) 2013.03.29

(33) EP

(86) PCT/EP2014/056270

(87) WO 2014/154859 2014.10.02

(71) Заявитель:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСи (IE)

(72) Изобретатель:
Бонфанти Жан-Франсуа, Фортэн
Жером Мишель Клод, Мюллер
Филипп, Дубле Фредерик Марк
Морис (FR), Рабуассон Пьер Жан-
Мари Бернар (BE), Арну Эрик Пьер
Александр (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к производным макроциклических деазаоксипуринов, способам их получения, фармацевтическим композициям и их применению при лечении вирусных инфекций.

201591887

A1

A1

201591887

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ДЕАЗА-ОКСИПУРИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Настоящее изобретение относится к производным макроциклических деаза-оксипуринов, способам их получения, фармацевтическим композициям и их применению при лечении вирусных инфекций.

Настоящее изобретение относится к применению производных макроциклических деаза-оксипуринов в лечении вирусных инфекций, иммунных или воспалительных нарушений, в которое вовлечены модуляция или агонизм толл-подобных рецепторов (TLR). Толл-подобные рецепторы представляют собой основные трансмембранные белки, характеризующиеся внеклеточным лейцин-богатым доменом и цитоплазматическим расширением, которое содержит консервативную область. Врожденная иммунная система может распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны посредством данных TLR, экспрессируемых на клеточной поверхности определенных типов иммунных клеток. При распознавании чужеродных патогенов активируется выработка цитокинов и повышается экспрессия ко-стимулирующих молекул на фагоцитах. Это приводит к модуляции поведения Т-клеток.

Установлено, что большинство видов млекопитающих имеют от десяти до пятнадцати типов толл-подобных рецепторов. В общей сложности у людей и мышей выявили тринадцать TLR (под названием TLR1-TLR13), а у других видов млекопитающих обнаружили эквивалентные формы многих из них. Тем не менее, эквиваленты определенных TLR, обнаруженных у людей, не присутствуют у всех млекопитающих. Например, ген, кодирующий белок, аналогичный TLR10 у людей, присутствует у мышей, но, оказывается, в определенный момент в прошлом был поврежден ретровирусом. С другой стороны, у мышей экспрессируются TLR 11, 12 и 13, ни один из которых не представлен у человека. У других млекопитающих могут экспрессироваться TLR, которые не обнаружены у человека. Другие виды, не являющиеся млекопитающими, могут иметь TLR, отличные от таковых у млекопитающих, доказательством этому служит TLR14, обнаруженный у рыбы фуку рода Takifugu. Это может осложнить процедуру

использования экспериментальных животных в качестве моделей врожденного иммунитета человека.

Для детального обзора толл-подобных рецепторов см. следующие журнальные статьи. Hoffmann, J.A., *Nature*, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, p512-520, 2004.

Ранее были описаны соединения, проявляющие активность в отношении толл-подобных рецепторов, такие как производные пурина в WO 2006/117670, производные аденина в WO 98/01448 и WO 99/28321 и пиримидины в WO 2009/067081.

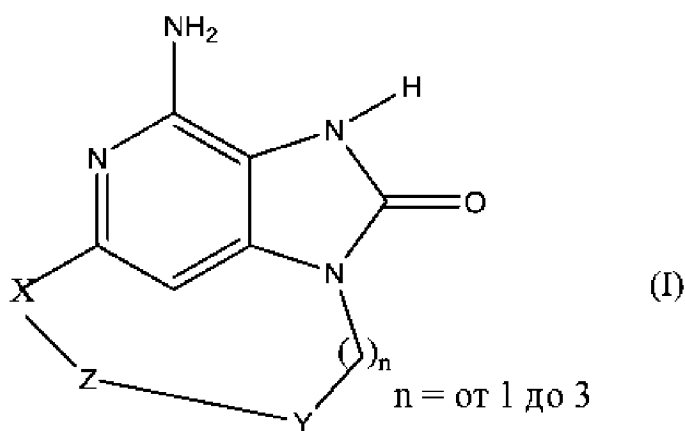
Тем не менее, существует острая потребность в новых модуляторах толл-подобных рецепторов, обладающих предпочтительной селективностью, более высокой эффективностью, более высокой метаболической стабильностью, а также улучшенным профилем безопасности по сравнению с соединениями из известного уровня техники.

При лечении определенных вирусных инфекций могут регулярно вводиться инъекции интерферона (IFN-альфа), как в случае с вирусом гепатита С (HCV). Для большей информации см. Fried et. al. Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82. Низкомолекулярные индукторы IFN, доступные для перорального применения, предлагают потенциальные преимущества в виде сниженной иммуногенности и удобства введения. Таким образом, новые индукторы IFN представляют собой потенциально эффективный новый класс лекарственных средств для лечения вирусных инфекций. Пример низкомолекулярного индуктора IFN, обладающего противовирусным эффектом, см. в De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. *Science* 1978, 200, 563-565.

IFN-альфа также вводят в комбинации с другими лекарственными средствами при лечении определенных типов рака (*Eur. J. Cancer* 46, 2849-57, и *Cancer Res.* 1992, 52, 1056). Агонисты TLR 7/8 также представляют интерес как вакцинные адъюванты благодаря своей способности индуцировать ярко выраженную Th1 реакцию (*Hum. Vaccines* 2010, 6, 322-335, и *Hum.*

Vaccines 2009, 5, 381–394).

В соответствии с настоящим изобретением представлено соединение формулы (I)



и его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой кислород, азот или серу,

Y представляет собой ароматическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере азот, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, трифторметила или галогена,

Z представляет собой насыщенный или ненасыщенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный алкилом или алкилгидроксилом;

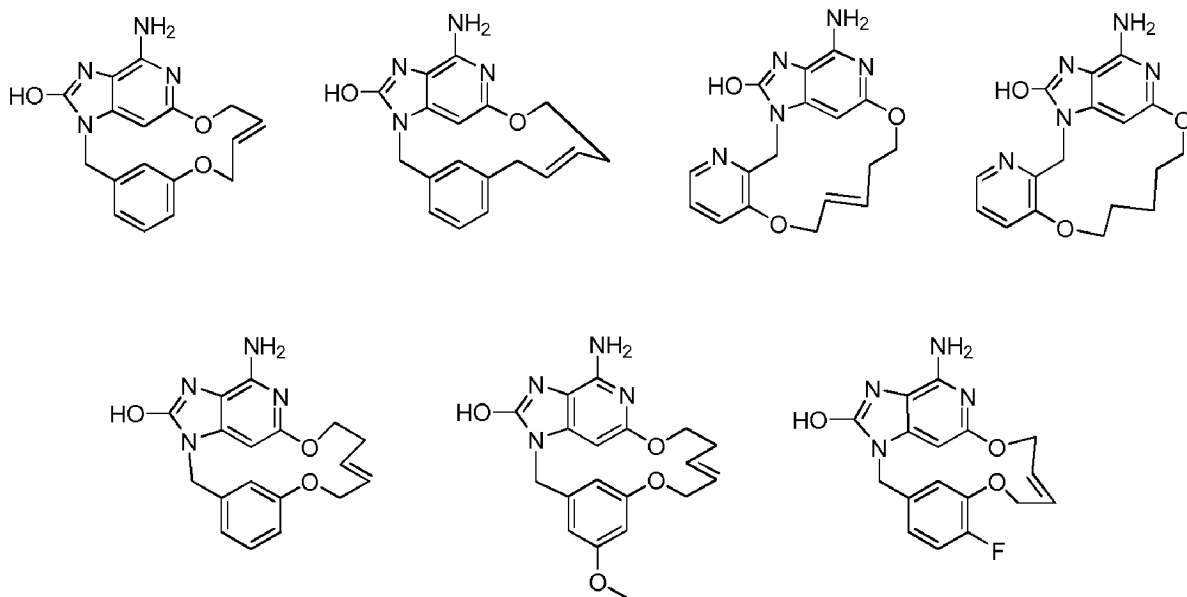
или Z представляет собой C_{1-6} алкил $-NH-C(O)-C_{1-6}$ алкил-, C_{1-6} алкил-NH- или C_{1-6} алкил $-NH-C(O)-C_{1-6}$ алкил $-O-$;

или Z представляет собой C_{1-10} алкил-O-, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен алкилом или алкилгидроксилом,

или Z представляет собой C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил-, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен алкилом или алкилгидроксилом,

или Z представляет собой C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил-O-, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен алкилом или алкилгидроксилом.

Предпочтительные соединения, характеризующиеся одной из следующих формул, в соответствии с настоящим изобретением выбраны из группы:



Частью настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или полиморфу или вышеупомянутой фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или полиморфу или вышеуказанной фармацевтической композиции для применения при лечении нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7.

Термин "алкил" относится к наиболее насыщенному (но в определенных соединениях в соответствии с настоящим изобретением являющемуся ненасыщенным) алифатическому углеводороду с неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащему определенное количество атомов углерода.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе (цепи из атомов углерода и водорода), связанной одинарной связью с кислородом, как, например, метоксигруппе или этоксигруппе.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают их соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин "сольват" используется в данном документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение в соответствии с настоящим изобретением и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола.

Термин "полиморф" относится к способности соединения в соответствии с настоящим изобретением существовать в более чем одной форме или кристаллической структуре.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в форме так называемого "таутомера(ов)", которая относится к изомерам органических соединений, которые легко подвергаются взаимопревращению путем химической реакции, называемой таутомеризацией. Результатом данной реакции является симметричная миграция атома водорода или протона, сопровождаемая сдвигом одинарной связи и смежной двойной связи.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями в соответствии с настоящим изобретением или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами. Как правило, их будут вводить в виде состава в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Термин "наполнитель" используется в данном документе для описания любого ингредиента, отличного от соединения (соединений) в

соответствии с настоящим изобретением. Выбор наполнителя в большей степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Данные фармацевтические композиции предпочтительно представлены в виде единичной лекарственной формы, подходящей, например, для перорального, ректального или чрескожного введения. Например, при получении композиций в виде пероральной лекарственной формы можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные формы стандартных доз, в случае которых, разумеется, применяют твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые могут быть преобразованы непосредственно перед применением в препараты в жидких формах. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками

любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, в форме трансдермального пластыря, в форме точечного нанесения, в форме мази. Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно также вводить посредством ингаляции или инсуффляции с помощью способов и составов, применяемых в данной области для введения таким путем. Таким образом, в основном соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка.

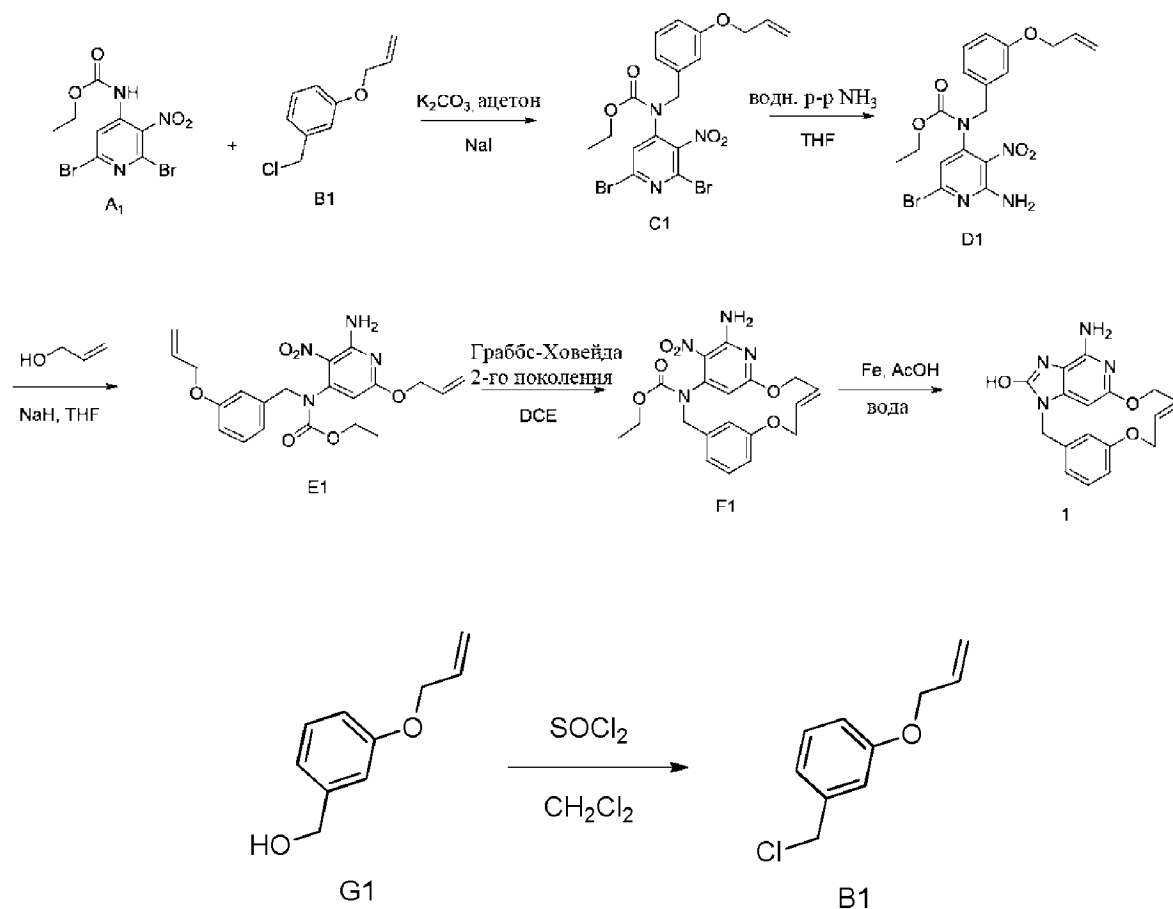
Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и равномерного дозирования. Стандартная лекарственная форма, применяемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т. п., а также их отдельные множества.

Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов тестов, представленных далее в данном документе. В целом, полагают, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг массы тела. Может быть целесообразным введение необходимой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через соответствующие интервалы на протяжении дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в

частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы.

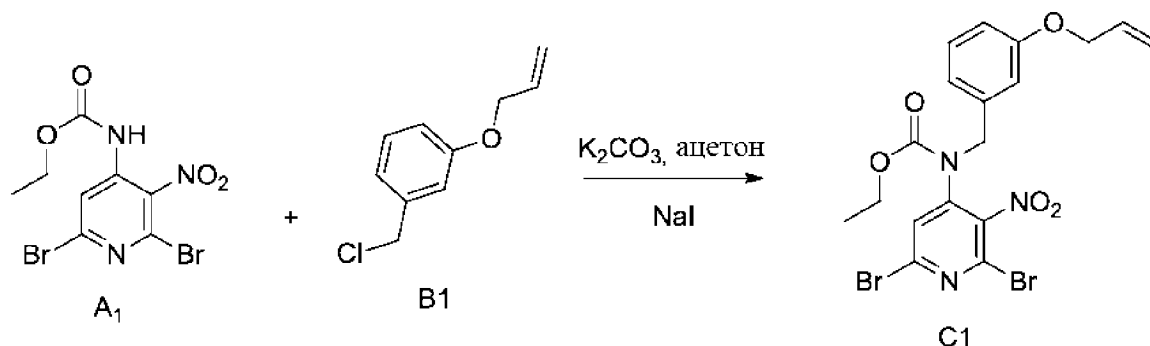
Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного используемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также другого медикаментозного лечения, которое может получать индивидуум, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения в соответствии с настоящим изобретением. Таким образом, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются только рекомендациями и не предназначены для ограничения в той или иной мере объема или применения настоящего изобретения.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 1



Синтез промежуточного соединения В1

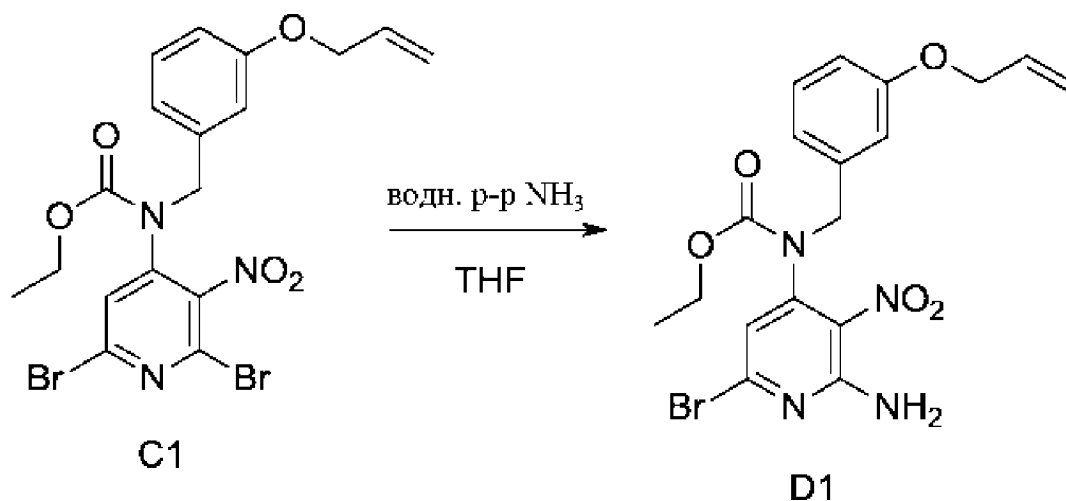
SOCl_2 (80 мл; 1,11 моля) каплями добавляли к смеси G1 (19,1 г; 111 ммоль) в CH_2Cl_2 (230 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Растворитель выпаривали, а остаток солюбилизировали в CH_2Cl_2 и обрабатывали насыщенный водным раствором NaHCO_3 до основного pH. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (дважды). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 20,1 г коричневого масла. Неочищенное соединение использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.



Синтез промежуточного соединения C1

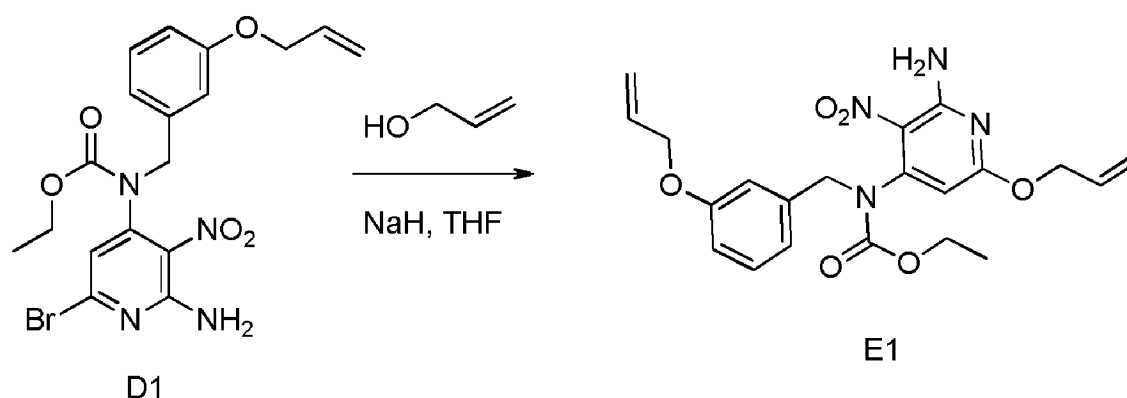
Реакцию проводили параллельно на двух партиях (13,6 ммоль и 27,1 ммоль A1).

К раствору A1 (5,0 г; 13,6 ммоль) и K_2CO_3 (3,75 г; 27,1 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли B1 (4,46 г; 24,4 ммоль) и NaI (2,23 г; 14,9 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали in vacuo с получением коричневого масла. Две партии объединяли и очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 220 г Grace, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли in vacuo с получением 18,6 г промежуточного соединения C1 (89% выход).



Синтез промежуточного соединения D1

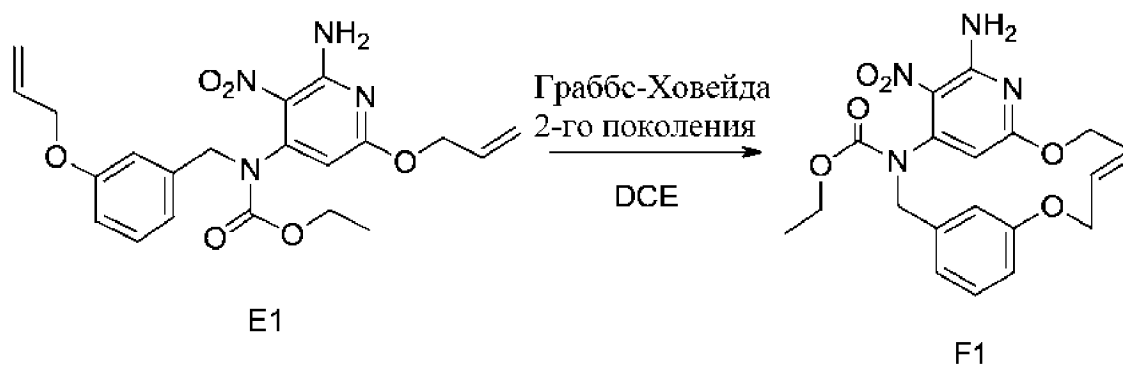
К раствору C1 (18,6 г; 36,1 ммоль) в THF (300 мл) добавляли водный раствор NH_3 (30%) (290 мл) при к.т. и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь абсорбировали при помощи EtOAc и насыщенного раствора NaCl, слои разделяли и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 16,7 г желто-оранжевого масла. Неочищенный продукт сушили в условиях высокого вакуума с получением 16,5 г клейкого желто-оранжевого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей этапе.



Синтез промежуточного соединения E1

NaH (60% в масле) (1,75 г; 43,7 ммоль) частями добавляли к аллиловому спирту (50 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору D1 (5

г; 11,1 ммоль) в THF (124 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 1 часа и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl . Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, впрыск жидкости, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50) с получением 4,04 г промежуточного соединения E1 в виде желтого масла (79% выход).



Синтез промежуточного соединения F1

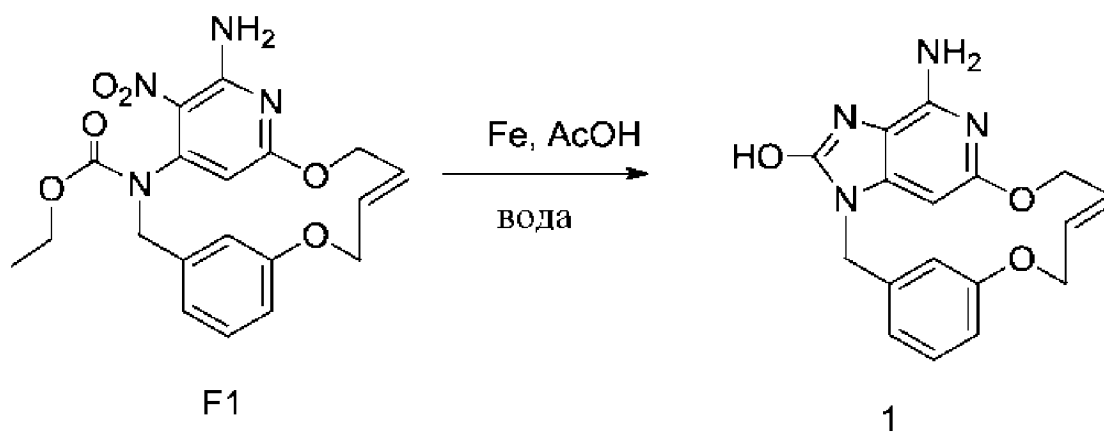
Реакцию выполняли в 2 партиях по 850 мг и 2 партиях по 1 г E1.

Приводится процедура для одной партии 850 г.

В колбе Шленка раствор E1 (0,85 г; 1,98 ммоль) и хлордициклогексилборан (1M раствор в гексане) (400 мкл; 400 мкмоль) в дихлорэтано (570 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (124 мг; 198 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Смесь дегазировали посредством барботирования N_2 в течение 10 минут, а затем добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (124 мг; 198 мкмоль) и хлордициклогексилборан (1M раствор в гексане) (400 мкл; 400 мкмоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 20 часов.

Смешивали 2 партии, и добавляли поглотитель рутения (DMT SiliaBond от SiliCycle) (10,4 г; 6,35 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого остатка.

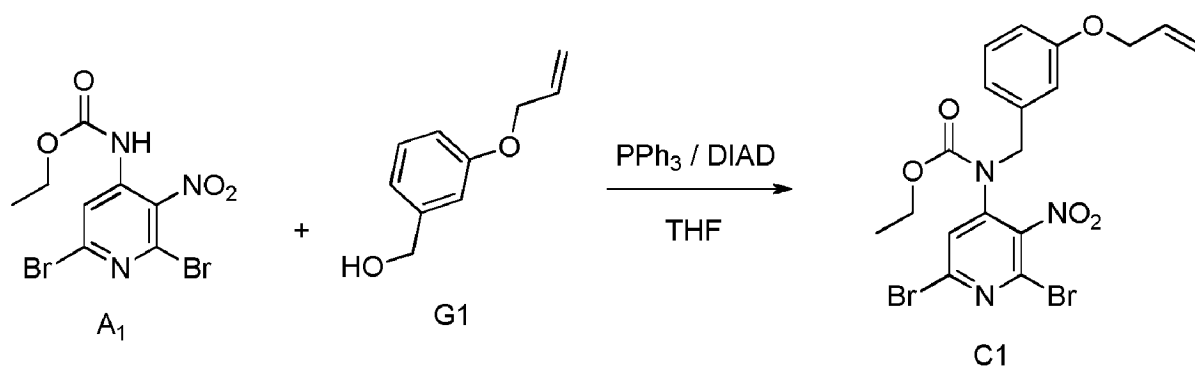
Остаток объединяли с остатком, полученным от двух партий 1 г E1. Полученный коричневый остаток очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100) с получением 1,19 г коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество дополнительно очищали препаративной LC (неподвижная фаза: силикагель с открытой поверхностью и неправильной формой 40 г, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 90/10 до 80/20) с получением 705 мг желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество дополнительно очищали ахиральной SFC (неподвижная фаза: Amino 6 мкм 150×21,2 мм), подвижная фаза: градиент от 85% CO₂, 15% MeOH до 65% CO₂, 35% MeOH) с получением 660 мг промежуточного соединения F1 в виде желтого твердого вещества (19% выход, E-изомер).



Синтез конечного соединения 1

Смесь F1 (570 мг; 1,42 ммоль) и железа (795 мг; 14,2 ммоль) в AcOH (21 мл) и воды (4,2 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха. Добавляли DMF, смесь обрабатывали ультразвуком, нагревали и фильтровали через подушку из целита, а целит промывали горячим DMF. Поглотитель

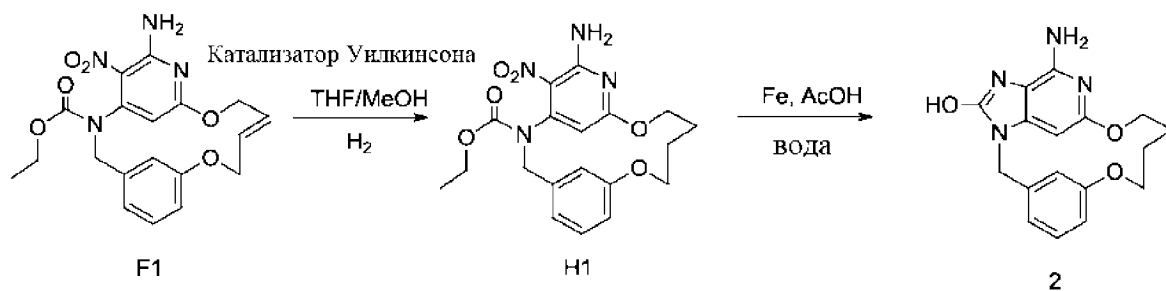
железа (имидазол SiliaBond от SiliCycle) (25,4 г; 29,5 ммоль) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DMF и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 620 мг коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 30 г Merck, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5) с получением 360 мг конечного соединения 1 в виде грязно-белого твердого вещества (75% выход).



Альтернативный синтез промежуточного соединения C1

При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (3,0 мл, 15,0 ммоль) каплями добавляли к смеси A1 (3,70 г, 10,028 ммоль), G1 (1,98 г, 12,0 ммоль) и PPh₃ (3,94 г, 15,0 ммоль) в THF (70 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм 450 г Matrex), подвижная фаза (85% гептан, 15% AcOEt) с получением 4,5 г промежуточного соединения C1 (87% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 2



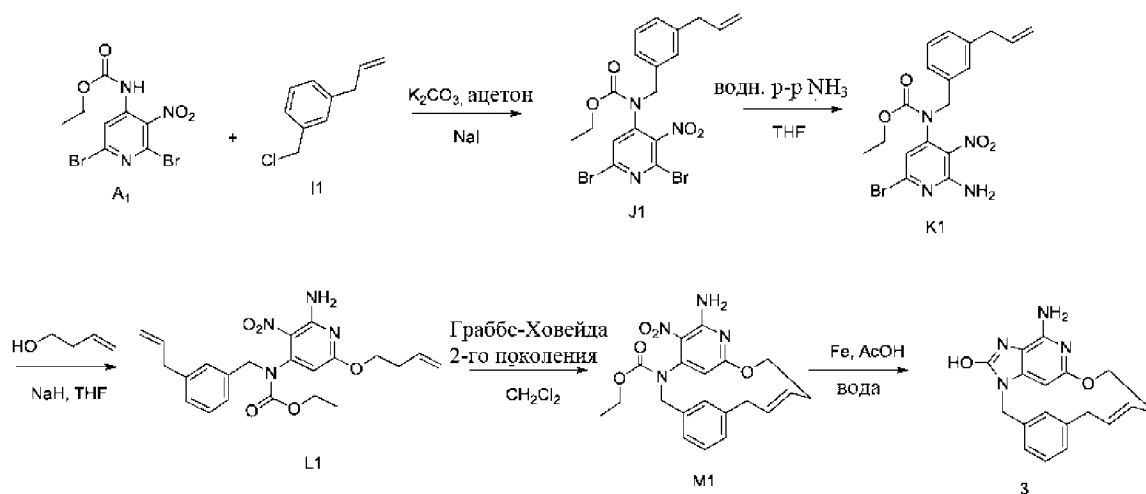
Синтез промежуточного соединения N1

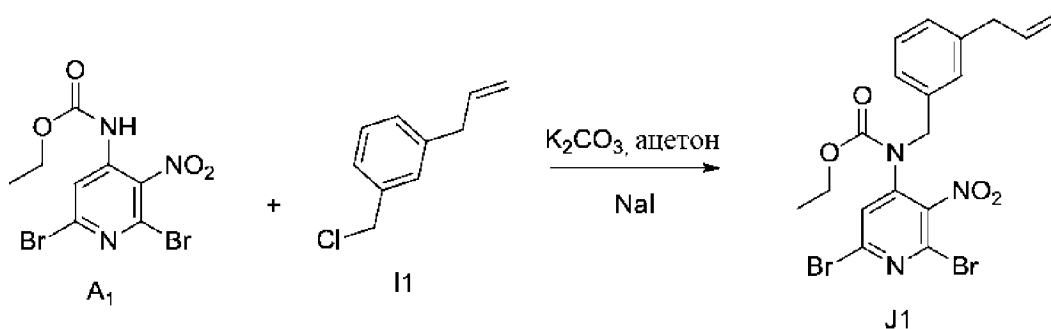
Катализатор Уилкинсона (44 мг; 47,5 мкмоль) добавляли к раствору F1 (190 мг; 475 мкмоль) в THF/MeOH (50/50) (50 мл), продутому путем барботирования N_2 в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (8 бар) при к.т. в течение 16 часов. Смесь продували в течение 15 минут и дополнительно добавляли катализатор Уилкинсона (44 мг; 47,5 мкмоль). Реакционную смесь гидрогенизировали (8 бар) при к.т. в течение 4 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением коричневого масла. Масло очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH_2Cl_2 /EtOAc от 100/0 до 80/20) с получением 150 мг промежуточного соединения N1 в виде желтого твердого вещества (79% выход).

Синтез конечного соединения 2

Соединение 2 получали с помощью процедуры для получения соединения 1 (54 мг, 44% выход).

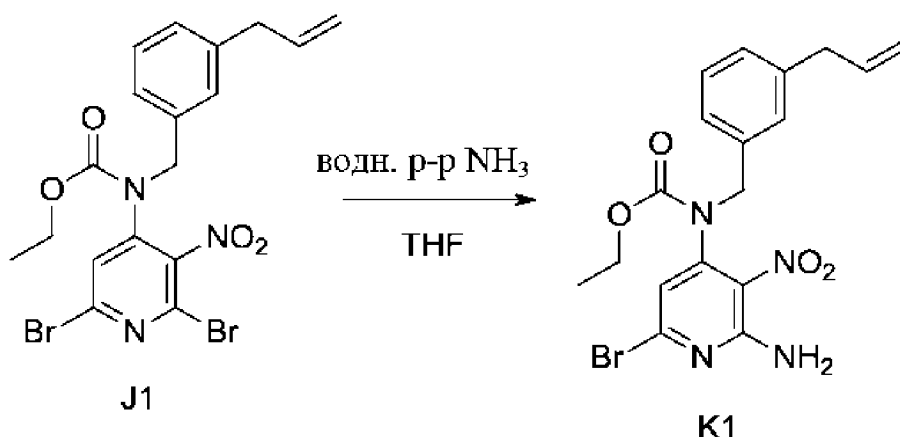
Общая схема получения конечных продуктов: способ 3





Синтез промежуточного соединения J1

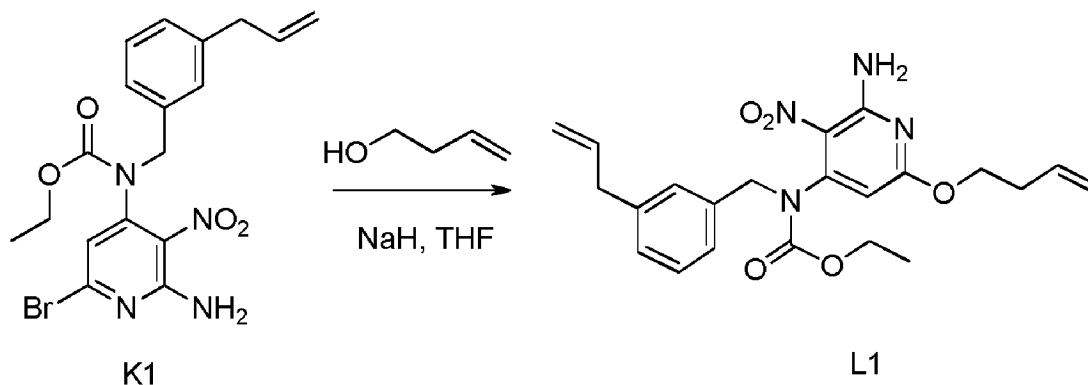
I₁ (5,9 г; 35,6 ммоль) добавляли к раствору A₁ (7,3 г; 19,8 ммоль), K₂CO₃ (5,5 г; 39,6 ммоль) и NaI (3,3 г; 21,8 ммоль) в ацетоне (145 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением оранжевого твердого вещества. Остаток абсорбировали в CH₂Cl₂. Осадок фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 13 г желтого масла. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 300 г Interchim, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 80/20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 7,1 г промежуточного соединения J₁ (72% выход) в виде желтого масла.



Синтез промежуточного соединения K1

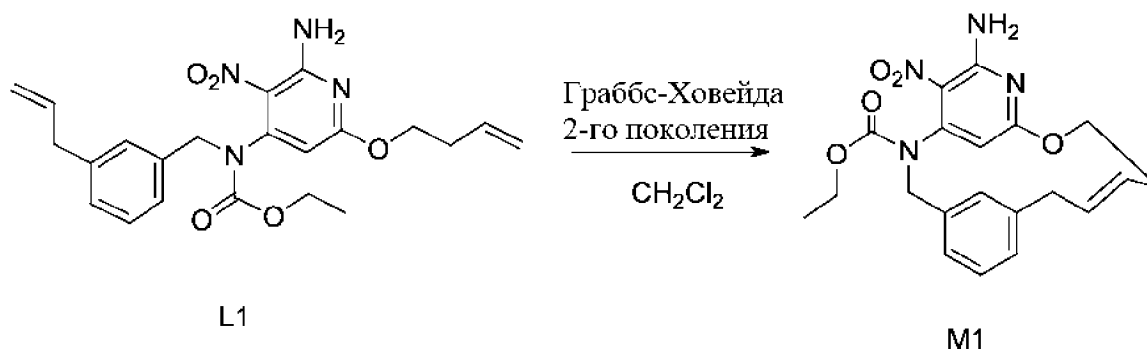
В колбе Шленка раствор J₁ (7,1 г; 14,2 ммоль) в THF (130 мл) и водный раствор NH₃ (30%) (130 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь абсорбировали при помощи EtOAc и насыщенного водного раствора NaCl, слои разделяли. Органический

слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 6,4 г желтого масла (100% выход).



Синтез промежуточного соединения L1

NaH (2,2 г; 54,2 ммоль) добавляли частями при к.т. и в атмосфере N_2 к 3-бутен-1-олу (76 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед ее добавлением по каплям с температурой 0°C в раствор K1 (5,9 г; 13,6 ммоль) в THF (150 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь выливали в водный насыщенный раствор NH_4Cl . Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl , слои разделяли. Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением желтого остатка, который азеотропно отгоняли толуолом (однократно) с получением 6,6 г желтого масла. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 220 г Grace, подвижная фаза, градиент: гептан/ EtOAc от 100/0 до 50/50). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 4,46 г промежуточного соединения L1 (77% выход) в виде желтого масла.

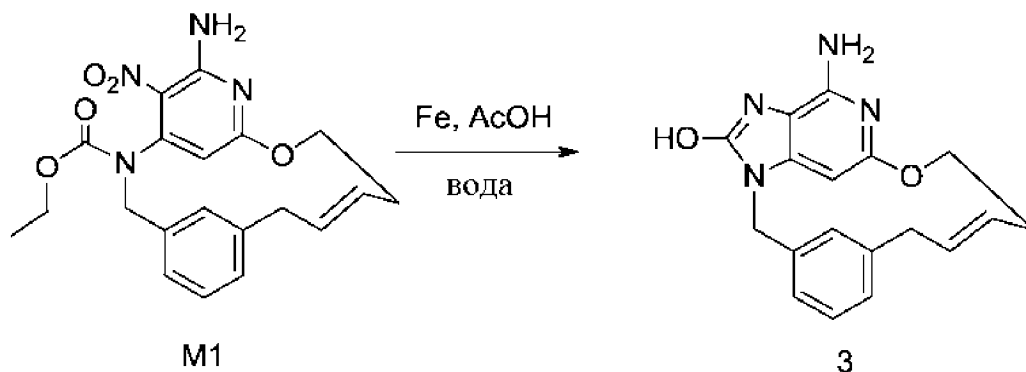


Синтез промежуточного соединения M1

Реакцию выполняли в 2 партиях.

Типичная процедура для одной партии.

Раствор L1 (2,45 г; 5,75 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (1,7 л) дегазировали посредством барботирования N_2 в течение 15 минут. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (488 мг; 574 мкмоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 72 часа. Добавляли DMT SiliaBond (7,66 г; 4,59 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Объединяли 2 партии и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением черного твердого вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 150 г Merck, подвижная фаза, градиент: гептан/ EtOAc от 100/0 до 50/50). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 230 мг фракции 1 и 2,3 г фракции 2. Фракцию 2 предварительно очищали препаративной LC (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы 40 мкм 120 г, подвижная фаза: гептан/ CH_2Cl_2 /MeOH 55/43/2). Выделенное соединение объединяли с фракцией 1 и очищали ахиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% *i*PrOH) с получением 1,51 г промежуточного соединения M1 (33% выход, изомер E) в виде желтого твердого вещества.

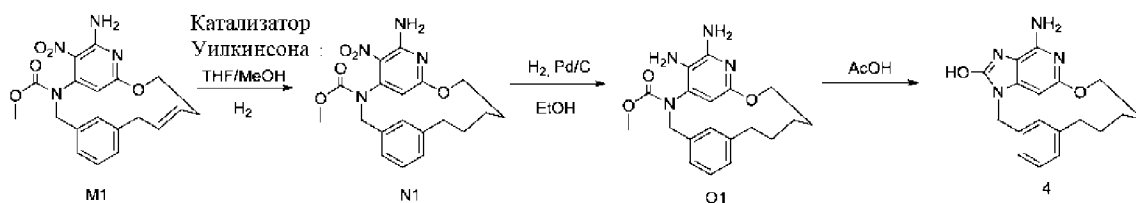


Синтез конечного соединения 3

Железо (631 мг; 11,3 ммоль) добавляли к раствору M1 (750 мг; 1,88 ммоль) в AcOH (150 мл) и воды (25 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Добавляли железо (315

мг; 5,65 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Добавляли железо (315 мг; 5,65 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Добавляли железо (315 мг; 5,65 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали досуха. Добавляли DMF, смесь фильтровали через целит и целит промывали горячим DMF. Имидазол SiliaBond (48,7 г; 56,5 ммоль) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DMF и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15–40 мкм, 25 г Merck, подвижная фаза, градиент: от CH₂Cl₂/MeOH/NH₃водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5) с получением 2 фракций. Фракцию 1 абсорбировали при помощи EtOH и фильтровали с получением фракции 3, а фракцию 2 абсорбировали при помощи MeCN и фильтровали с получением фракции 4. Фракции 3 и 4 объединяли в EtOH, фильтровали и сушили *in vacuo* с получением 199 мг конечного соединения 3 (33% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 4



Синтез промежуточного соединения N1

Катализатор Уилкинсона (46 мг; 50,2 мкмоль) добавляли к раствору M1 (200 мг; 502 мкмоль) в THF/MeOH (50/50) (50 мл), продукту путем барботирования N₂ в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (7 бар) при к.т. в течение 20 часов. Смесь продували путем барботирования N₂ в течение 15 минут, дополнительно добавляли катализатор Уилкинсона (46 мг; 50,2 мкмоль) и реакционную смесь гидрогенизировали (7 бар) при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением зеленого масла. Масло очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 25 г Merck, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc

от 100/0 до 70/30) с получением 130 мг промежуточного соединения N1 в виде желтого твердого вещества (66% выход).

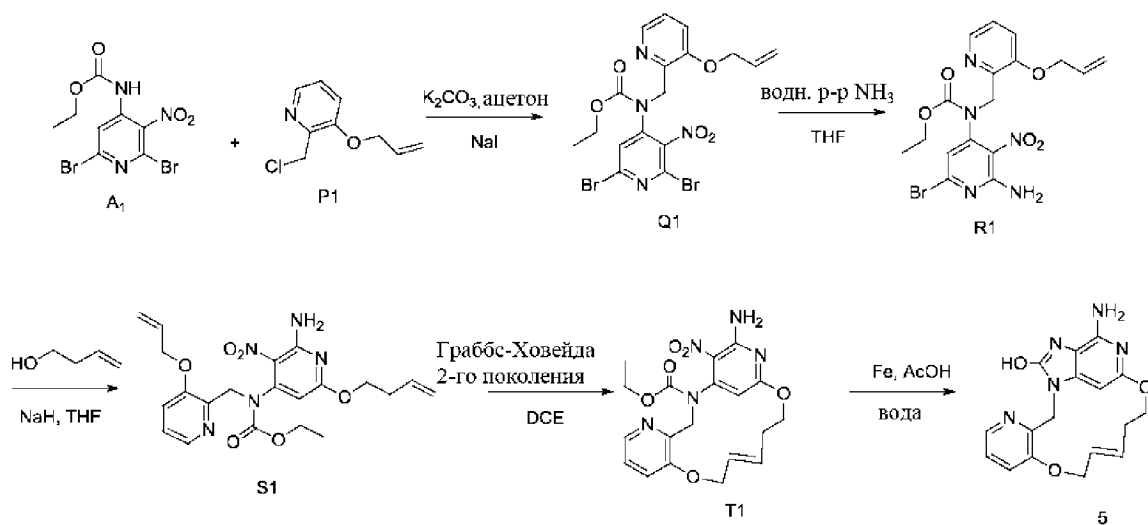
Синтез промежуточного соединения O1

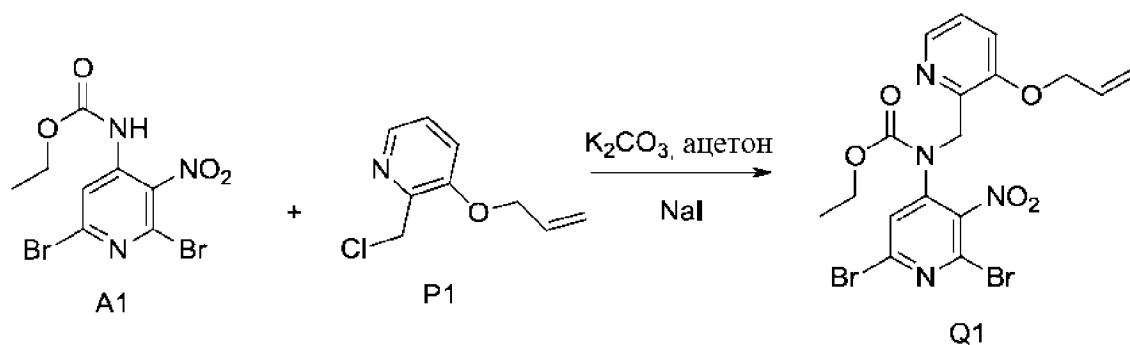
В реакторе высокого давления N1 (110 мг; 275 мкмоль) гидрогенизировали в EtOH (5 мл) с Pd/C (10%) (30 мг; 28,5 мкмоль) в качестве катализатора при 40°C (3 бара) в течение 6 часов. Катализатор удаляли путем фильтрации через целит, целит промывали при помощи EtOH и фильтрат выпаривали под вакуумом с получением 100 мг желтого остатка (98% выход). Промежуточное соединение O1 применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Синтез конечного соединения 4

В запаянной пробирке O1 (100 мг; 270 мкмоль) в чистой уксусной кислоте (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 90 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого остатка. Остаток абсорбировали при помощи CH₂Cl₂ и удаляли растворитель при пониженном давлении (в два раза) с получением 87 мг желто-зеленого твердого вещества. Твердое вещество азеотропно отгоняли толуолом (четыре раза), а затем растирали в порошок и обрабатывали ультразвуком в Et₂O. Смесь отфильтровывали (стеклообразная фритта n°5) с получением 75 мг конечного соединения 4 (77% выход, ацетатная соль).

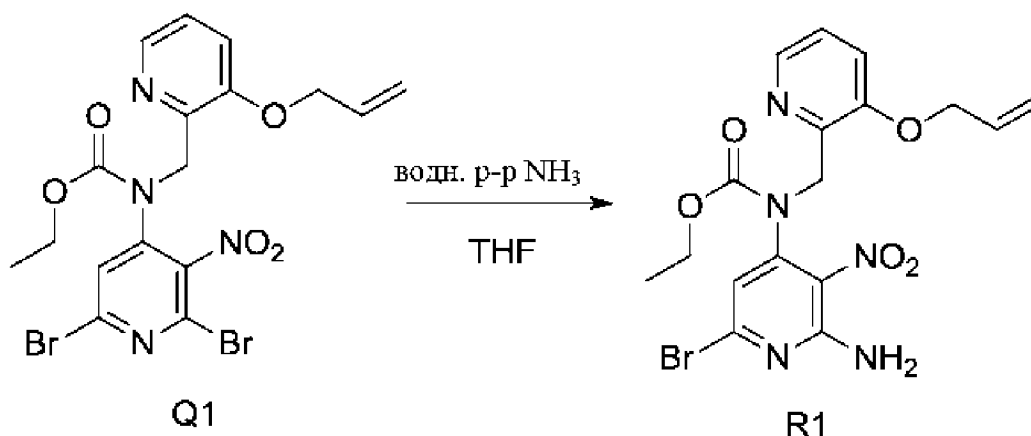
Общая схема получения конечных продуктов: способ 5





Синтез промежуточного соединения Q1

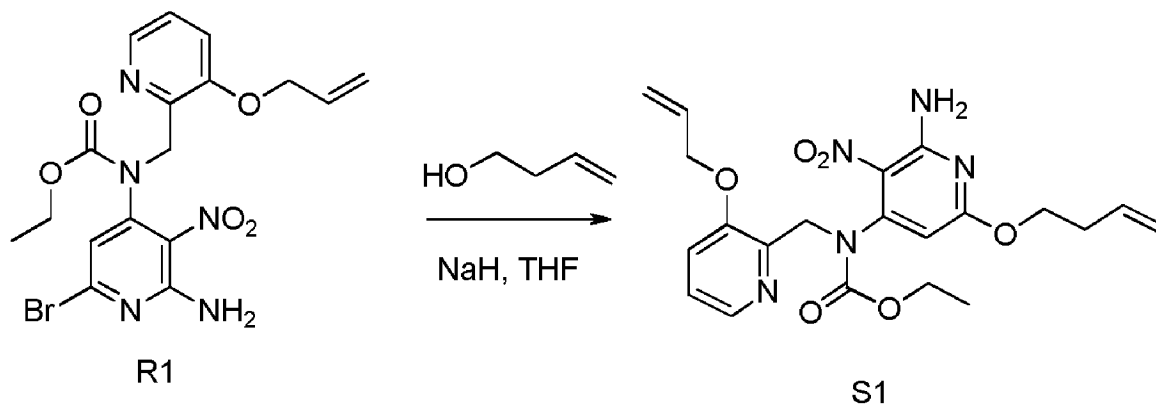
К раствору A1 (3,52 г; 9,54 ммоль) и K_2CO_3 (2,64 г; 19,1 ммоль) в ацетоне (80 мл) добавляли P1 (1,93 г; 10,5 ммоль) и NaI (1,57 г; 10,5 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов, затем добавляли P1 (1,5 г; 8,17 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением черного остатка. Остаток очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/ EtOAc от 100/0 до 50/50) с получением 3,28 г промежуточного соединения Q1 в виде оранжевого масла (67% выход).



Синтез промежуточного соединения R1

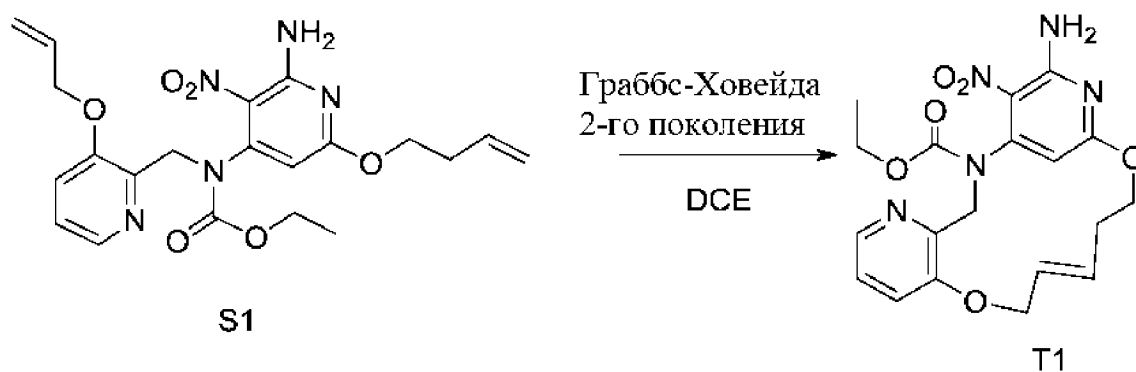
В колбе Шленка к раствору Q1 (3,28 г; 6,36 ммоль) в THF (52 мл) добавляли водный раствор NH_3 (30%) (52 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 26 часов и дополнительно добавляли водный раствор NH_3 (10 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов. Смесь абсорбировали при помощи EtOAc и

насыщенного водного раствора NaCl, слои разделяли и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2,74 г промежуточного соединения R1 в виде желтого масла (87% выход).



Синтез промежуточного соединения S1

NaH (60% в масле) (888 мг; 22,2 ммоль) частями добавляли к 3-бутен-1-олу (30 мл; 354 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору R1 (2,74 г; 5,63 ммоль) в THF (62 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 20/80) с получением 1,06 г промежуточного соединения S1 в виде желтого остатка (42% выход).



Синтез промежуточного соединения T1

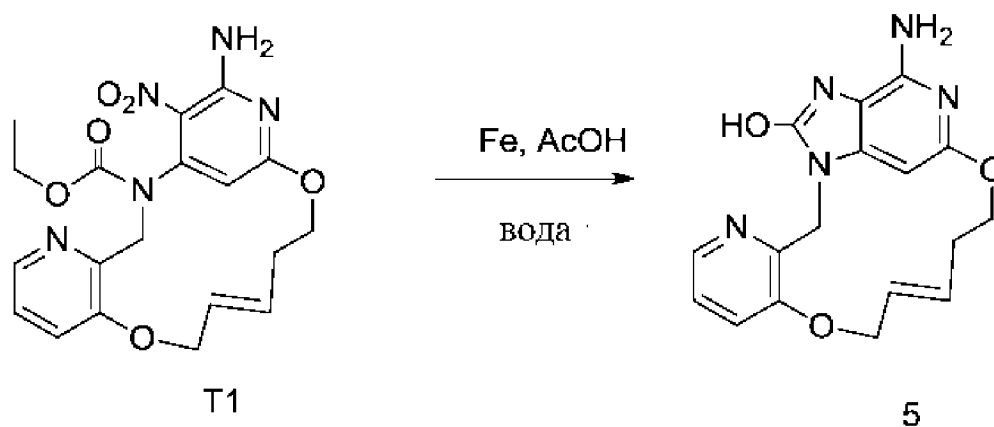
Реакцию выполняли в двух партиях по 480 мг промежуточного соединения S1.

Далее приводится процедура для одной партии.

В колбе Шленка раствор S1 (480 мг; 1,08 ммоль) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (216 мкл; 216 мкмоль) в сухом дихлорэтано (300 мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N₂ в течение 1 часа. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (68 мг; 108 мкмоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов.

Смешивали две партии, добавляли DMT SiliaBond (2,84 г; 1,73 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов.

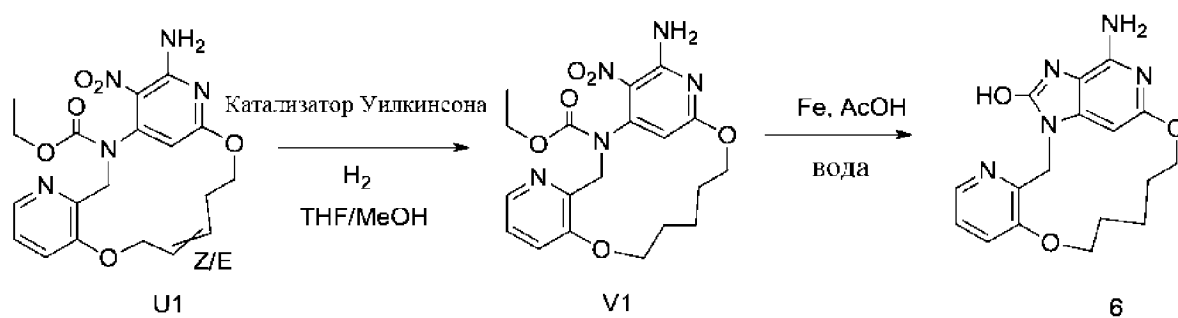
Смесь фильтровали через подушку из целита, целит промывали при помощи EtOAc и фильтрат выпаривали in vacuo с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 20/80) с получением 610 мг желтого остатка (смесь E- и Z-изомеров, промежуточное соединение U1). 310 мг промежуточного соединения U1 очищали обращенно-фазовой хроматографией (неподвижная фаза: Nucleodur-Sphinx rp 5 мкм 21×150 мм, подвижная фаза: градиент от 70% муравьиной кислоты 0,1%, 30% MeCN до 0% муравьиной кислоты 0,1%, 100% MeCN) с получением 195 мг промежуточного соединения T1 (E-изомер) в виде желтого твердого вещества (22% выход).



Синтез конечного соединения 5

Смесь T1 (160 мг; 385 мкмоль) и железа (129 мг; 2,31 ммоль) в уксусной кислоте (21 мл) и воде (2,4 мл) перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Добавляли дополнительное железо (129 мг; 2,31 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Добавляли дополнительное железо (129 мг; 2,31 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток разводили в DMF и фильтровали через подушку из целита. Имидазол SiliaBond (12,7 г; 14,7 ммоль) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃водн. от 97/3/0,3 до 80/20/2) с получением 65 мг грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество очищали обращенно-фазовой хроматографией (неподвижная фаза: X-Bridge-C18 5 мкм 30*150 мм, подвижная фаза, градиент: H₂O (0,5% NH₄CO₃)/MeOH от 70/30 до 0/100) с получением 43 мг конечного соединения 5 в виде белого твердого вещества (31% выход, E-изомер).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 6



Синтез промежуточного соединения V1

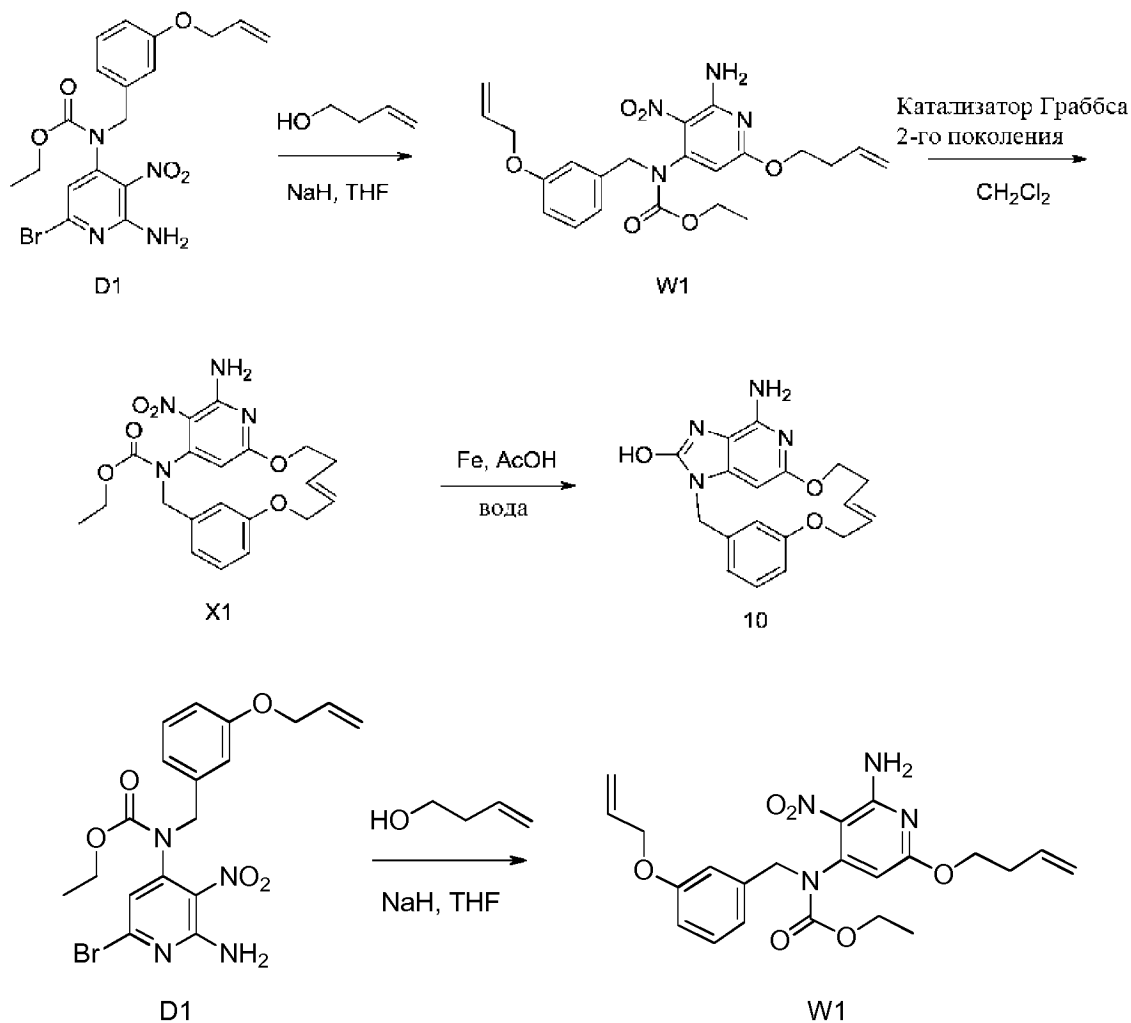
Катализатор Уилкинсона (58 мг; 62,6 мкмоль) добавляли к раствору U1 (Z/E смесь, 260 мг; 626 мкмоль) в THF/MeOH (50/50) (66 мл), продуктом путем барботирования N_2 в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (7 бар) при к.т. в течение 16 часов. Дополнительно добавляли катализатор Уилкинсона (58 мг; 62,6 мкмоль) и смесь гидрогенизировали (7 бар) при к.т. в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 25 г Merck, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50) с получением 250 мг промежуточного соединения V1 в виде желтого масла (54% выход).

Синтез конечного соединения 6

Смесь V1 (238 мг; 359 мкмоль) и железа (120 мг; 2,16 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и воде (2,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Добавляли дополнительное железо (120 мг; 2,16 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Добавляли дополнительное железо (120 мг; 2,16 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток разводили в DMF и фильтровали через подушку из целита. Имидазол SiliaBond (11,1 г; 12,9 ммоль) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ водн. от 97/3/0,3 до 80/20/2) с

получением 32 мг грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество абсорбировали при помощи воды, растирали в порошок и обрабатывали ультразвуком. Полученную суспензию отфильтровывали (стеклообразная фритта n°5) и промывали при помощи Et₂O (два раза) с получением 19 мг конечного соединения 6 в виде грязно-белого твердого вещества (15% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 7



Синтез промежуточного соединения W1

NaH (60% в масле) (2,1 г; 52,1 ммоль) частями добавляли к 3-бутен-1-олу (74 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору D1 (5,97 г; 13,2 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов 30 минут и выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные

органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 6,77 г желтого масла. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, впрыск жидкости, подвижная фаза, градиент: гептан/ EtOAc от 100/0 до 50/50) с получением 5,12 г промежуточного соединения W1 в виде желтого масла (83% выход).



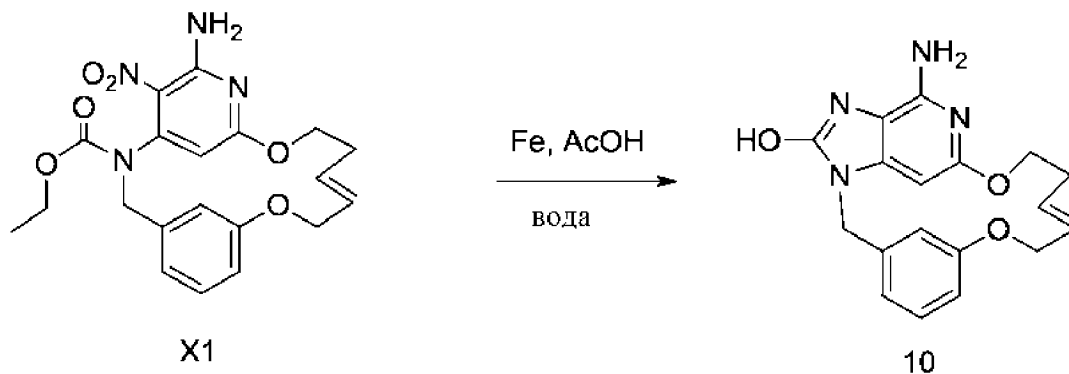
Синтез промежуточного соединения X1

К раствору W1 (3 г; 6,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,3 л), дегазированному путем барботирования N_2 в течение 15 минут, добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (578 мг; 678 мкмоль) при к.т. Раствор перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Добавляли DMT SiliaBond (8,89 г; 5,42 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого остатка, который объединяли с другой партией (в размере 0,226 ммоль). Объединенный остаток абсорбировали при помощи MeOH , обрабатывали ультразвуком и нагревали с получением осадка, который отфильтровывали с получением 3,2 г коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г Grace, впрыск жидкости, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ от 100/0 до 50/50) с получением 1,7 г фракции 1 в виде светло-коричневого твердого вещества. Фракцию 1 абсорбировали при помощи MeOH , обрабатывали ультразвуком и нагревали с получением осадка, который отфильтровывали с получением 820 мг фракции 2 в виде светло-коричневого твердого вещества.

Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 590 мг

фракции 3 в виде коричневого остатка (неочищенный продукт X1). Фракцию 2 очищали препаративной LC (неподвижная фаза: сферические гранулы оксида кремния без покрытия 5 мкм 150×30,0 мм, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc от 85/15 до 0/100) с получением 435 мг промежуточного соединения X1 в виде желтого твердого вещества (Е-изомер, 15% выход).

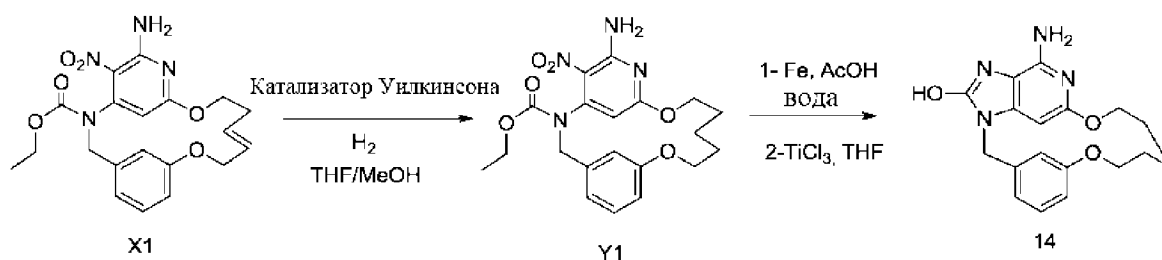
Фракцию 3 очищали с другой партией.



Синтез конечного соединения 10

Смесь X1 (430 мг; 1,04 ммоль) и железа (579 мг; 10,4 ммоль) в уксусной кислоте (43 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали досуха. Добавляли DMF. Смесь обрабатывали ультразвуком, нагревали и фильтровали через подушку из целита, а целит промывали горячим DMF. Имидазол SiliaBond (17,9 г; 20,8 ммоль) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DMF и фильтрат концентрировали in vacuo с получением 670 мг неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15–40 мкм, 25 г Merck, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5) с получением грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество сушили при 40°C при пониженном давлении в течение 20 часов с получением 295 мг конечного соединения 10 в виде грязно-белого твердого вещества (84% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 8



Синтез промежуточного соединения Y1

Катализатор Уилкинсона (103 мг; 111 мкмоль) добавляли к раствору X1 (230 мг; 0,555 ммоль) в THF/MeOH (50/50) (40 мл), продуту путем барботирования N₂ в течение 15 минут. Смесь гидрогенизировали (8 бар) при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением коричневого остатка. Твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/EtOAc от 100/0 до 90/10) с получением 55 мг промежуточного соединения Y1 в виде желтого остатка (24% выход).

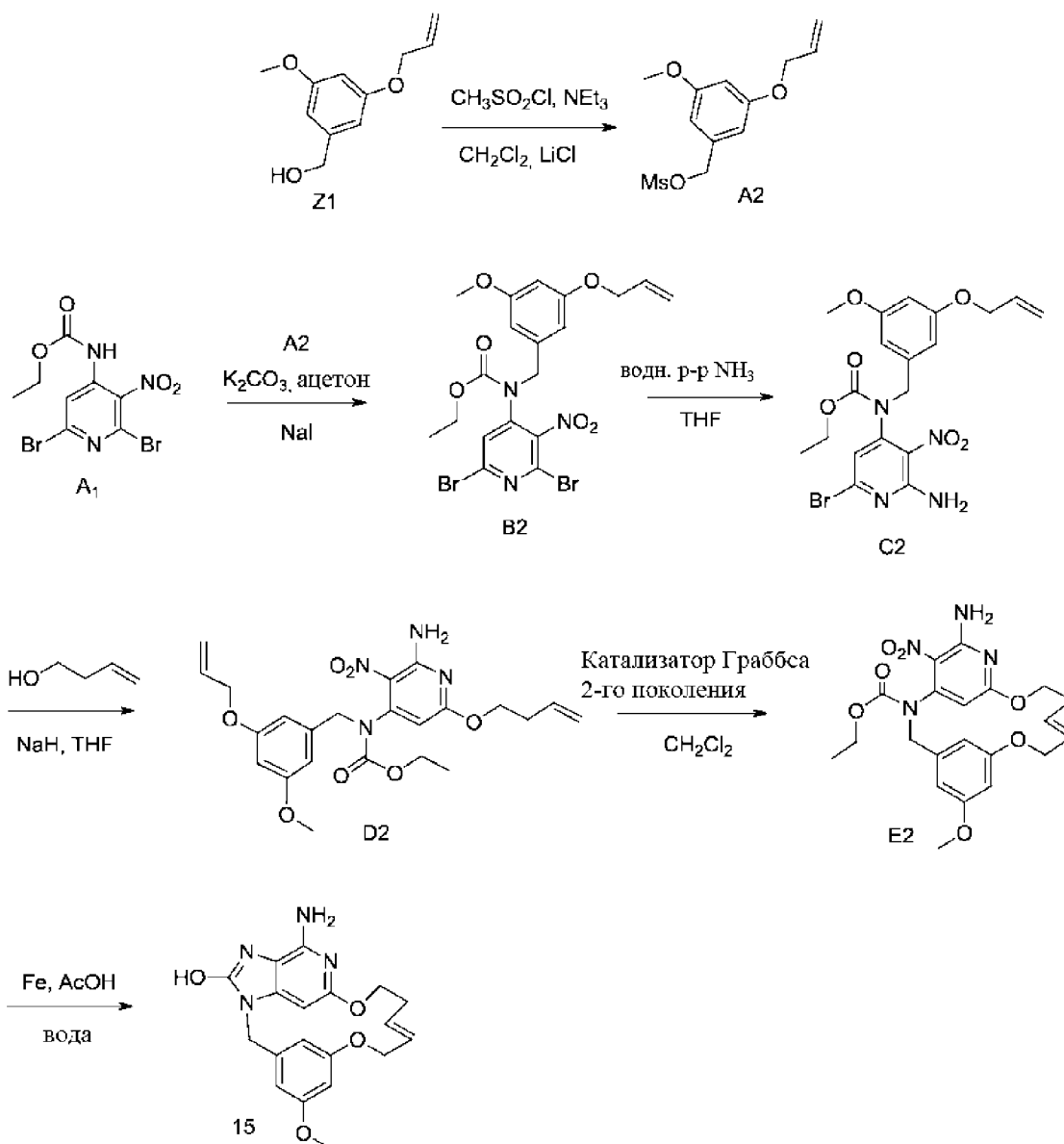
Синтез конечного соединения 14

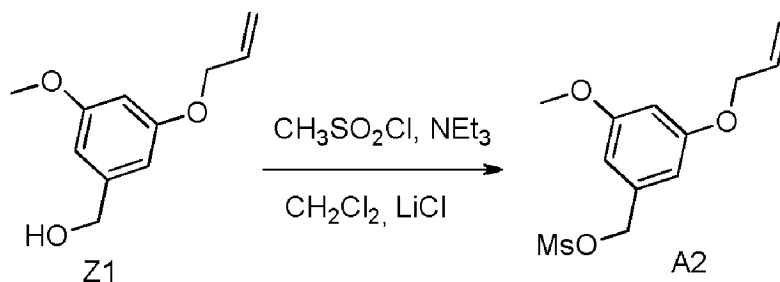
Смесь Y1 (55 мг; 0,132 ммоль) и железа (74 мг; 1,32 ммоль) в уксусной кислоте (5,5 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 часов. Добавляли еще железа (37 мг; 0,66 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Добавляли еще железа (37 мг; 0,66 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 20 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита, а целит промывали уксусной кислотой. Добавляли еще железа (74 мг; 1,32 ммоль) к фильтрату и смесь перемешивали при 50°C в течение 88 часов. Добавляли еще железа (74 мг; 1,32 ммоль) к фильтрату и смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов. Циклизацию не осуществляли. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением коричневого твердого вещества.

TiCl₃ (8,60 мл; 10,0 ммоль) каплями добавляли к раствору коричневого твердого вещества в С (19 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь ошелачивали путем добавления порошка K₂CO₃ при 0°C. Полученную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали при помощи раствора

АсОEt/MeOH (8:2). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенное твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г Merck, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃водн. от 98/2/0,2 до 85/15/1,5). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 20 мг конечного соединения 14 (12% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

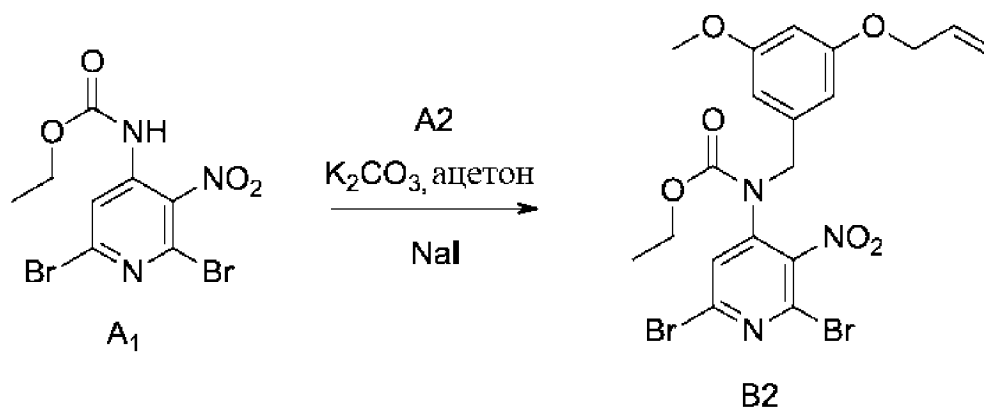
Общая схема получения конечных продуктов: способ 9





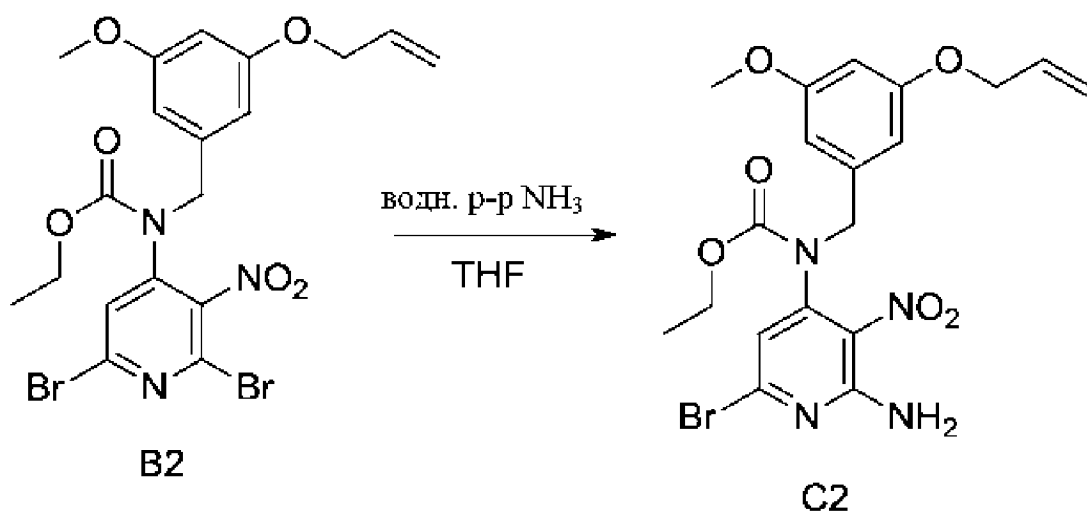
Синтез промежуточного соединения A2

Метансульфонилхлорид (8,4 мл; 108 ммоль) добавляли к раствору Z1 (14 г; 72,1 ммоль), NEt₃ (20 мл; 144 ммоль) и LiCl (4,6 г; 108 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (980 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа 30 минут. Добавляли воду и слои разделяли. Органический слой промывали водой (один раз), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 18,8 г A2 (96%) в виде зеленого масла.



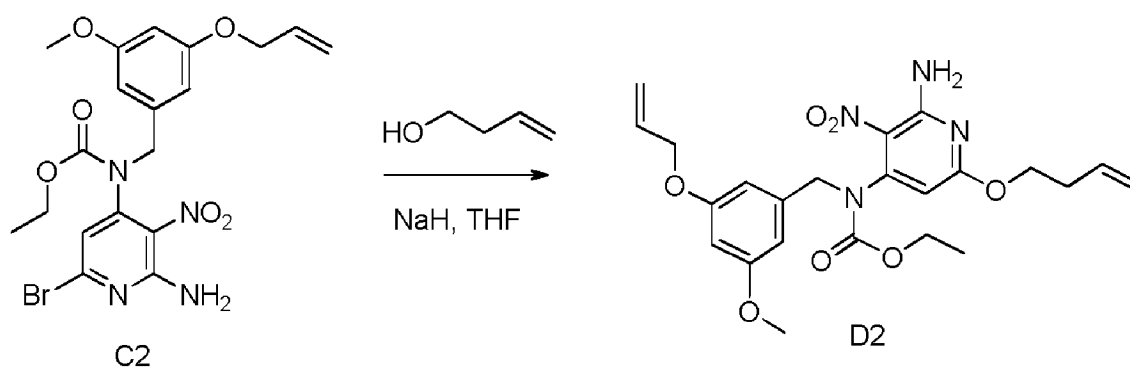
Синтез промежуточного соединения B2

Промежуточное соединение B2 получали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения C1 (78% выход в виде желтого масла).



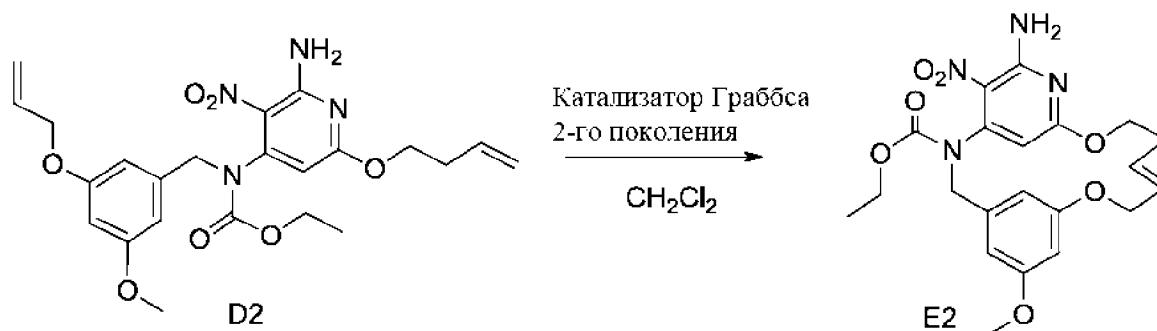
Синтез промежуточного соединения C2

Промежуточное соединение C2 получали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения D1 (количественный выход в виде желтого масла).



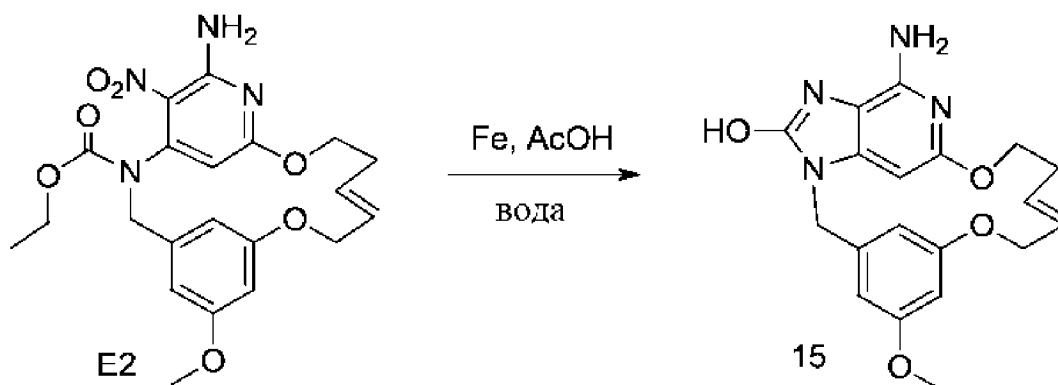
Синтез промежуточного соединения D2

Промежуточное соединение D2 получали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения W1 (64% выход в виде желтого твердого вещества).



Синтез промежуточного соединения E2

Раствор D2 (1 г; 2,12 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (400 мл) дегазировали посредством барботирования N_2 в течение 15 минут. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (181 мг; 212 мкмоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Добавляли DMT SiliaBond (2,78 г; 1,69 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита, а фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 1.11 г коричневого масла. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 50 г, Merck, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ от 100/0 до 90/10). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 386 мг промежуточного соединения E2 (41%, изомер E (96,2%) + изомер Z (3,8%)) в виде желтой пены.

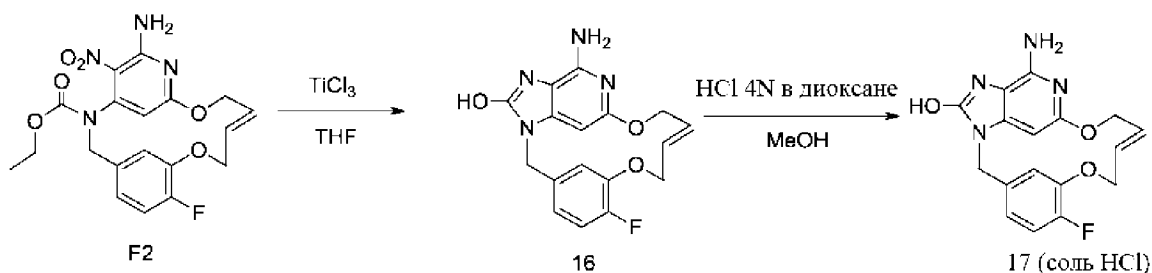


Синтез конечного соединения 15

Железо (291 мг, 5,21 ммоль) добавляли к раствору E2 (386 мг, 0,869 ммоль) в уксусной кислоте (36 мл) и воде (3 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Добавляли железо (146 мг; 2,61 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Снова добавляли железо (146 мг; 2,61 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Смесь концентрировали досуха. Добавляли DMF, смесь фильтровали через целит и целит промывали DMF. Имидазол Siliabond (18 г; 20,9 ммоль) добавляли к фильтрату и смесь перемешивали при к.т. в течение 72 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DMF и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 428 мг

коричневого твердого вещества. Твердое вещество абсорбировали в CH_3CN , что приводило к его выпадению в осадок. Осадок фильтровали с получением 267 мг коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 10 г Merck, загрузка сухим способом, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\text{водн.}$ от 95/5/0,5 до 85/15/1,5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 124 мг грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество очищали обращенно-фазовой хроматографией (неподвижная фаза: Sunfire-C18 5 мкм 19x150 мм, подвижная фаза, градиент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (муравьиная кислота 0,1%) от 5/95 до 50/50) с получением 72 мг конечного соединения 15 (23% выход) в виде белого твердого вещества.

Общая схема получения конечных продуктов: способ 10



Синтез промежуточного соединения F2

Промежуточное соединение F2 получали с помощью процедур, описанных для промежуточного соединения F1 (Е-изомер).

Синтез конечного соединения 16

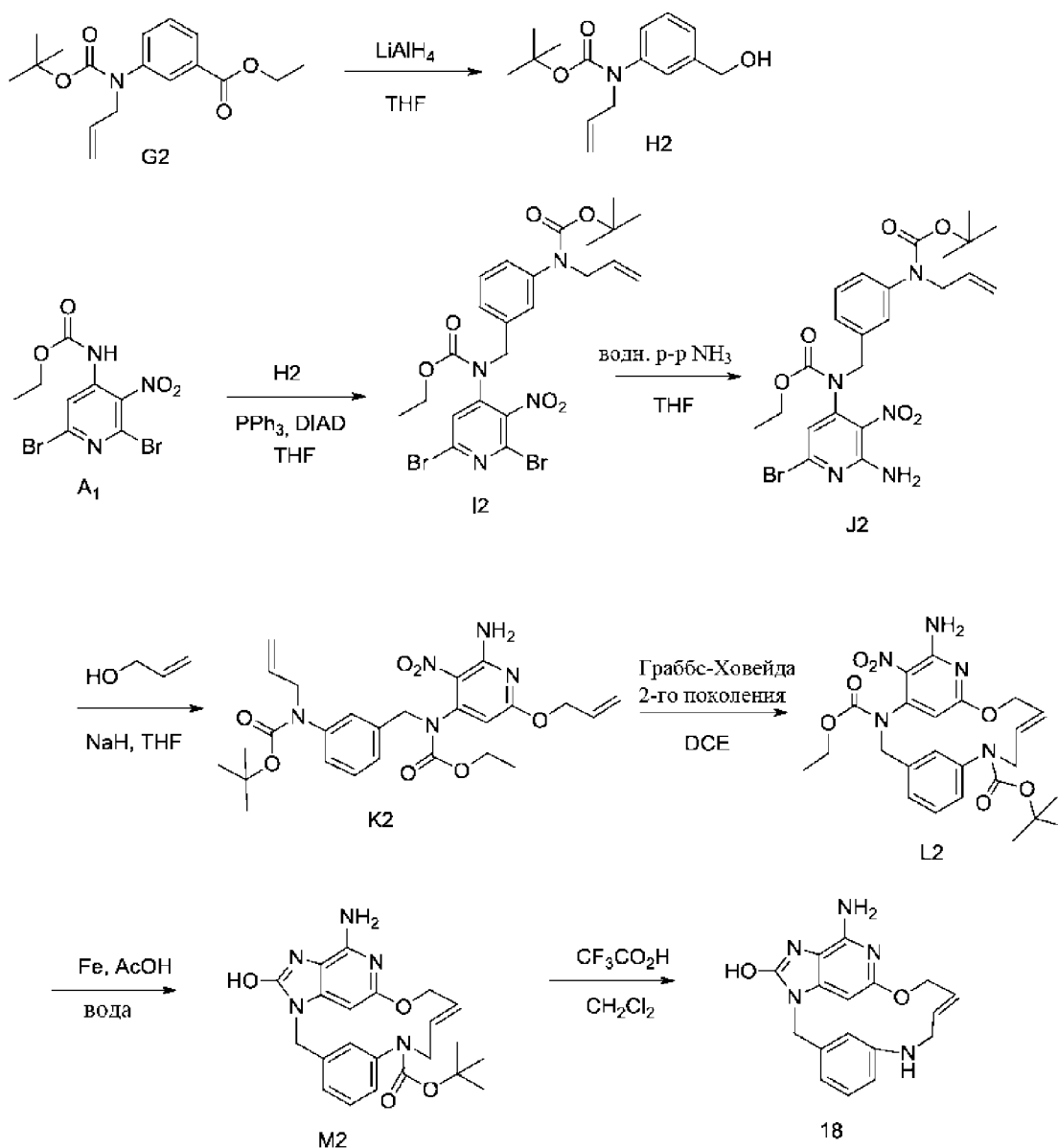
При к.т. TiCl_3 (12,3 мл; 14,341 ммоль) каплями добавляли к смеси F2 (300 мг; 0,717 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C и ошелачивали при помощи порошка K_2CO_3 . Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. Фильтрат частично выпаривали с получением 175 мг конечного соединения через 16 после фильтрации белого твердого вещества и сушки при пониженном давлении при 85°C (71% выход).

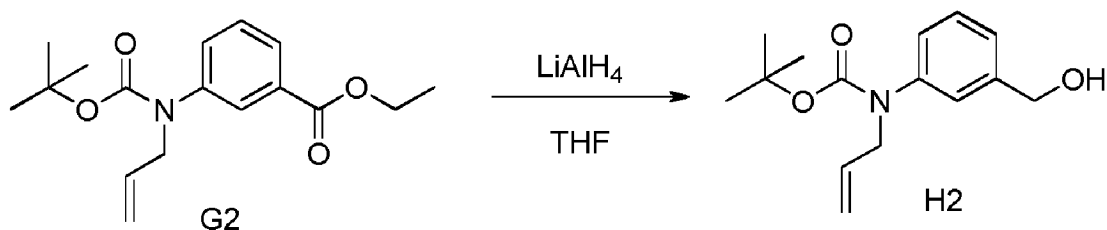
Синтез конечного соединения 17

Получали хлористоводородную соль с 10 экв. HCl 4 Н в

диоксане, которую добавляли в суспензию соединения 16 (100 мг; 0,292 ммоль) в CH_3OH (10 мл). Осадок перемешивали в течение 3 часов, фильтровали и сушили в вакууме при 90°C в течение ночи. Твердое вещество солюбилизировали в $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 50/50, добавляли CH_3CN и выпаривали растворитель до получения осадка белого твердого вещества, который фильтровали и сушили в вакууме при 90°C с получением 47 мг конечного соединения 17 в виде соли HCl (0,93 HCl , 0,51 H_2O ; 42% выход).

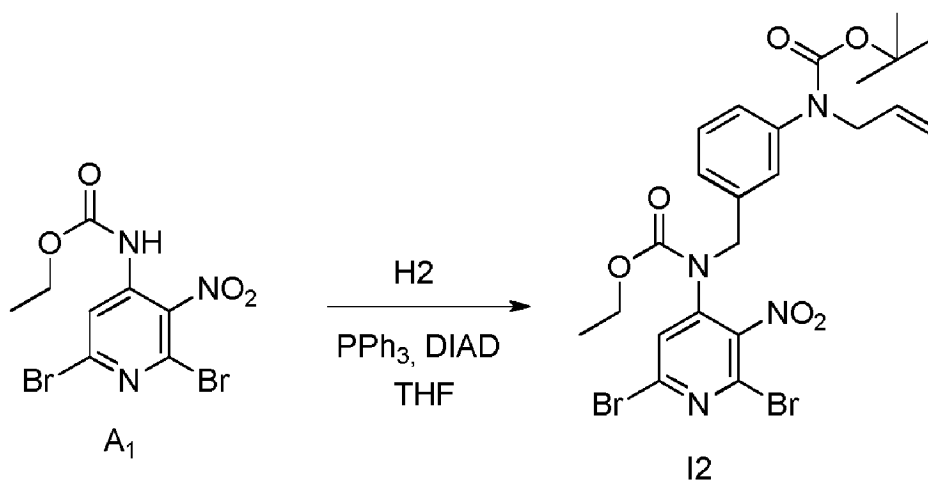
Общая схема получения конечных продуктов: способ 11





Синтез промежуточного соединения H2

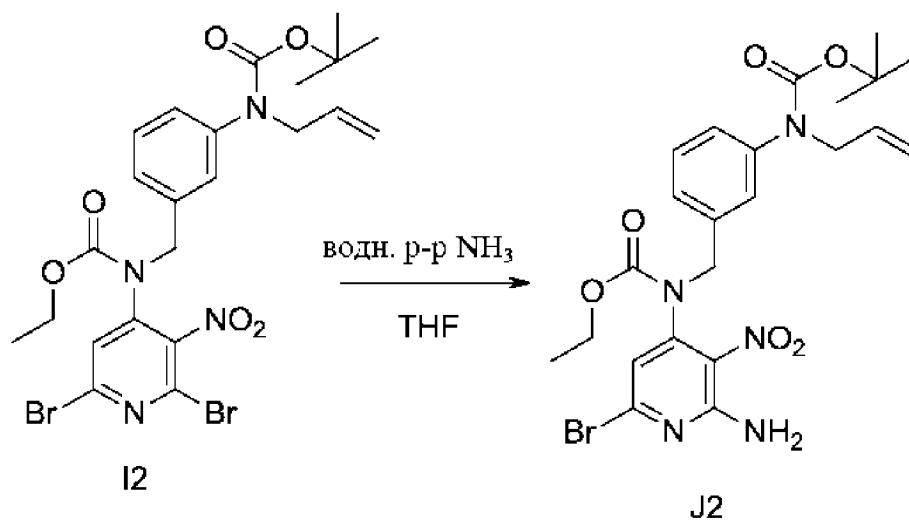
При -20°C в потоке N_2 добавляли G2 (22,0 г; 72,04 ммоль) в THF (100 мл) каплями к суспензии LiAlH_4 (3,28 г; 86,45 ммоль) в THF (120 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. 3,5 мл воды добавляли по каплям с последующим добавлением 3,5 мл NaOH, 3 Н, и 10 мл воды. Полученную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали при помощи EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 19 г промежуточного соединения H2 в виде желтого масла (количественный выход).



Синтез промежуточного соединения I2

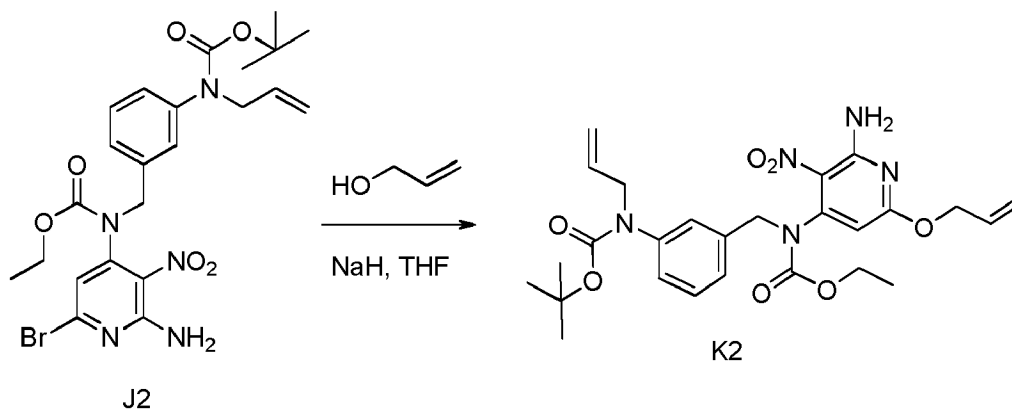
При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (4,0 мл; 20,32 ммоль) каплями добавляли к смеси A1 (5,0 г; 13,55 ммоль), H2 (4,28 г; 16,26 ммоль) и PPh_3 (5,33 г; 20,327 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество растворяли в гептане/EtOAc 80/20, осадок

отфильтровывали (в основном $\text{P}(\text{O}^-\text{Ph})_3$) и фильтрат очищали с помощью хроматографии. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии через силикагель (15–40 мкм, 220 г, гептан/ EtOAc 80/20). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 8,2 г промежуточного соединения **I2** (99% выход).



Синтез промежуточного соединения **J2**

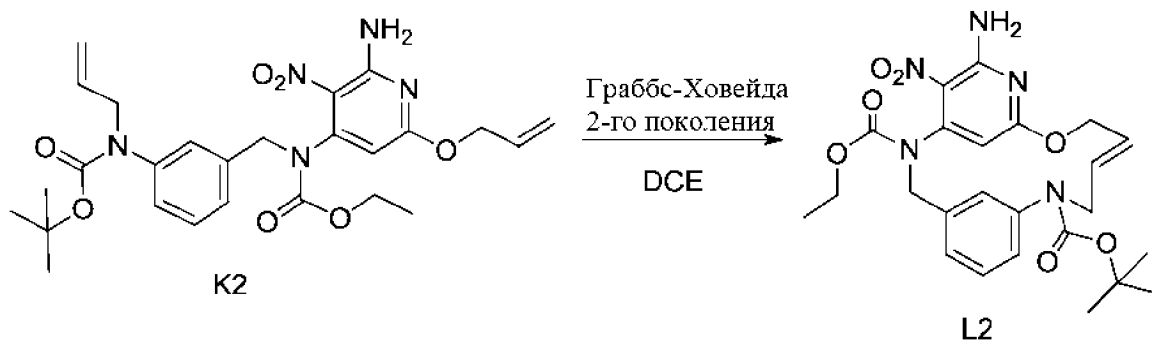
I2 (8,2 г; 13,349 ммоль) перемешивали в NH_4OH (100 мл) и THF (100 мл) при к.т. в течение 24 часов. Смесь наполовину выпаривали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали при помощи EtOAc . Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали с получением 8,15 г промежуточного соединения **J2** (количественный выход). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующем этапе.



Синтез промежуточного соединения **K2**

В потоке N_2 добавляли NaH (60% в масле) (1,15 г; 28,64

ммоля) частями к аллиловому спирту (35 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору J2 (4,0 г; 7,26 ммоля) в THF (80 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов 30 минут и выливали в насыщенный раствор NH₄Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 4,7 г желтого масла. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/гептан 65/35). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 2,65 г промежуточного соединения K2 (69% выход).



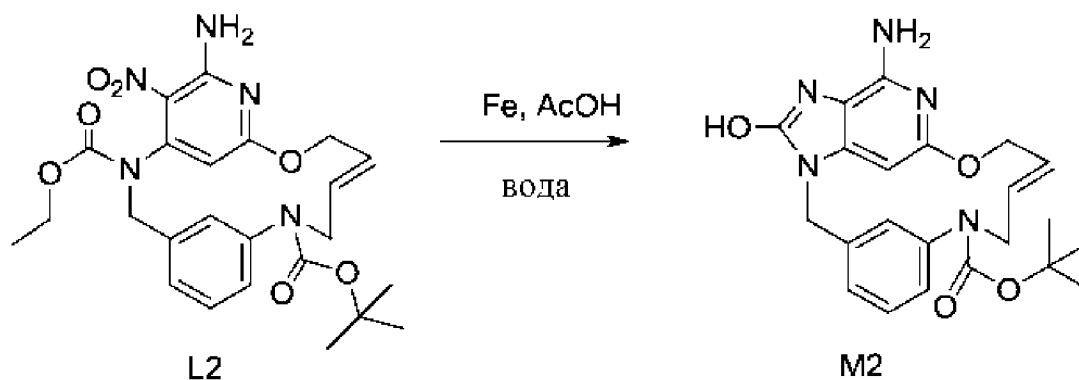
Синтез промежуточного соединения L2

Перед осуществлением реакции дихлорэтан дегазировали путем барботирования N₂ через него.

В пробирке Шленка раствор K2 (1,3 г; 2,464 ммоля) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (493 мкл; 0,493 ммоля) в дихлорэтано (600 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 1 часа. Добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (609 мг; 0,493 ммоля) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Добавляли DMT Siliabond (2,98 г; 1,82 ммоля) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали in vacuo с получением 1,6 г, которые объединяли с другой реакционной смесью (в размере 2,46 ммоля) перед очисткой (общий вес до очистки 3,2 г). Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, CH₂Cl₂/CH₃OH: 99,5/0,5). Чистые

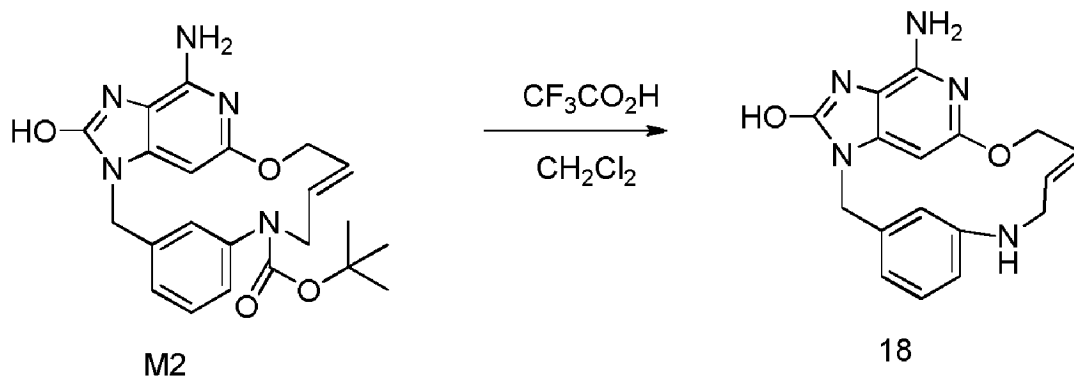
фракции собирали и выпаривали досуха с получением 0,99 г F1 (Е/З смесь предполагаемого соединения, 40% выход) и 0,65 г F2 (исходный материал K2).

F1 дополнительно очищали ахиральной SFC (неподвижная фаза: NH_2 5 мкм 150*30 мм), подвижная фаза: 92% CO_2 , 8% MeOH) с получением 664 мг промежуточного соединения L2 (Е-изомер, 27% выход).



Синтез промежуточного соединения M2

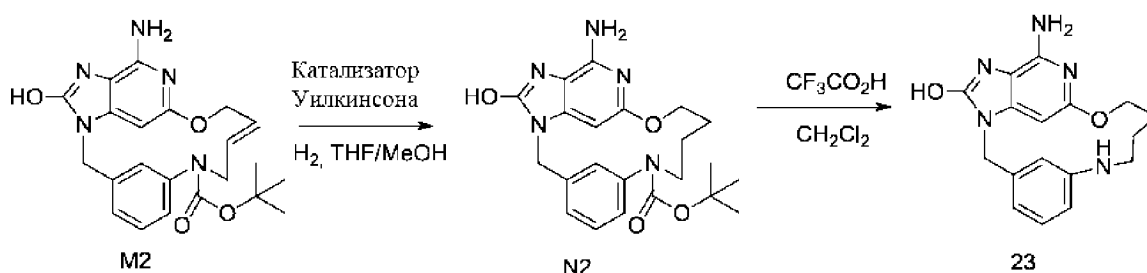
Железо (1,45 г, 26,025 ммоль) добавляли к смеси L2 (0,65 г, 1,301 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) и воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов, а затем фильтровали через целит при помощи $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Соединение очищали с помощью флэш-хроматографии через силикагелевую колонку (15-40 мкм; 80 г, элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,5) с получением 640 мг. Проводили вторую очистку с помощью флэш-хроматографии через силикагель (15-40 мкм, 40 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,2). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 240 мг промежуточного соединения M2 (38% выход).



Синтез конечного соединения 18

При 0°С добавляли CF₃CO₂H (0,455 мл) каплями к смеси M2 (100 мг, 0,236 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем ощелачивали 10% раствором K₂CO₃ в воде. Осадок отфильтровывали, промывали водой и CH₃CN и в конце сушили в вакууме с получением 35 мг конечного соединения 18 (Е-изомер, 46% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 12



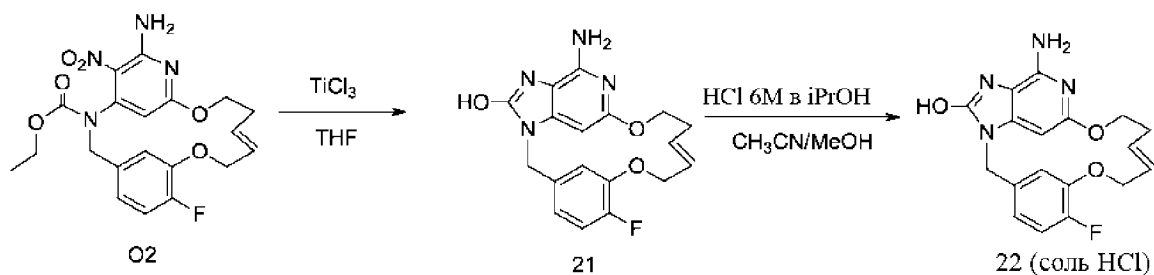
Синтез промежуточного соединения N2

Смесь M2 (140 мг, 0,331 ммоль) в THF/CH₃OH (50/50) (30 мл) гидрогенизировали под давлением 10 бар с катализатором Уилкинсона (61,2 мг, 0,0661 ммоль) в течение 72 часов. Добавляли DMT Siliabond (441 мг, 0,264 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали при помощи CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 10 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 97/3/0,1). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 62 мг промежуточного соединения N2 (44% выход), которое использовали без дополнительной очистки на следующем этапе.

Синтез конечного соединения 23

При 0°C добавляли $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0,281 мл, 3,643 ммоль) каплями к смеси N2 (62 мг, 0,146 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь ощелачивали 10% раствором K_2CO_3 в воде. Смесь дважды экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 и CH_3OH (80/20). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество абсорбировали при помощи DMF, добавляли 2 г SiO_2 , 60–200 мкм, и полученную суспензию выпаривали досуха. Данный остаток вносили на хроматографическую колонку (для отложения твердого вещества). Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15–40 мкм, 25 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 20 мг. Фракцию абсорбировали при помощи CH_3CN , осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 18 мг конечного соединения 23 (38% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 13



Синтез промежуточного соединения 02

Промежуточное соединение 02 получали с помощью процедур, описанных для промежуточного соединения X1 (Е-изомер).

Синтез конечного соединения 21

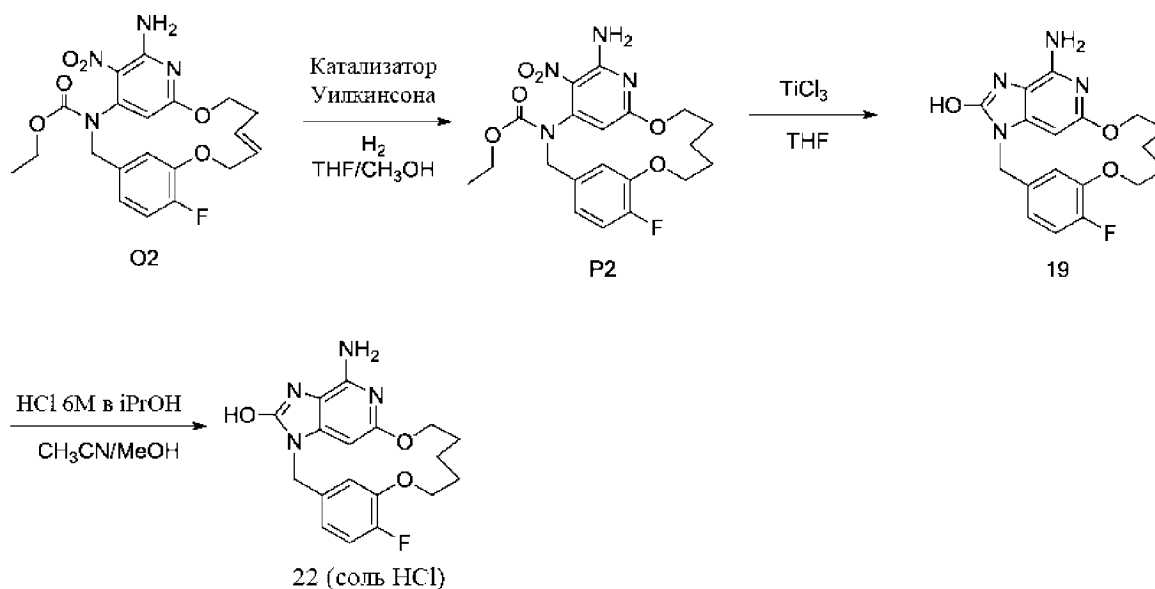
При к.т. добавляли TiCl_3 (51,5 мл; 60,128 ммоль) каплями к смеси 02 (1,3 г; 3,006 ммоль) в THF (130 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C, а затем ощелачивали при помощи порошка K_2CO_3 . Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. Фильтрат частично выпаривали с получением 380 мг конечного соединения 21 (35% выход) после фильтрации белого твердого вещества и сушки в

вакууме при 85°C.

Синтез конечного соединения 22

Соединение 21 (118 мг, 0,331 ммоль) в CH₃OH (2 мл)+CH₃CN (2 мл) охлаждали до 10°C. HCl (6 М в изопропанол) (0,16 мл, 0,993 ммоль) каплями добавляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Осадок отфильтровывали, промывали при помощи Et₂O и сушили в вакууме с получением 109 мг конечного соединения 22 в виде соли HCl (0,76 HCl 0,81 H₂O, 83% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 14



Синтез промежуточного соединения P2

Смесь O2 (320 мг; 0,74 ммоль), катализатора Уилкинсона (137 мг; 0,148 ммоль) в THF/CH₃OH (50/50) (45 мл) гидрогенизировали под давлением 10 бар при к.т. в течение 20 часов. Растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии через силикагелевую колонку (15-40 мкм; 24 г) в гептане/AcOEt, 80/20, с получением 310 мг промежуточного соединения P2 (96% выход).

Синтез конечного соединения 19

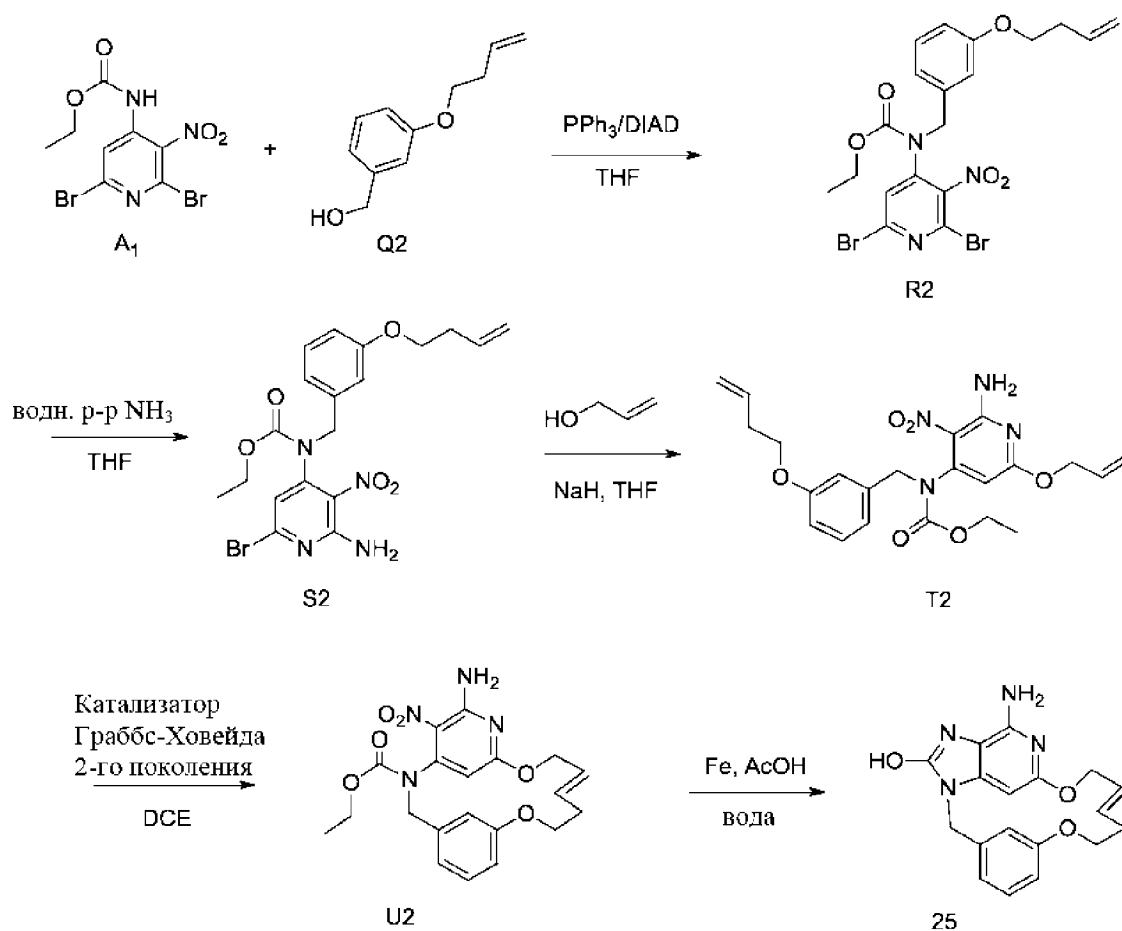
При к.т. добавляли TiCl₃ (9,5 мл; 11,049 ммоль) каплями к смеси P2 (0,24 г; 0,552 ммоль) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C, а затем ошелачивали при помощи порошка K₂CO₃. Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора AcOEt/CH₃OH 8/2. Фильтрат

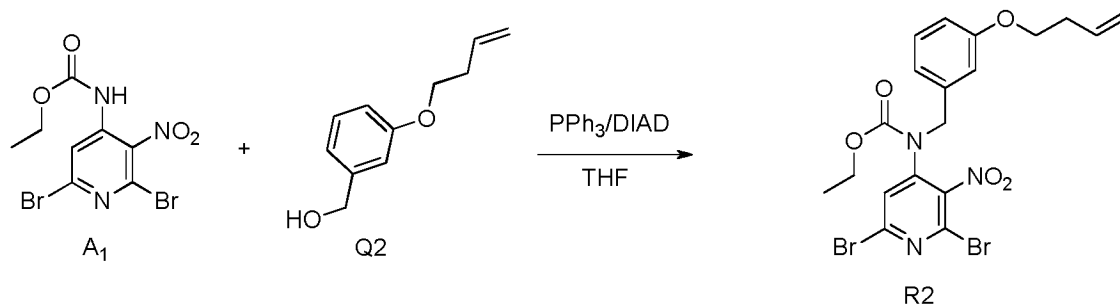
частично выпаривали с получением 100 мг конечного соединения 19 (50% выход) после фильтрации белого твердого вещества и сушки в вакууме при 85°C.

Синтез конечного соединения 20

Соединение 19 (58 мг; 0,162 ммоль) в CH₃OH (2 мл)+CH₃CN (4 мл) охлаждали до 5°C. Каплями добавляли HCl (6 М в изопропанол) (81 мкл; 0,486 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Осадок отфильтровывали, промывали диизопропиленэфиром и сушили в вакууме при 90°C с получением 57 мг конечного соединения 20 в виде соли HCl (0,88 HCl 0,04 H₂O, 89% выход).

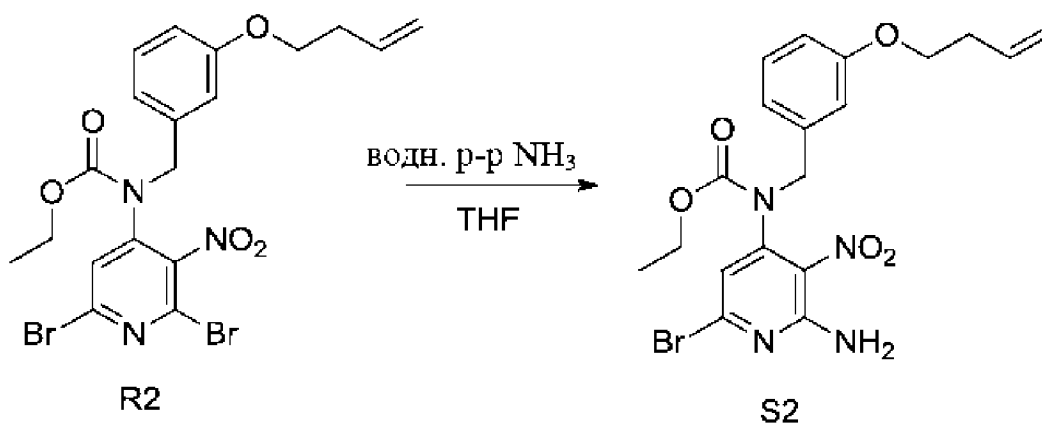
Общая схема получения конечных продуктов: способ 15





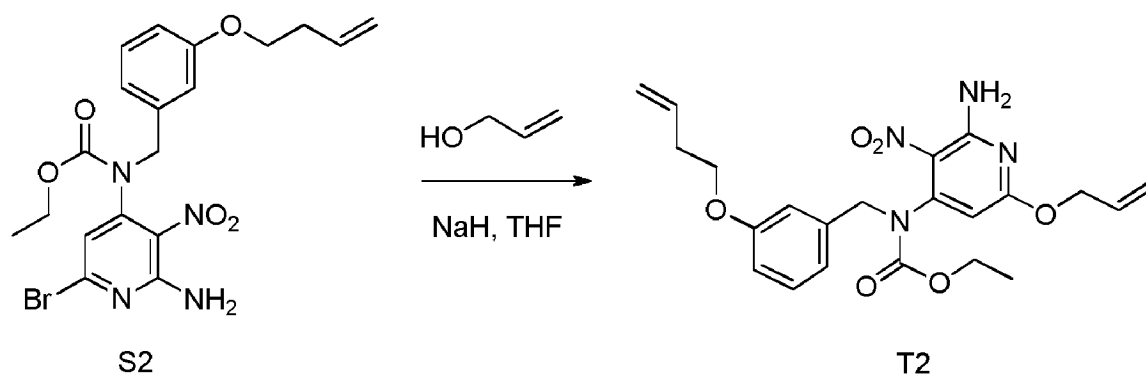
Синтез промежуточного соединения R2

При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (3,8 мл; 19,107 ммоль) каплями добавляли к смеси A1 (4,7 г; 12,738 ммоль), Q2 (2,27 г; 12,738 ммоль) и PPh₃ (5 г; 19,107 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии через силикагель (15-40 мкм; 220 г) в гептане/AcOEt, 85/15, с получением 5,3 г промежуточного соединения R2 (79% выход).



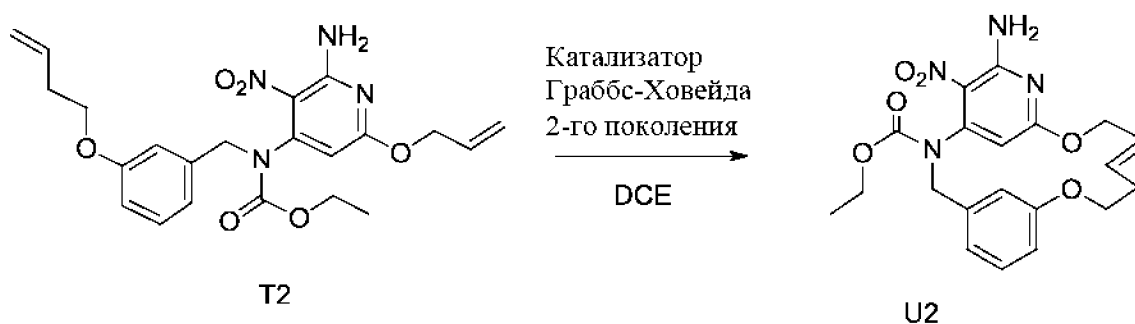
Синтез промежуточного соединения S2

Перемешивали R2 (5,3 г; 10,015 ммоль) в THF (80 мл) и NH₄OH (80 мл) при к.т. в течение 24 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали при помощи CH₂Cl₂, отфильтровывали осадок (неорганический) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии через силикагель (15-40 мкм; 220 г) в гептане/AcOEt, 85/15, с получением 3,65 г промежуточного соединения S2 (78% выход).



Синтез промежуточного соединения T2

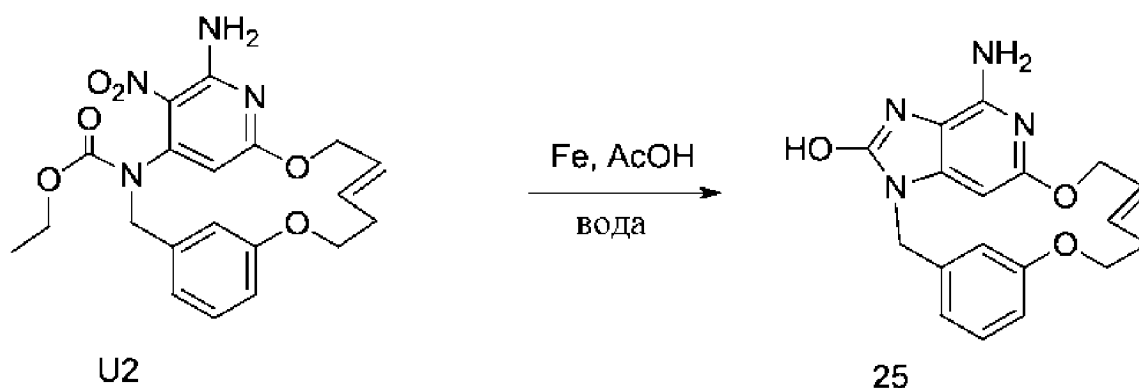
NaH (1,35 г; 33,88 ммоль) частями добавляли к аллиловому спирту (41 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору S2 (4 г; 8,597 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов 30 минут и выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl, слои разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенное вещество очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace, впрыск жидкости, подвижная фаза, градиент: гептан/EtOAc 85/15) с получением 3,2 г промежуточного соединения T2 в виде желтого масла (84% выход).



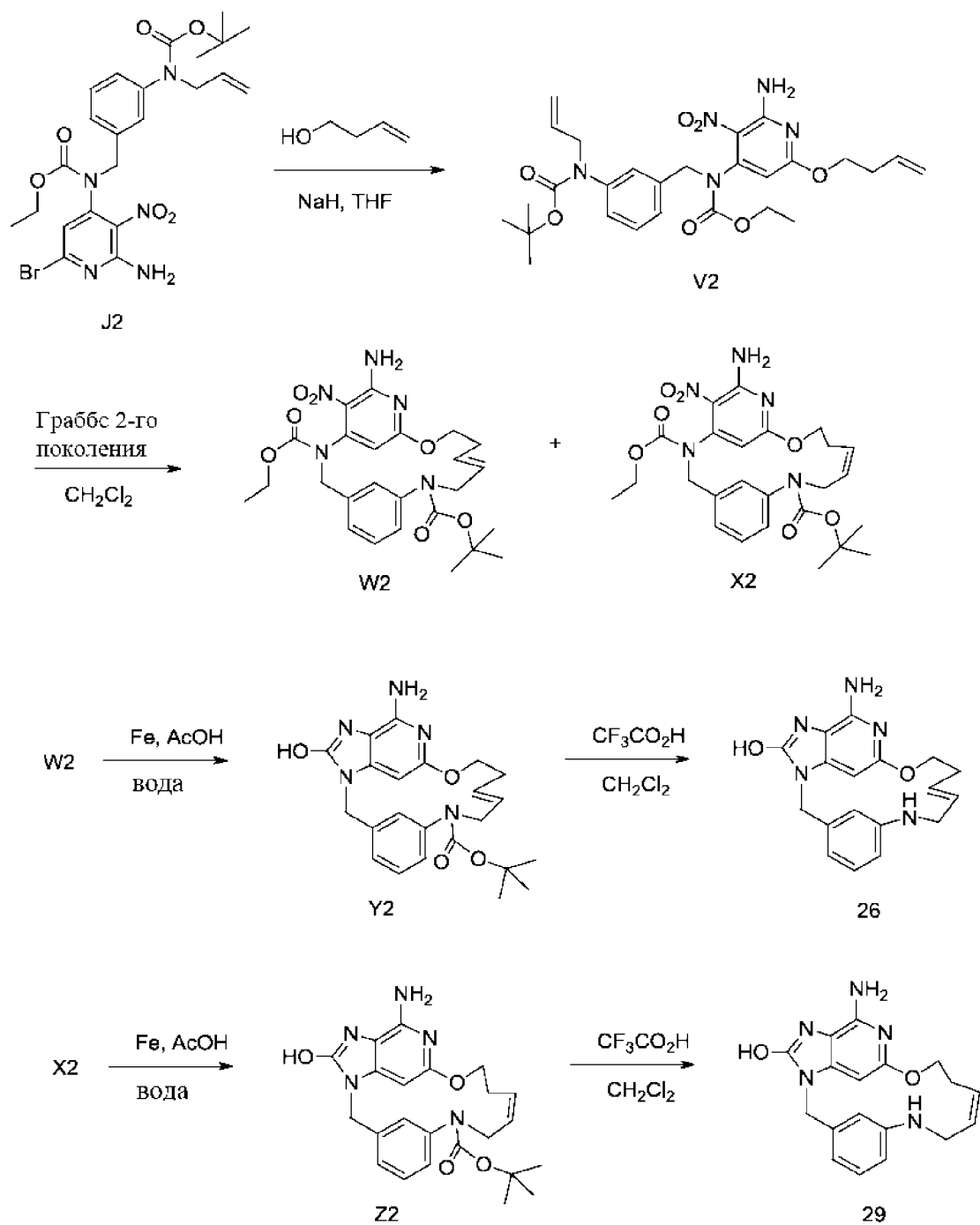
Синтез промежуточного соединения U2

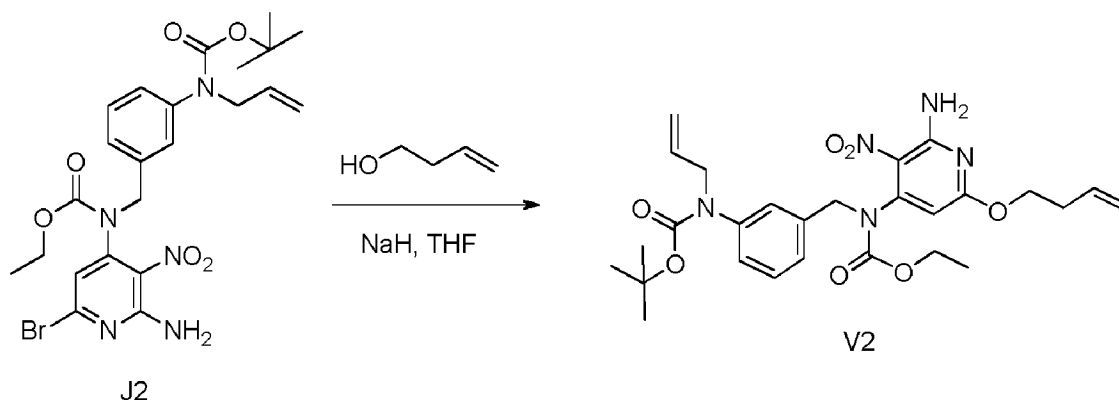
Раствор T2 (1 г; 2,26 ммоль) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (904 мкл; 904,013 мкмоль) в сухом дихлорэтано (540

мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N₂ в течение 1 часа. Смесь дегазировали путем барботирования N₂ в течение 15 минут, добавляли катализатор Граббса-Ховейды 2-го поколения (141,6 мг; 226 мкмоль), смесь еще раз дегазировали путем барботирования N₂ в течение 15 минут, а затем перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Еще раз добавляли 0,25 экв. катализатора и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Добавляли DMT Siliabond (5,9 г; 3,616 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением черного масла. Неочищенное соединение очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм 80 г, Merck, подвижная фаза: CH₂Cl₂/AcOEt 97/3). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением 335 мг промежуточного соединения U2 (Е-изомер, 36% выход).



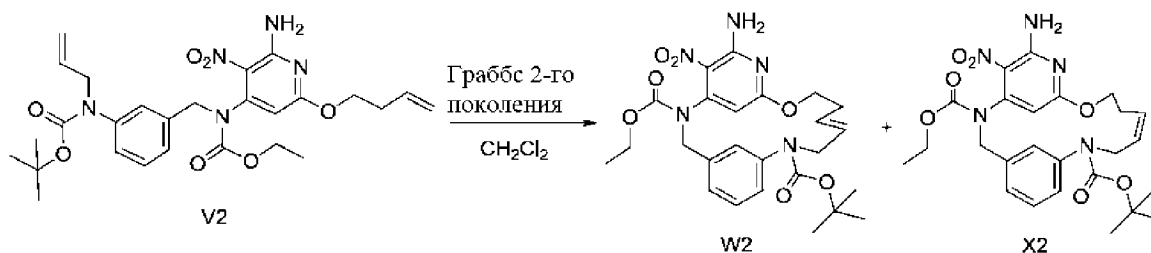
Общая схема получения конечных продуктов: способ 16





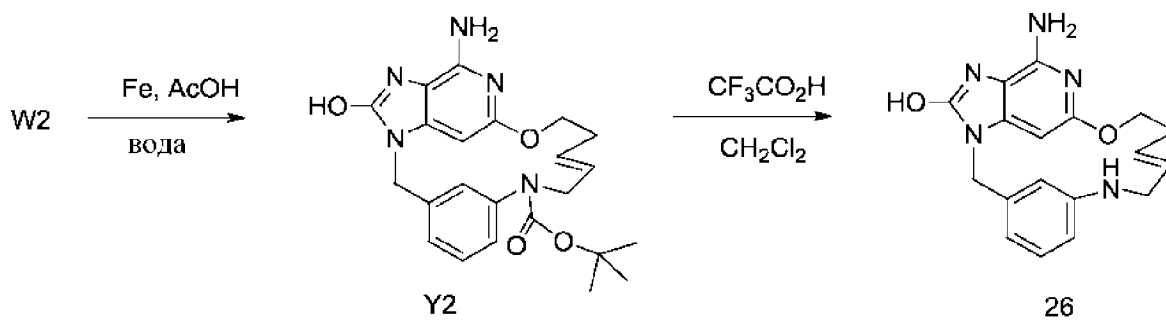
Синтез промежуточного соединения V2

Промежуточное соединение V2 синтезировали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения K2, при этом в качестве исходного материала выступал 3-бутенол (3,9 г, 44% выход) .



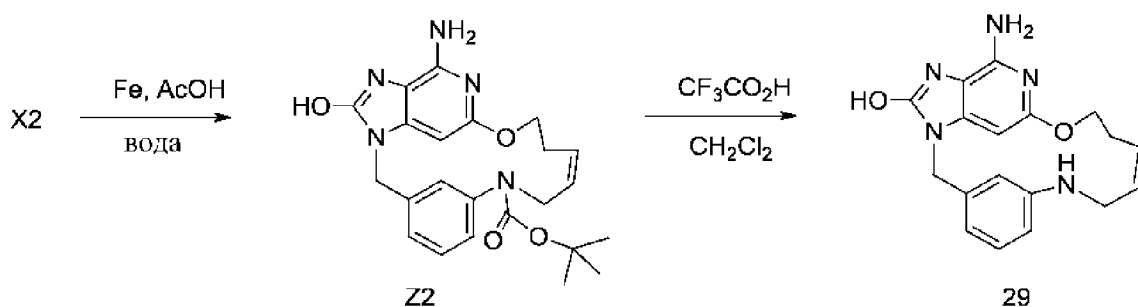
Синтез промежуточных соединений W2 и X2

Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (236 мг, 0,277 ммоль) к смеси V2 (1,5 г, 2,77 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (400 мл). Смесь перемешивали при к.т. в потоке N_2 в течение 24 часов. Добавляли DMT Siliabond (3,6 г, 2,216 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Смесь фильтровали через целит, целит промывали при помощи CH_2Cl_2 и фильтрат выпаривали. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 80 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 99,5/0,5), чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением 0,98 г смеси W2 и X2. Два изомера разделяли ахиральной SFC (стационарная фаза: CHIRALPAK IC 5 мкм 250×20 мм), подвижная фаза: 70% CO_2 , 30% CH_3OH) с получением 0,805 г промежуточного соединения W2 (E-изомера, 57% выход) и 0,14 г промежуточного соединения X2 (Z-изомера, 10% выход) .



Синтез конечного соединения 26

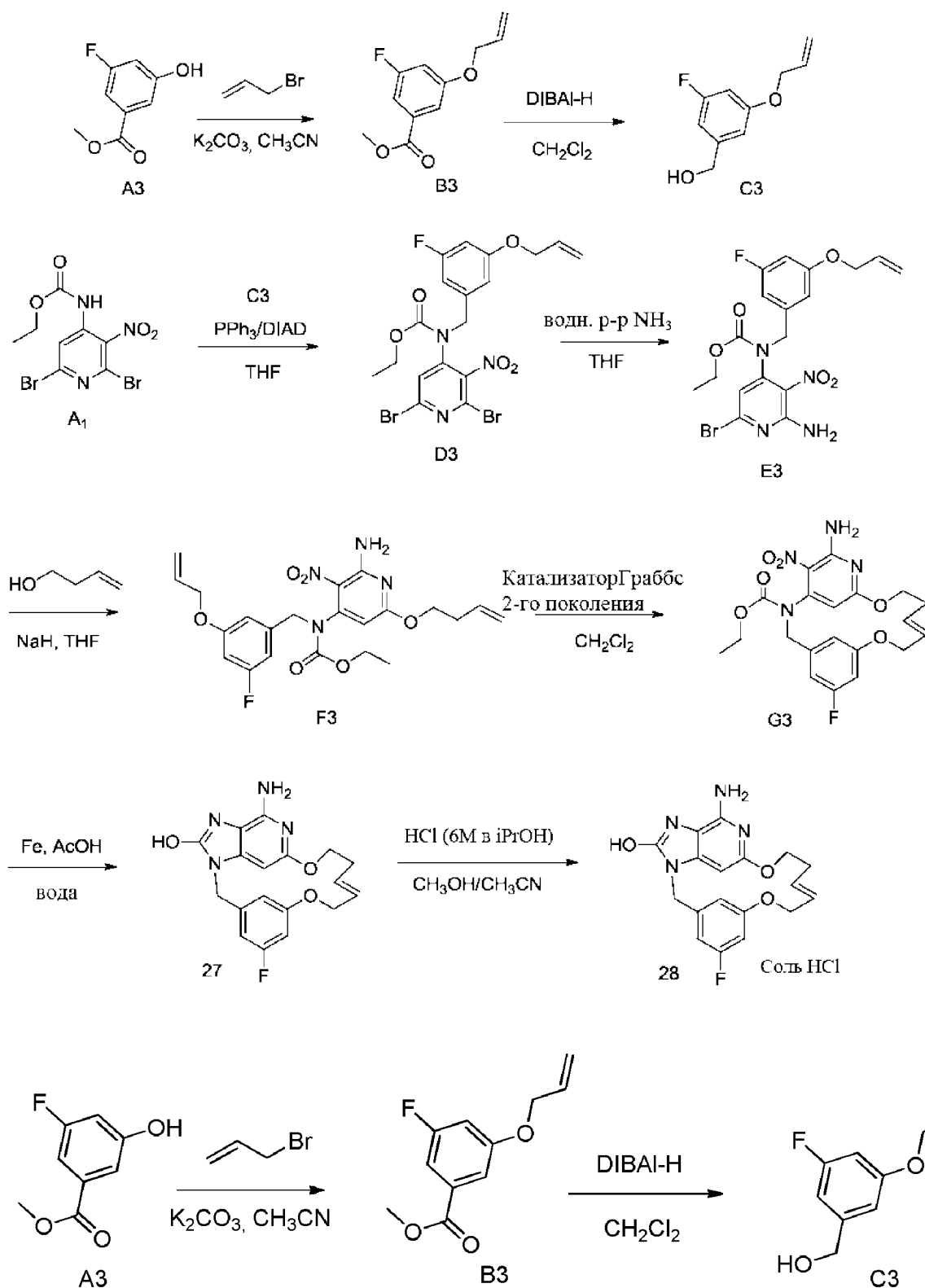
Конечное соединение 26 синтезировали согласно процедурам, описанным для конечного соединения 18 (1-й этап: Y2, 0,68 г, 99% выход; 2-й этап: 52 мг, 27% выход).



Синтез конечного соединения 29

Конечное соединение 29 синтезировали согласно процедурам, описанным для конечного соединения 18 (1-й этап: Z2, 0,12 г, 100% выход; 2-й этап: 8 мг, 9% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 17



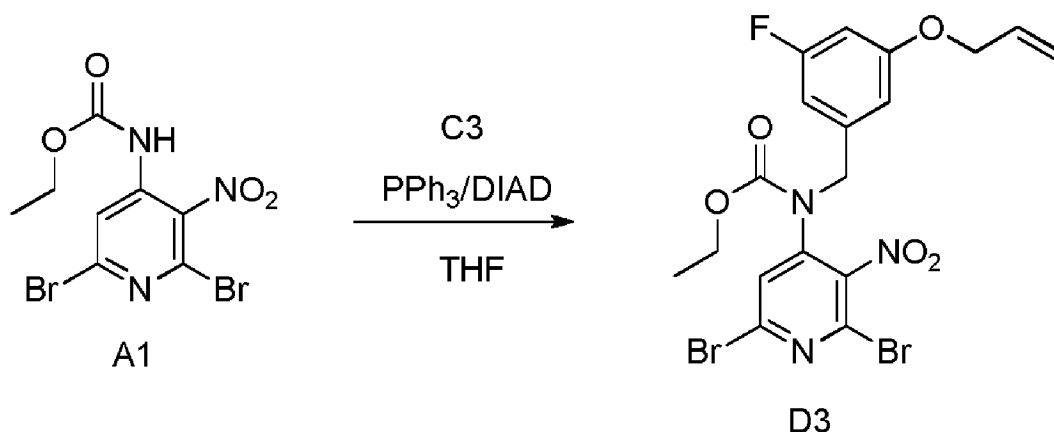
Синтез промежуточного соединения В3

Аллилбромид (13 мл, 0,15 ммоль) каплями добавляли к смеси А3 (23 г, 0,135 ммоль) и K_2CO_3 (28 г, 0,2 ммоль) в CH_3CN (460 мл). Смесь перемешивали при кипячении в колбе с обратным холодильнике в течение 4 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали при помощи воды и

экстрагировали при помощи EtOAc. Органические слои объединяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенное вещество (27 г, 95% выход) использовали непосредственно на следующем этапе.

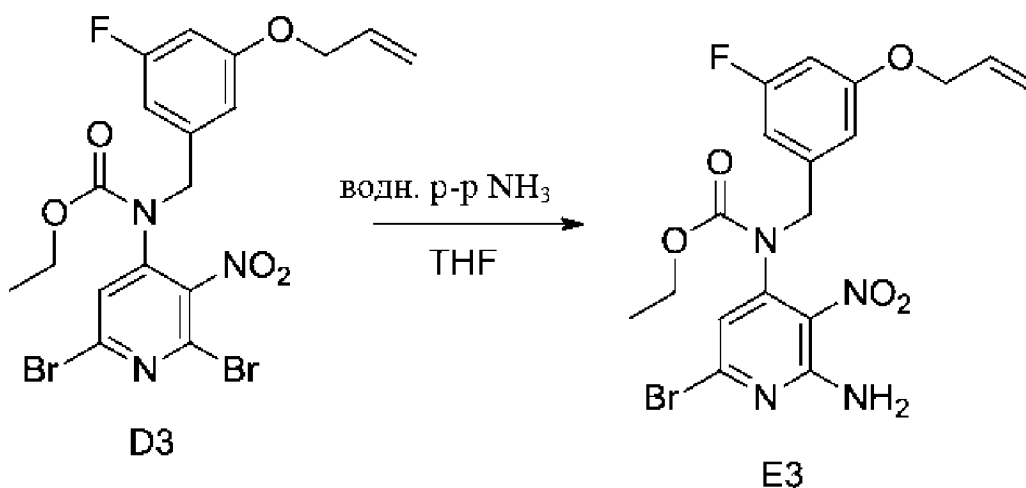
Синтез промежуточного соединения C3

В атмосфере N_2 добавляли DIBAL-H (1,2 М в толуоле) (97 мл; 116,5 ммоль) к раствору B3 (9,8 г; 46,6 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (250 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, а затем 1 часа при к.т. Добавляли воду, органический слой отделяли от водного слоя, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 8,4 г промежуточного соединения C3 (99% выход). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующем этапе.



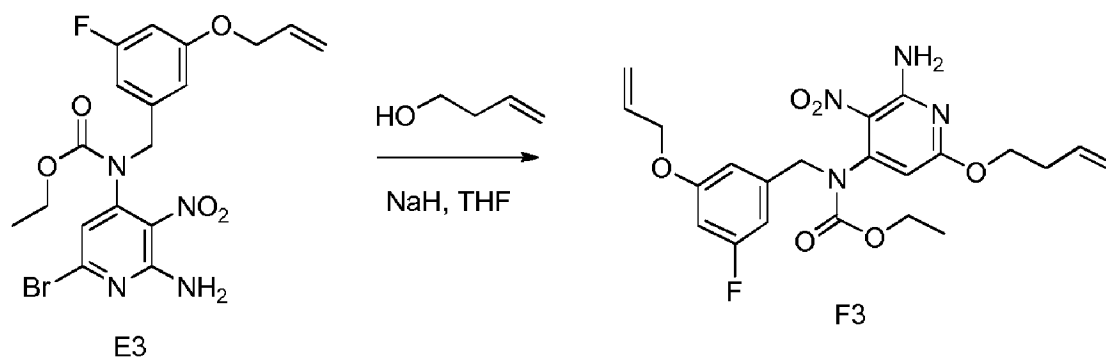
Синтез промежуточного соединения D3

Промежуточное соединение D3 синтезировали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения R2, при этом в качестве исходного материала выступал C3 (1,9 г, 88% выход).



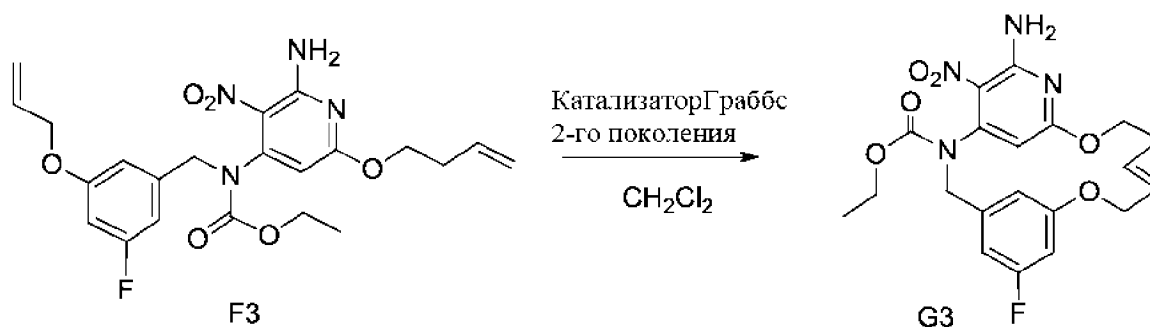
Синтез промежуточного соединения E3

Промежуточное соединение E3 синтезировали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения S2, при этом в качестве исходного материала выступал D3 (1,8 г, 93% выход).



Синтез промежуточного соединения F3

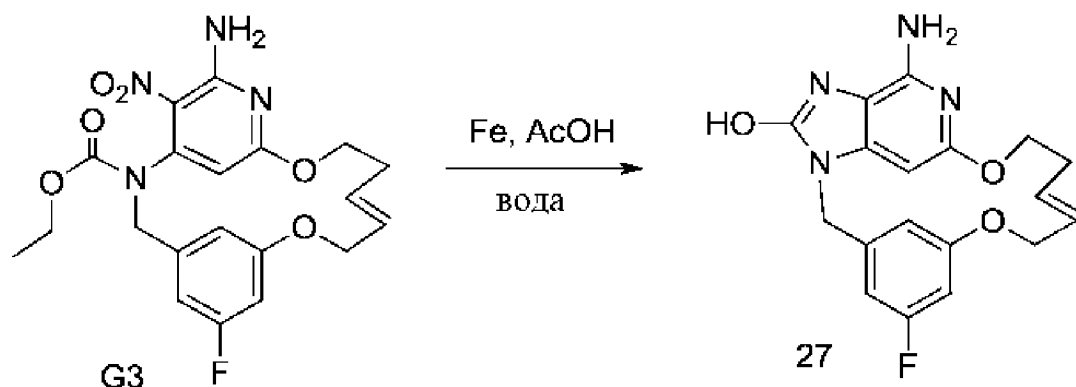
Промежуточное соединение F3 синтезировали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения W1, при этом в качестве исходного материала выступал E3 (0,65 г, 66% выход).



Синтез промежуточного соединения G3

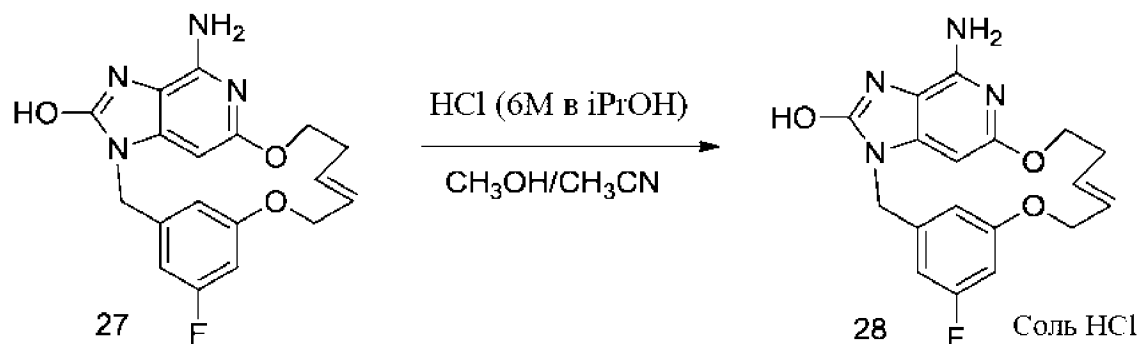
Промежуточное соединение G3 синтезировали с помощью

процедуры, описанной для промежуточного соединения X1, при этом в качестве исходного материала выступало промежуточное соединение F3 (Е-изомер, 520 мг, 19% выход).



Синтез конечного соединения 27

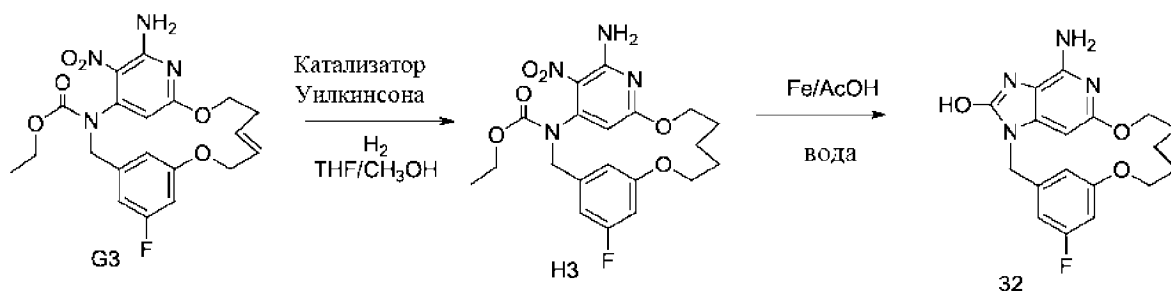
Конечное соединение 27 синтезировали с помощью процедуры, описанной для конечного соединения 10, при этом в качестве исходного материала выступало промежуточное соединение G3 (174 мг, 42% выход).



Синтез конечного соединения 28

Конечное соединение 28 синтезировали с помощью процедуры, описанной для конечного соединения 20, при этом в качестве исходного материала выступало соединение 27 (1,01 HCl, 0,89 H₂O, 95 мг, 69% выход).

Общая схема получения конечных продуктов: способ 18



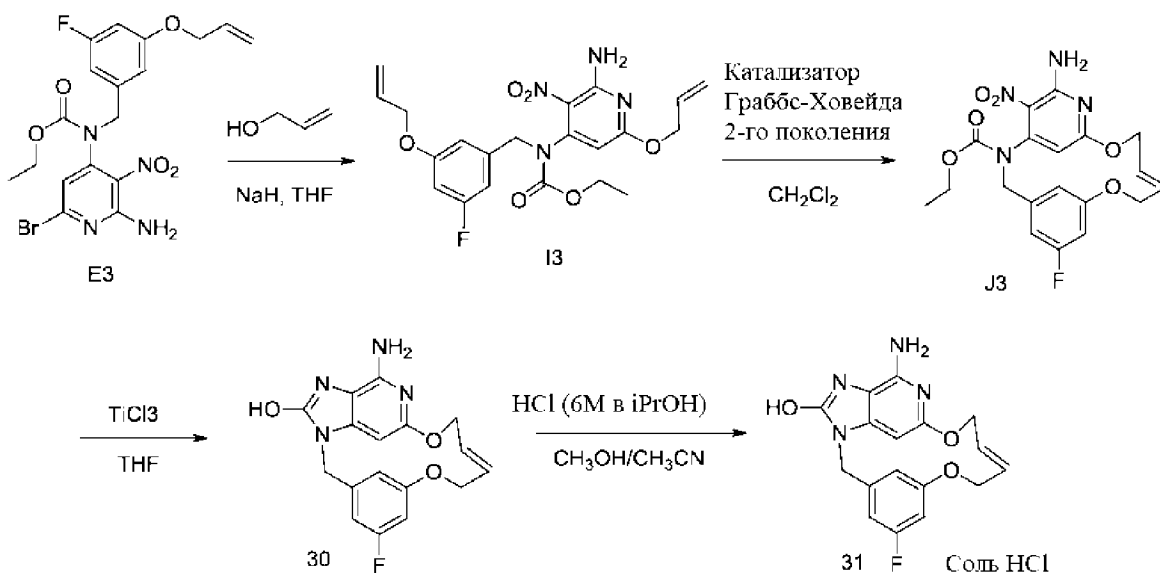
Синтез промежуточного соединения НЗ

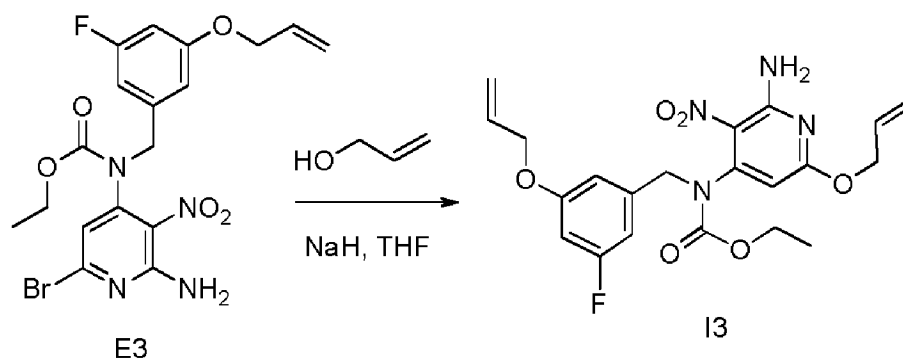
Смесь G3 (600 мг, 1,39 ммоль), катализатора Уилкинсона (257 мг; 0,278 ммоль) в THF/CH₃OH (50/50) (120 мл) гидрогенизировали под давлением 12 бар при к.т. в течение 20 часов. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Выполняли очистку флэш-хроматографией на силикагеле (15–40 мкм, 30 г, CH₂Cl₂/CH₃OH: 99,5/0,5). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха, а затем кристаллизовали из CH₃CN с получением 150 мг промежуточного соединения НЗ (25% выход).

Синтез конечного соединения 32

Смесь НЗ (150 мг; 0,345 ммоль) и железа (190 мг; 3,45 ммоль) в уксусной кислоте (13 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 часов. CH₂Cl₂ добавляли и реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество абсорбировали при помощи DMF, фильтровали через подушку из целита и концентрировали. Твердое вещество предварительно очищали с помощью хроматографии на силикагелевой колонке (SiO₂ 63–200 мкм, 80 г) в CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (от 98/2/0,1 до 90/10/0,5). Вторая очистка ахиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk O1 (с,S) 5 мкм 250*21,1 мм), подвижная фаза: 60% CO₂, 40% CH₃OH (0.3% iPrNH₂) давала 27 мг конечного соединения 32 (22% выход).

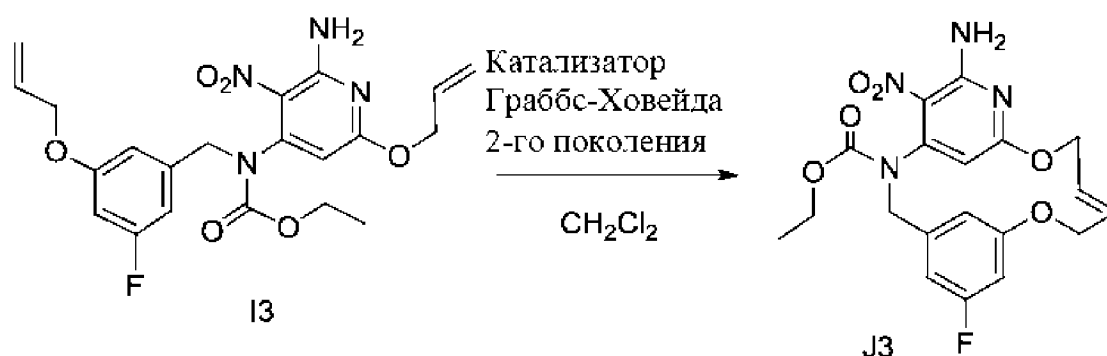
Общая схема получения конечных продуктов: способ 19





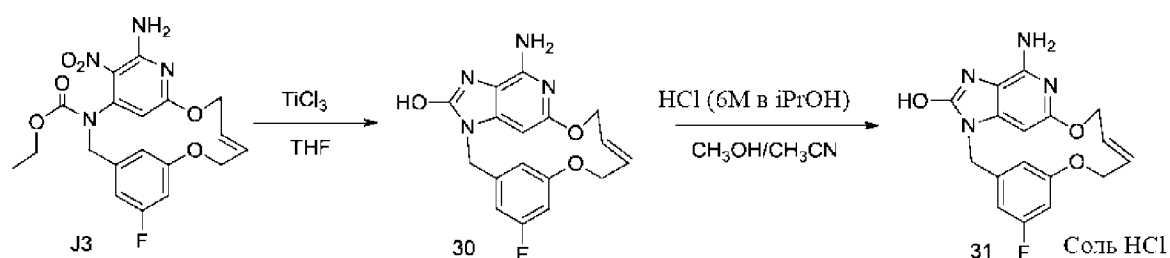
Синтез промежуточного соединения I3

Промежуточное соединение I3 синтезировали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения T2 (4,2 г, 83%).



Синтез промежуточного соединения J3

Промежуточное соединение J3 синтезировали с помощью процедуры, описанной для промежуточного соединения F1 (изомер E, 125 мг, 17%).



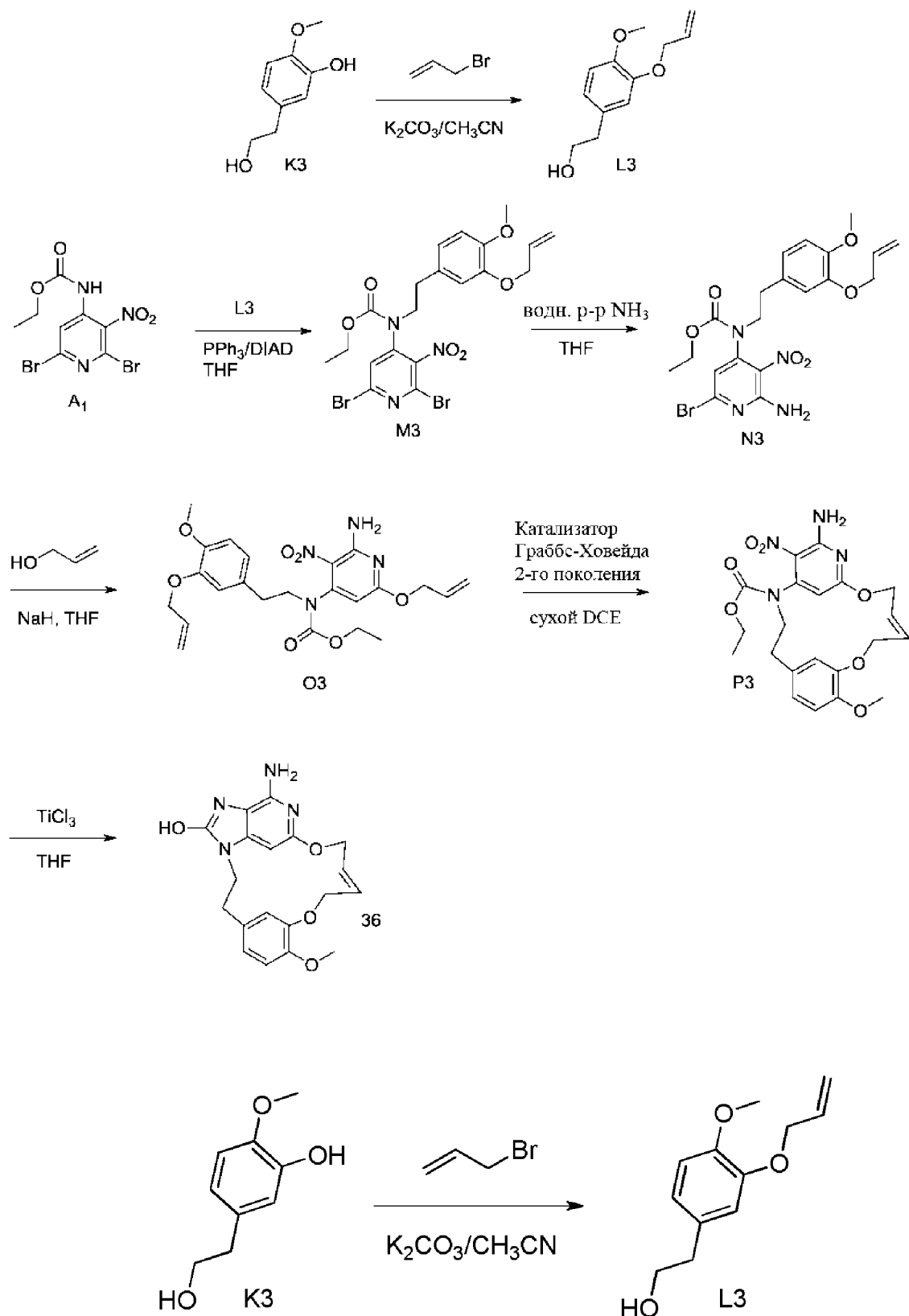
Синтез конечного соединения 30

Конечное соединение 30 синтезировали с помощью процедуры, описанной для конечного соединения 21 (72 мг, 44% выход).

Синтез конечного соединения 31

Конечное соединение 31 синтезировали с помощью процедуры, описанной для конечного соединения 22 (0,98 HCl, 0,15 H₂O, 72 мг, 59% выход).

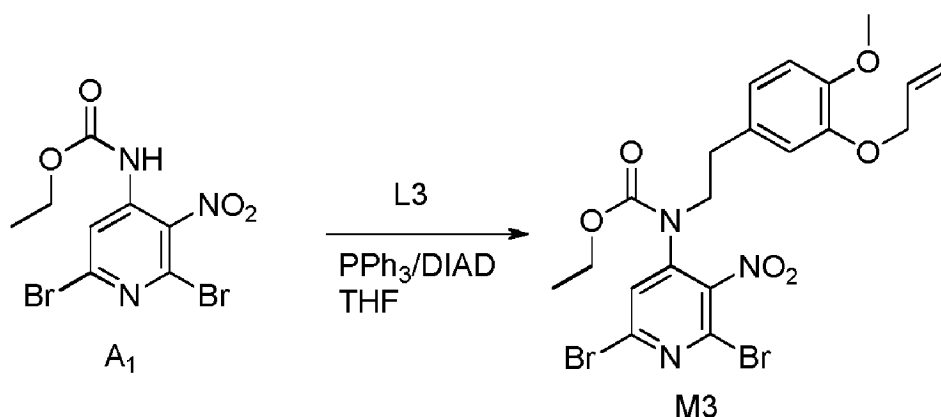
Общая схема получения конечных продуктов: способ 20



Синтез промежуточного соединения **L3**

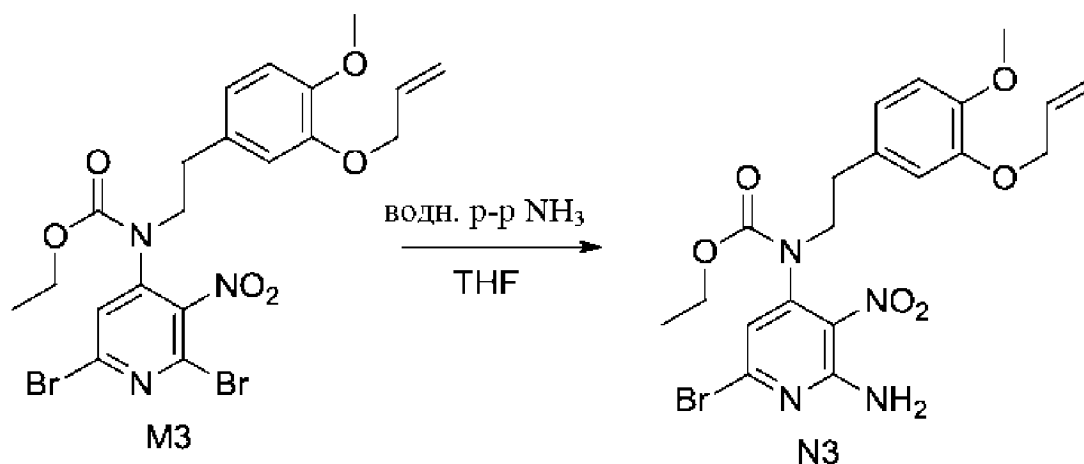
Аллилбромид (1,7 мл; 19,6 ммоль) добавляли к раствору **K3** (3 г; 17,8 ммоль) и K_2CO_3 (2,7 г; 19,6 ммоль) в CH_3CN (90 мл).

Смесь перемешивали при 90°C в течение 20 часов и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт абсорбировали при помощи CH_2Cl_2 и водного раствора NaOH , 5%. Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3,9 г промежуточного соединения L3 (количественный выход). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующем этапе.



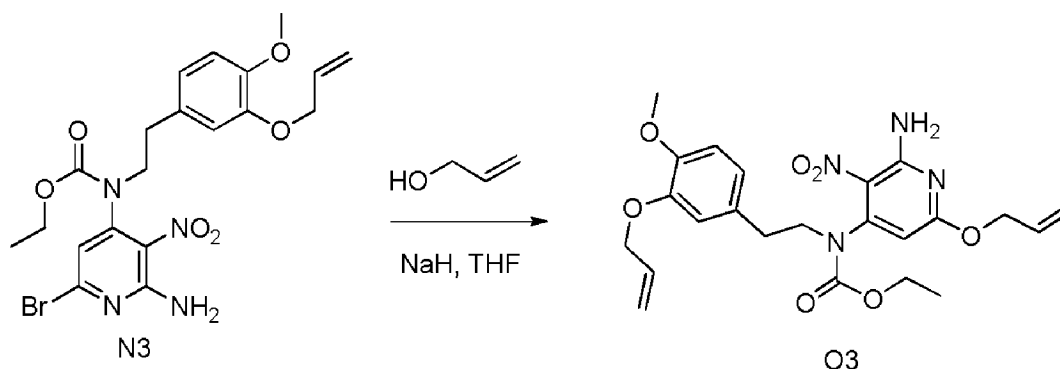
Синтез промежуточного соединения M3

При 0°C диизопропилазодикарбоксилат (4,8 мл; 24,36 ммоль) каплями добавляли к смеси A1 (6 г; 16,2 ммоль), L3 (3,2 г; 15,36 ммоль) и PPh_3 (6,4 г; 24,36 ммоль) в THF (120 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. Добавляли EtOAc и воду. Слои декантировали. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Добавляли 20 мл гептана/AcOEt 70/30 для осаждения большей части образовавшегося PPh_3O , который удаляют с помощью фильтрации. Неочищенный продукт очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 120 г Interchim, подвижная фаза: гептан/EtOAc 80/20) с получением 8 г промежуточного соединения M3 (88% выход).



Синтез промежуточного соединения N3

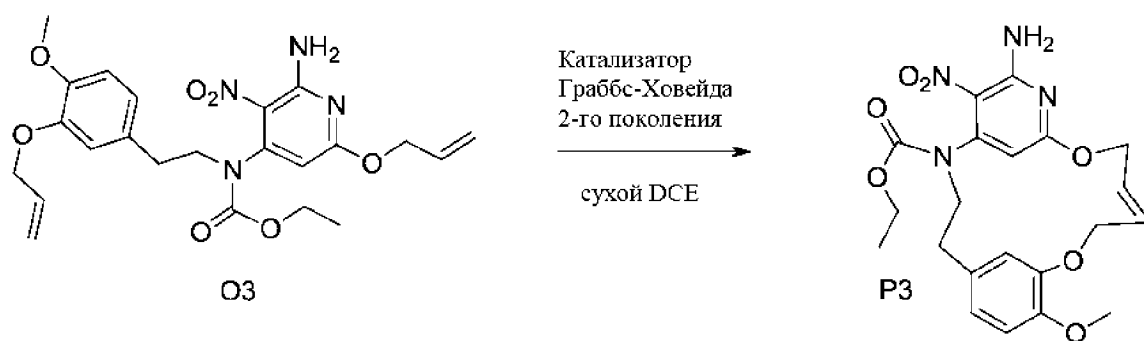
Перемешивали M3 (8,8 г; 15,7 ммоль) в THF (120 мл) и NH_4OH (120 мл) при к.т. в течение 24 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали при помощи CH_2Cl_2 , отфильтровывали осадок (неорганический) и фильтрат сушили над MgSO_4 , фильтровали через подушку из целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 120 г Interchim, подвижная фаза: гептан/ EtOAc 80/20) с получением 3 г промежуточного соединения N3 (38% выход).



Синтез промежуточного соединения O3

NaH (60% в масле) (0,93 г; 23 ммоль) частями добавляли к аллиловому спирту (28 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут перед добавлением по каплям к раствору N3 (2,9 г; 5,85 ммоль) в THF (70 мл) при 0°C . Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов 30 минут и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl . Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaCl , слои разделяли и водный слой

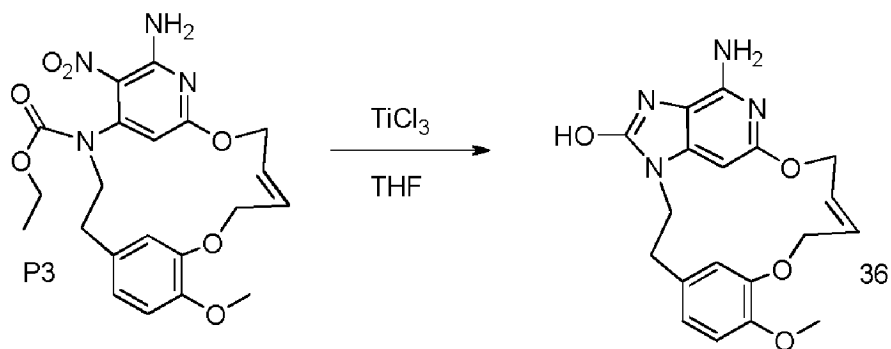
экстрагировали при помощи EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 120 г Grace, впрыск жидкости, подвижная фаза: гептан/EtOAc 80/20) с получением 2,4 г промежуточного соединения O3 (87% выход).



Синтез промежуточного соединения P3

Реакцию осуществляли на трех партиях.

Раствор O3 (0,8 г; 1,7 ммоль) и хлордициклогексилборана (1 М в гексане) (0,68 мл; 0,68 ммоль) в сухом дихлорэтано (400 мл) перемешивали при 80°C и в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 15 минут, добавляли катализатор Грabbса-Ховейды 2-го поколения (110 мг; 0,17 моля), смесь еще раз дегазировали путем барботирования N_2 в течение 15 минут, а затем перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Еще раз добавляли 0,050 экв. катализатора (49 мг, 0,084 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 7 часов. Добавляли DMT Siliabond (3,3 г; 2,03 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением черного масла. Неочищенный продукт очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15–40 мкм, 80 г Interchim, подвижная фаза: гептан/EtOAc 65/35) с получением 190 мг промежуточного соединения P3 (изомер E, 25% выход).



Синтез конечного соединения 36

При к.т. добавляли TiCl_3 (19,3 мл; 22,5 ммоль) каплями к смеси P3 (500 мг; 1,125 ммоль) в THF (90 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. При 0°C смесь ошелачивали при помощи порошка K_2CO_3 . Полученную в результате мутную смесь фильтровали через подушку из целита и целит промывали с помощью раствора $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали в MeOH. Белое твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме. Продукт очищали препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г Interchim, подвижная фаза $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1) с получением 140 мг конечного соединения 36 (34% выход).

Способы LCMS

Общая процедура VDR2 (для методик V300xV30xx.olp)

LC измерения осуществляли с применением системы UPLC (сверхэффективной жидкостной хроматографии) Acquity (Waters), содержащей бинарный насос с дегазатором, автодозатор, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, колонку поддерживают при температуре 40°C . Поток из колонки направляли на MS-детектор. MS-детектор оснащали источником ионизации электрораспылением. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ, и температуру источника в Quattro (тройном квадрупольном масс-спектрометре от Waters) поддерживали при 130°C . В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью

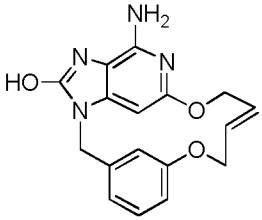
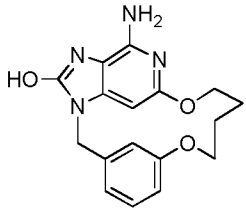
системы сбора и обработки данных MassLynx-Openlynx от Waters-Micromass.

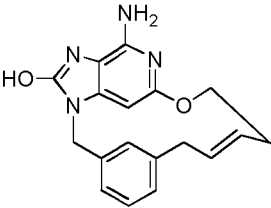
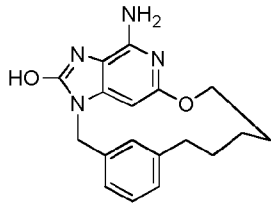
Способ V3018V3001

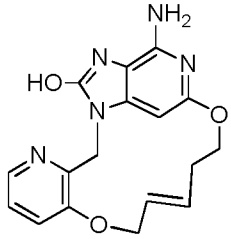
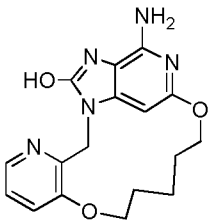
В дополнение к общей методике VDR2: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity BEH (мостиковый гибрид этилсилоксана/силикагеля) C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,343 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для прогона в условиях градиента от 84,2% А и 15,8% В (удерживание в течение 0,49 минуты) до 10,5% А и 89,5% В за 2,18 минуты с удерживанием в течение 1,94 мин. и возвращением к начальным условиям за 0,73 мин. с удерживанием в течение 0,73 минуты. Применяли объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,2 секунды с использованием времени задержки между сканированиями 0,1 секунды.

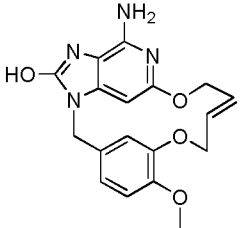
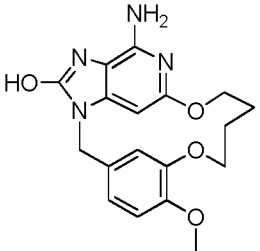
Таблица 1

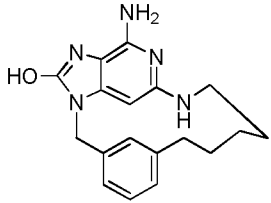
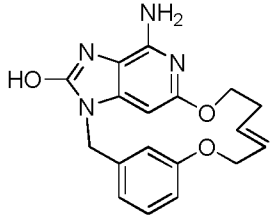
Соединения формулы (I)

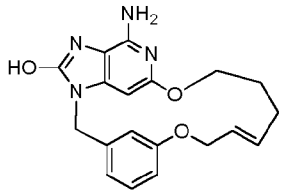
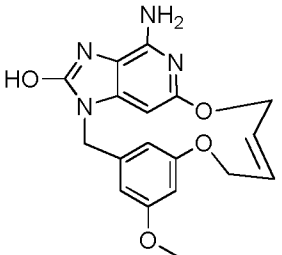
№	СТРУКТУРА	Масса, точное значение	Полученное значение массы [M+H]	Время удержания для LCMS, способ	Способ синтеза	ЯМР
1		324,1	325	1,96, V3018V3001	Способ 1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,06 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,20 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,76- 6,93 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 5,94 (дт, J=6,0, 16,1 Гц, 1H), 5,43-5,64 (м, 3H), 4,84 (с, 2H), 4,40-4,66 (м, 4H)
2		326,1	327	2,02, V3018V3001	Способ 2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,04 (уш.с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,17 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,69-6,83 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,28 (т, J=6,3 Гц, 2H), 4,14 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,34- 1,62 (м, 4H)

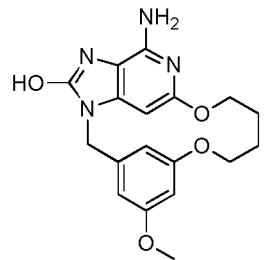
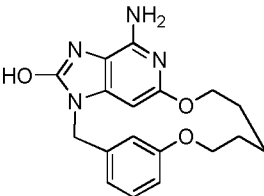
3		322,1	323	2,3, V3018V3001	Способ 3	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (уш.с, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (уш.с, 1H), 7,09 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,51-5,63 (м, 3H), 5,03 (td, $J=7,2, 14,9$ Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,15-4,26 (м, 2H), 3,15-3,23 (м, 2H), 2,24-2,33 (м, 2H)
4		324,2	325	2,36, V3018V3001	Способ 4	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,20 (уш.с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,91-4,03 (м, 2H), 2,55-2,62 (м, 2H), 1,59-1,71 (м, 2H), 1,12-1,27 (м, 4H)

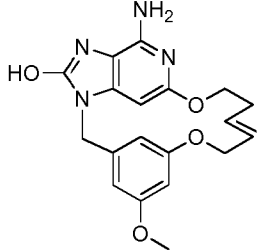
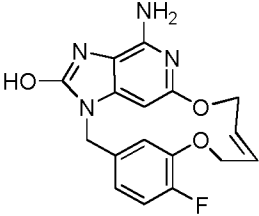
5		339,1	340	1,85, V3018V3001	Способ 5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (уш.с, 1H), 8,05 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=4,6, 8,6$ Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,82 (дт, $J=7,0, 15,6$ Гц, 1H), 5,68 (дт, $J=7,1, 15,6$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,33 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,12-4,27 (м, 2H), 2,36-2,46 (м, 2H)
6		341,1	342	1,85, V3018V3001	Способ 6	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (с, 1H), 8,09 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=4,0, 8,1$ Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,15 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,97-4,10 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 2H), 1,68-1,78 (м, 2H), 1,52-1,65 (м, 2H)

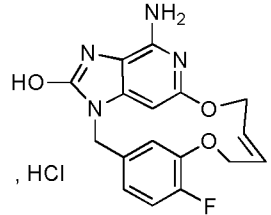
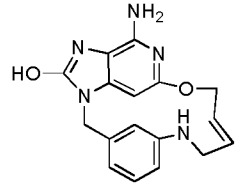
7		354,1	355	1,84, V3018V3001	Способ 1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (уш.с, 1H), 7,36 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=2,0, 8,1$ Гц, 1H), 6,06 (дт, $J=6,0, 16,2$ Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,41 (дт, $J=5,6, 16,2$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,50-4,67 (м, 2H), 4,28-4,48 (м, 2H), 3,71 (с, 3H)
8		356,1	357	1,86, V3018V3001	Способ 2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (уш.с, 1H), 7,54 (уш.с, 1H), 6,87 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,24 (уш.с, 1H), 5,53 (уш.с, 2H), 4,82 (уш.с, 2H), 4,19-4,32 (м, 2H), 4,01-4,16 (м, 2H), 3,68 (уш.с, 3H), 1,34-1,60 (м, 4H)

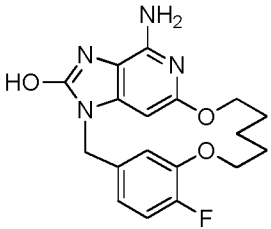
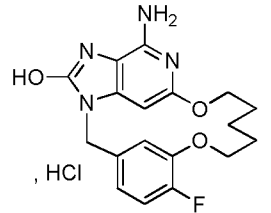
9		323,2	324	2,36, V3018V3001	Способ 1 Способ 2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,16 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,33 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 2,91 (кв., $J=6,6$ Гц, 2H), 2,58-2,72 (м, 2H), 1,59-1,85 (м, 2H), 0,96-1,21 (м, 4H)
10		338,1	339	2,22, V3018V3001	Способ 7	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (уш.с, 1H), 7,20 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,77 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,50-5,64 (м, 3H), 5,35 (дт, $J=4,5, 16,2$ Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,58 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,24 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,21-2,32 (м, 2H)

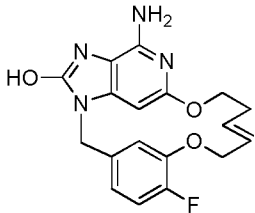
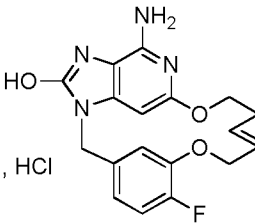
11		352,2	353	2,33, V3018V3001	Способ 1	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,07 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=1,7, 7,7$ Гц, 1H), 5,98 (дт, $J=7,7, 15,5$ Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,51 (td, $J=5,8, 15,5$ Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,71 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,92- 2,07 (м, 2H), 1,49-1,64 (м, 2H)
12		354,1	355	2,04, V3018V3001	Способ 1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (уш.с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,87 (дт, $J=6,0, 15,7$ Гц, 1H), 5,45-5,68 (м, 3H), 4,79 (с, 2H), 4,41- 4,61 (м, 4H), 3,64 (с, 3H)

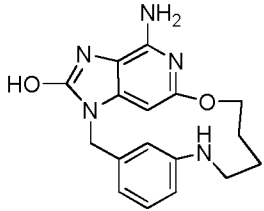
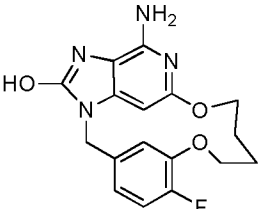
13		356,1	357	2,1, V3018V3001	Способ 2	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,24-6,44 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,25 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,13 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,47-1,62 (м, 2H), 1,29-1,46 (м, 2H)
14		340,2	341	2,23, V3018V3001	Способ 8	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,06 (с, 1H), 7,10-7,30 (м, 2H), 6,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,81 (дд, $J=2,0, 7,6$ Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 3,99-4,12 (м, 4H), 1,33-1,51 (м, 6H)

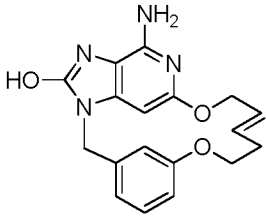
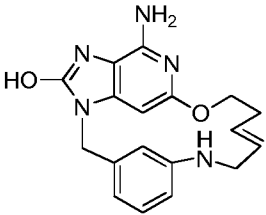
15		368,1	369	2,25, V3018V3001	Способ 9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,07 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,46-5,68 (м, 3H), 5,34 (дт, $J=5,2, 15,9$ Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,54 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,24 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,21- 2,31 (м, 2H)
16		342,1	343	2,04, V3018V3001	Способ 10	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,13 (уш.с, 1H), 7,58 (дд, $J=1,7, 7,9$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,3, 10,9$ Гц, 1H), 6,73-6,94 (м, 1H), 5,88-6,13 (м, 2H), 5,41-5,75 (м, 3H), 4,83 (с, 2H), 4,61 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,56 (д, $J=6,3$ Гц, 2H)

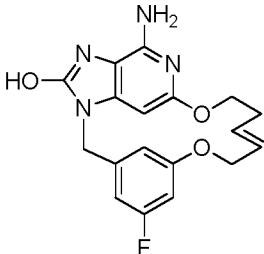
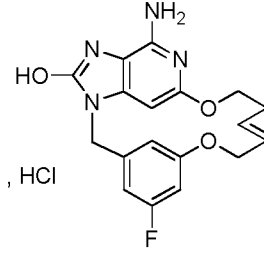
17	 <chem>Nc1nc2c(nc(=O)n2Cc3ccc(F)cc3)nc1.[Cl-]</chem>	342,1	343	2,04, V3018V3001	Способ 10	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,15 (уш.с, 1H), 7,70 (дд, $J=1,9$, 7,9 Гц, 1H), 6,96-7,53 (м, 2H), 6,80-6,93 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,24 (дт, $J=6,3$, 15,8 Гц, 1H), 5,63 (дт, $J=5,9$, 15,8 Гц, 1H), 4,77-4,99 (м, 4H), 4,58 (д, $J=6,3$ Гц, 2H)
18	 <chem>Nc1nc2c(nc(=O)n2Cc3ccccc3)nc1.[Cl-]</chem>	323,1	324	1,78, V3018V3001	Способ 11	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,01 (с, 1H), 6,93 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,74 (уш.с, 1H), 6,40-6,58 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,02 (уш.с, 1H), 5,83 (дт, $J=5,4$, 16,0 Гц, 1H), 5,58 (уш.с, 2H), 5,36-5,50 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,49 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,56-3,87 (м, 2H)

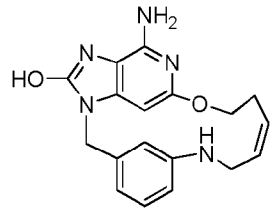
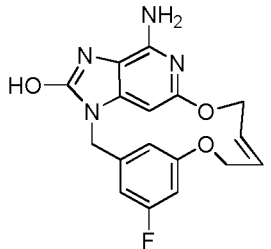
19		358,1	359	2,27, V3018V3001	Способ 14	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,49 (уш.с, 1H), 7,44 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,2$, 11,4 Гц, 1H), 6,84-6,97 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,03-4,17 (м, 4H), 1,31-1,57 (м, 6H)
20		358,1	359	2,27, V3018V3001	Способ 14	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (уш.с, 1H), 7,46 (дд, $J=1,9$, 8,2 Гц, 1H), 6,86-7,32 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,41 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,09 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,63-1,73 (м, 2H), 1,53-1,62 (м, 2H), 1,36-1,49 (м, 2H)

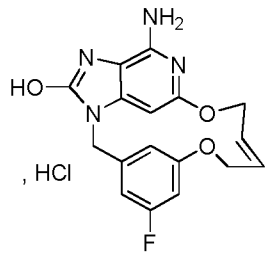
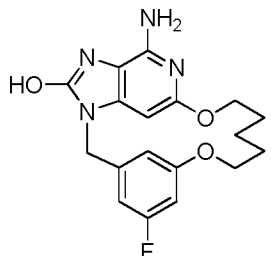
21		356,1	357	2,21, V3018V3001	Способ 13	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,09 (уш.с, 1H), 6,99-7,23 (м, 2H), 6,92 (уш.с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,53-5,73 (м, 3H), 5,23-5,48 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,67 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,24 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 2,21-2,35 (м, 2H)
22		356,1	357	2,21, V3018V3001	Способ 13	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (уш.с, 1H), 7,10-7,42 (м, 3H), 7,07 (дд, $J=1,9, 8,2$ Гц, 1H), 6,85-6,99 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,80 (дт, $J=7,2, 15,6$ Гц, 1H), 5,59 (дт, $J=5,7, 15,6$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,68 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,41-4,59 (м, 2H), 2,38-2,50 (м, 2H)

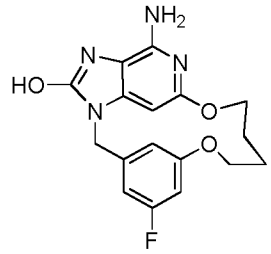
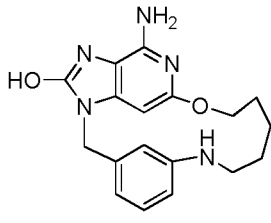
23		325,2	326	1,83, V3018V3001	Способ 12	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,97 (уш.с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,90 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,42 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,33-5,58 (м, 3H), 4,77 (с, 2H), 4,17 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,20 (кв., $J=6,4$ Гц, 2H), 1,42-1,52 (м, 2H), 1,32-1,41 (м, 2H)
24		344,1	345	2,08, V3018V3001	Способ 14	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 (уш.с, 1H), 7,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,7$, 11,2 Гц, 1H), 6,78 (уш.с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,28- 4,47 (м, 2H), 4,04-4,23 (м, 2H), 1,52-1,66 (м, 2H), 1,31- 1,50 (м, 2H)

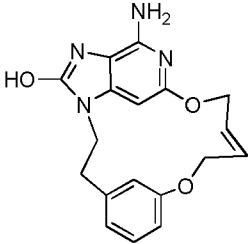
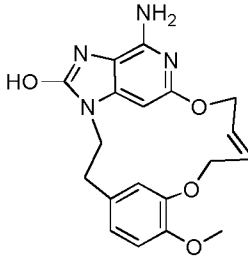
25		338,1	339	2,13, V3018V3001	Способ 15	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,07 (уш.с, 1H), 7,18 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,73-6,87 (м, 2H), 5,96 (дт, $J=5,0$, 15,7 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,37 (дт, $J=5,8$, 15,7 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,58 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,22 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,27-2,42 (м, 2H)
26		337,2	338	2,02, V3018V3001	Способ 16	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 (уш.с, 1H), 6,95 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=1,3$, 7,2 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,97 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,43 (дт, $J=6,3$, 15,5 Гц, 1H), 5,22 (дт, $J=5,0$, 15,5 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,23 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,56 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,18-2,30 (м, 2H)

27		356,1	357	2,30, V3018V3001	Способ 17	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (уш.с, 1H), 6,77 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,63 (дт, $J=2,2, 9,1$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,57 (дт, $J=6,6, 15,8$ Гц, 1H), 5,34 (дт, $J=5,3, 15,8$ Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,59 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,25 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,20-2,34 (м, 2H)
28	 , HCl	356,1	357	2,31, V3018V3001	Способ 17	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,09 (уш.с, 1H), 7,15 (уш.с, 2H), 6,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,56-6,70 (м, 3H), 5,71 (дт, $J=6,3, 15,6$ Гц, 1H), 5,52 (дт, $J=5,4, 15,6$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,62 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,50 (т, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,42-2,47 (м, 2H)

29		337,2	338	2,05, V3018V3001	Способ 16	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,08 (уш.с, 1H), 6,96 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,45-6,57 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,92 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,31-5,48 (м, 1H), 5,08-5,26 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,31 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,41-3,48 (м, 2H), 2,12-2,28 (м, 2H)
30		342,1	343	2,08, V3018V3001	Способ 19	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,10 (уш.с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,78 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,84 (дт, $J=5,0, 15,8$ Гц, 1H), 5,71 (дт, $J=5,0, 15,8$ Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,63 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,54 (д, $J=5,0$ Гц, 2H)

31	 <chem>Nc1nc(O)n(Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2)c1</chem> , HCl	342,1	343	2,08, V3018V3001	Способ 19	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,12 (уш.с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,15 (уш.с, 2H), 6,85 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,07 (дт, $J=5,9, 15,8$ Гц, 1H), 5,70 (дт, $J=5,9, 15,8$ Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,84 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,64 (д, $J=5,9$ Гц, 2H)
32	 <chem>Nc1nc(O)n(Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2)c1</chem>	358,1	359	2,32, V3018V3001	Способ 18	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,13 (уш.с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,71 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 3,85-4,18 (м, 4H), 1,21-1,59 (м, 6H)

33		344,1	345	2,14, V3018V3001	Способ 14	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,09 (уш.с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,66 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,29 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,15 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,48-1,59 (м, 2H), 1,36-1,46 (м, 2H)
34		339,2	340	2,06, V3018V3001	Способ 12	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,05 (с, 1H), 6,83-7,00 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,50 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,43 (дд, $J=1,6, 8,2$ Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,72 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,07 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,95 (кв., $J=6,6$ Гц, 2H), 1,12-1,50 (м, 8H)

35		338,1	339	1,97, V3018V3001	Способ 20	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (уш.с, 1H), 6,81-7,02 (м, 2H), 6,73 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,91 (дт, $J=4,4, 16$ Гц, 1H), 5,38-5,57 (м, 3H), 5,33 (с, 1H), 4,65 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,54 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,87 (т, $J=5,2$ Гц, 2H)
36		368,1	369	1,86, V3018V3001	Способ 20	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (уш.с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,60 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,02 (дт, $J=5,0, 16$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,28-5,42 (м, 2H), 4,61 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,52 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,77-4,04 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,70-2,91 (м, 2H)

Биологическая активность соединений формулы (I)

Описание анализов биологической активности

Оценка активности TLR7 и TLR8

Способность соединений активировать TLR7 и TLR8 человека оценивали в анализе репортерного гена с использованием клеток HEK293, временно трансфицированных вектором экспрессии TLR7 или TLR8 и репортерной конструкцией NF κ B-luc. Вкратце, клетки HEK293 выращивали в культуральной среде (DMEM, обогащенная 10% FCS и 2 mM глутамина). Для трансфекции клеток в 15 см чашках клетки отделяли трипсином-EDTA, трансфицировали смесью плазмиды CMV-TLR7 или TLR8 (1 700 нг), плазмиды NF κ B-luc (850 нг) и трансфекционного реагента и инкубировали 48 часов при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Трансфицированные клетки затем отмывали в PBS, отделяли трипсином-EDTA и ресуспендировали в среде с плотностью $1,25 \times 10^5$ клеток/мл. Сорок микролитров клеток затем распределяли в каждую лунку в 384-луночных планшетах, где уже содержалось 200 нл соединения в 100% ДМСО. После 6 часов инкубации при 37°C, 5% CO₂, определяли люциферазную активность путем добавления 15 мкл субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) в каждую лунку и считывали показания, полученные на устройстве для считывания микропланшетов ViewLux ultraNTS (Perkin Elmer). Кривые зависимости доза-эффект были построены на основе измерений, выполненных в четырех повторах. Для каждого соединения определяли значения наиболее низких эффективных концентраций (LEC), определяемых как концентрация, которая вызывает эффект, который по меньшей мере в два раза превышает допустимое отклонение анализа.

Параллельно использовали подобные серии разведений соединения (200 нл соединения в 100% ДМСО) с 40 мкл на лунку клеток, трансфицированных только репортерной конструкцией NF κ B-luc ($1,25 \times 10^5$ клеток/мл). Через шесть часов после инкубации при 37°C, 5% CO₂, определяли люциферазную активность путем добавления 15 мкл субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) в каждую лунку и считывали показания, полученные на устройстве для считывания микропланшетов ViewLux ultraNTS (Perkin Elmer).

Данные обратного скрининга регистрировали как LEC.

Измерение продуцирования интерферона в PBMC человека

Активация TLR7 человека приводит к усиленному образованию интерферона плазмацитоидными дендритными клетками, присутствующими в крови человека. Способность соединения индуцировать выработку интерферона оценивали посредством определения интерферона в кондиционированных средах из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). Наличие интерферона в образцах определяли с помощью репортерной клеточной линии для выявления интерферона, стабильно экспрессирующей репортерную конструкцию с интерферон-стимулируемыми реагирующими элементами (ISRE)-luc. Элемент ISRE с последовательностью TAGTTTCACTTTCCC высокочувствителен к транскрипционному фактору STAT1-STAT2-IRF9, который активируется при связывании IFN-I с рецептором IFN. Вкратце, PBMC получали из лейкоцитарных пленок по меньшей мере от двух доноров с использованием стандартного протокола центрифугирования с фиколлом. Выделенные PBMC ресуспендировали в среде RPMI, дополненной 10% сывороткой АВ человека, и 2×10^5 клеток/лунка распределяли в 384-луночных планшетах, содержащих соединения (общий объем 70 мкл). После инкубации в течение ночи 10 мкл надосадочной жидкости переносили в 384-луночные планшеты, содержащие 5×10^3 клеток HEK-ISRE-luc/лунка в 30 мкл (высеянных за день до этого). После 24 часов инкубации активацию элементов ISRE определяли посредством проведения анализа люциферазной активности с использованием 40 мкл/лунка субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) и определяли с помощью устройства для считывания микропланшетов ViewLux ultraNTS (Perkin Elmer). Стимулирующую активность для каждого соединения на клетки HEK-ISRE-luc представили как LEC. LEC в свою очередь указывает степень активации ISRE при переносе определенного количества культуральной среды PBMC. Рекомбинантный интерферон альфа-2а (Roferon-A) применяли в качестве стандартного контрольного соединения.

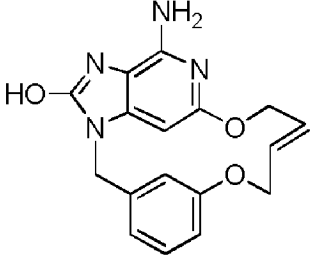
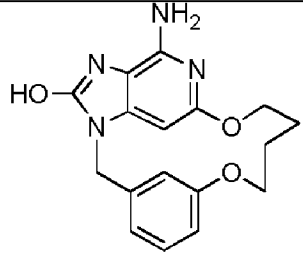
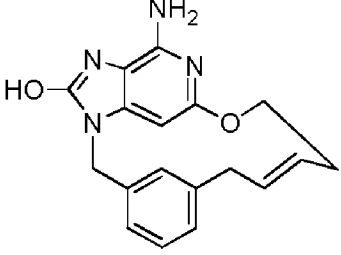
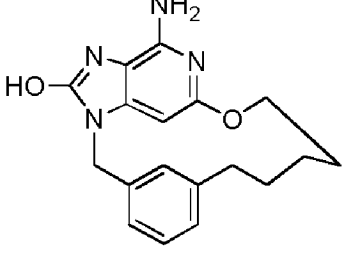
Значения LEC для соединений в таблице 2 на HEK293 TLR8-

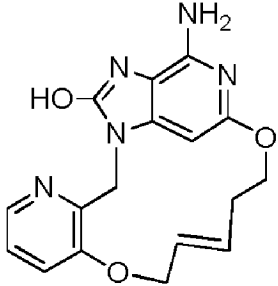
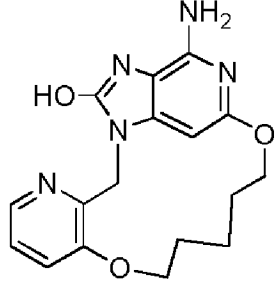
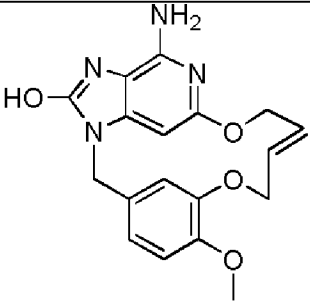
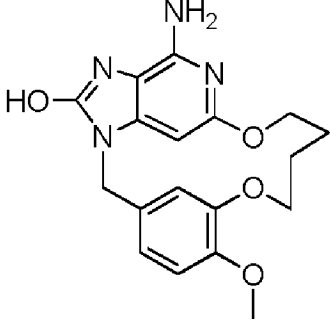
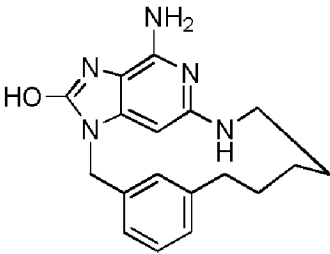
NFB-luc и HEK293 NFκB-luc были больше, чем наивысшая тестируемая концентрация (>10 мкМ для соединения 4 и >25 мкМ для всех других соединений).

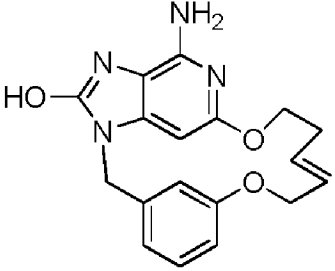
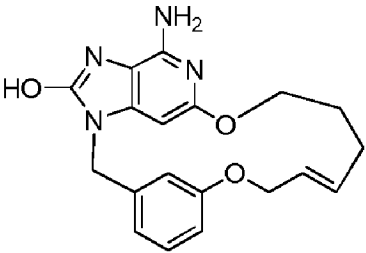
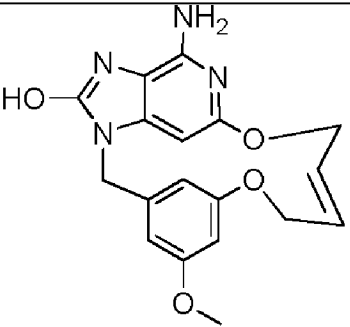
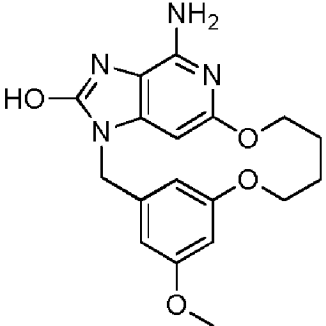
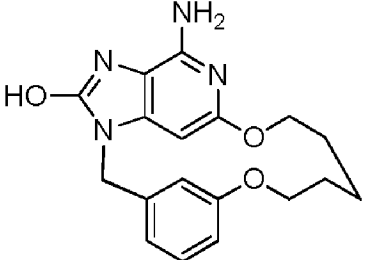
Таблица 2

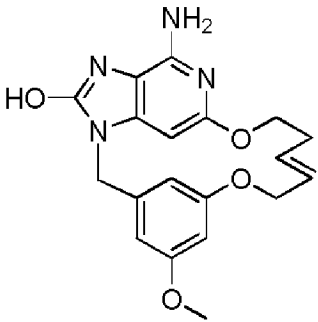
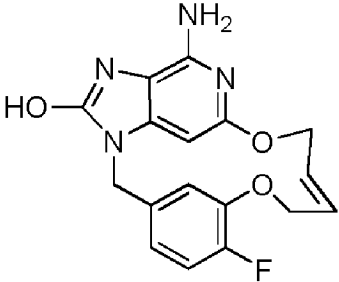
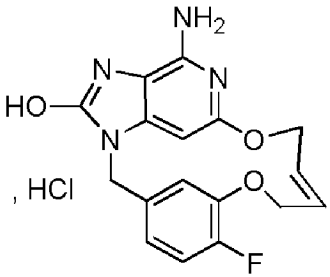
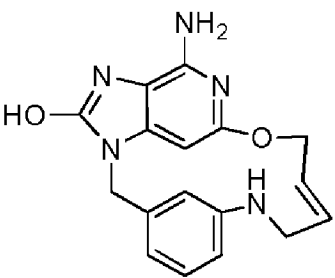
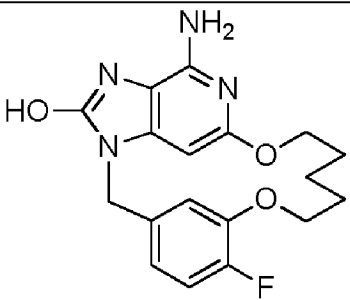
Соединения формулы (I)

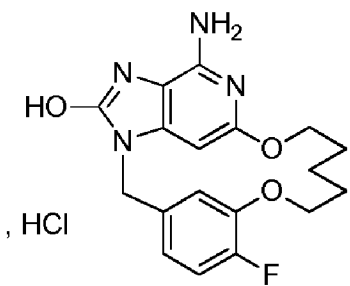
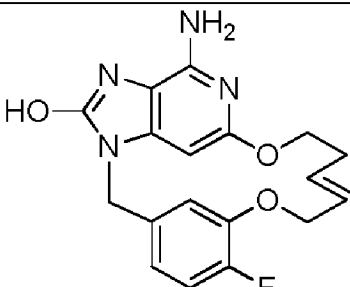
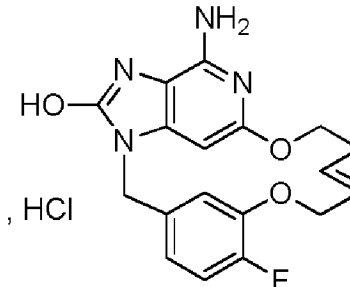
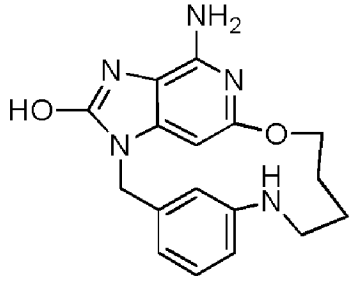
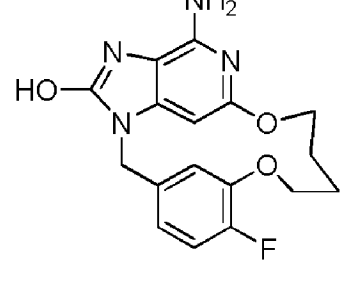
n представляет собой число выполненных экспериментов.

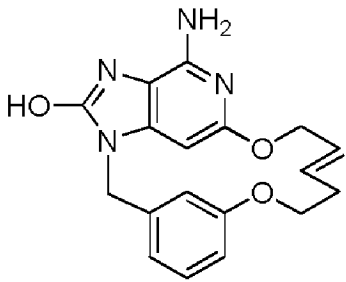
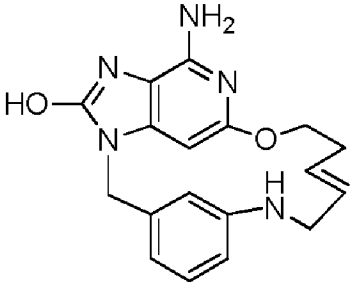
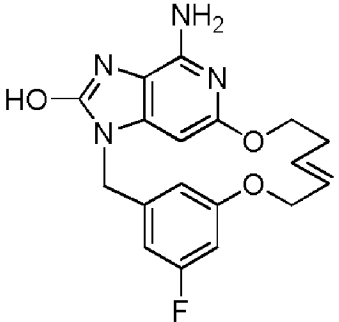
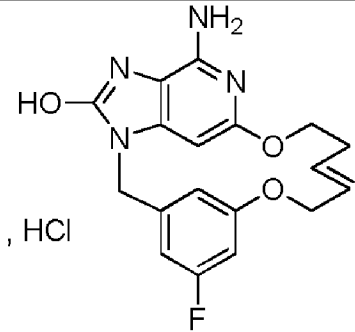
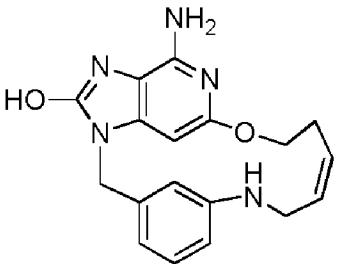
№	СТРУКТУРА	HEK293 TLR7-NFB- <i>luc</i> (LEC; мкМ)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; мкМ)	n
1		2,88	8	0,30	8
2		4,47	1	0,93	2
3		0,27	2	0,033	4
4		2,38	1	2,56	2

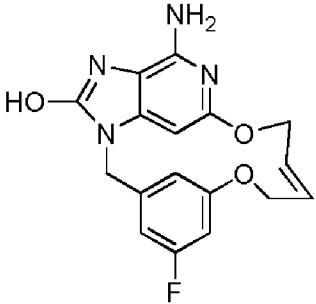
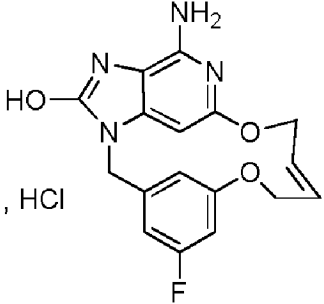
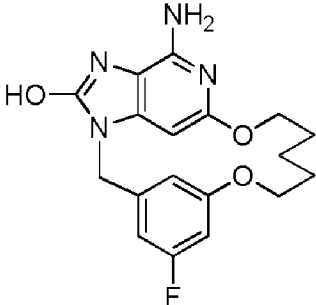
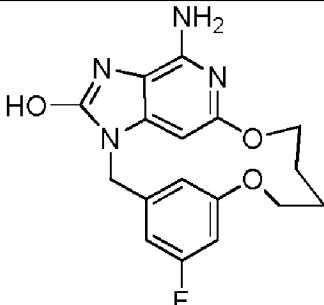
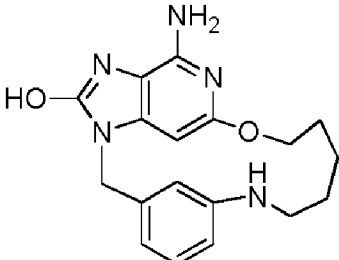
5		2,14	1	0,082	2
6		1	1	0,16	2
7		3,88	1	0,29	2
8		7,1	1	0,58	2
9		11,09	1	10,87	2

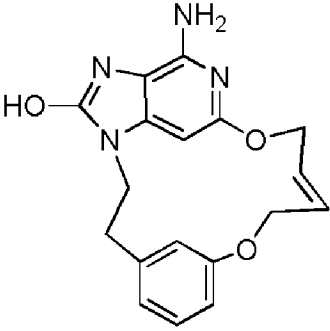
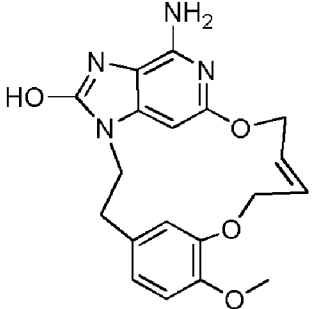
10		0,78	2	0,25	4
11		1,25	1	0,45	2
12		1,08	1	0,3	2
13		1,71	2	0,15	2
14		7,01	2	2,4	2

15		0,18	1	0,04	2
16		2,02	2	0,47	2
17	 , HCl	1,88	2	0,39	4
18		8,02	1	1,11	2
19		14,96	2	2,22	4

20	 , HCl	4, 99	1	1, 61	2
21	 , HCl	0, 9	1	0, 25	3
22	 , HCl	1, 83	1	0, 39	2
23	 , HCl	16, 74	2	8, 98	4
24	 , HCl			2, 14	4

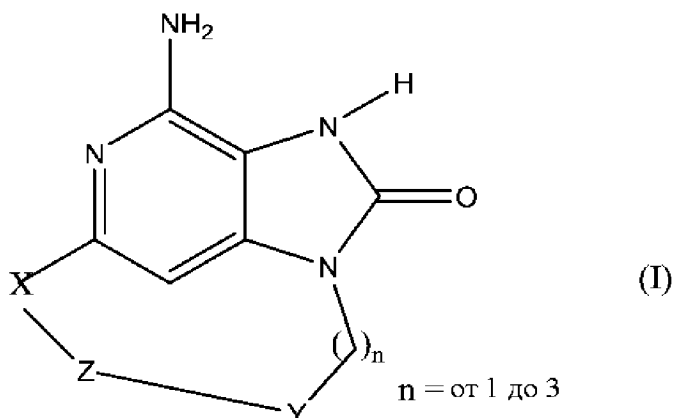
25		1, 92	1	0, 53	2
26		1, 88	2	0, 37	4
27		1, 35	1	0, 14	2
28		0, 91	1	0, 15	2
29		1, 14	2	0, 48	2

30		0, 64	1	0, 15	2
31	 , HCl	1, 19	1	0, 15	2
32		2, 92	2	0, 49	2
33		2, 77	1	0, 45	2
34		8, 1	2	2, 11	2

35		17, 43	1	1, 98	2
36		13, 75	1	1, 63	4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



и его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой кислород, азот или серу,

Y представляет собой ароматическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере азот, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, трифторметила или галогена,

Z представляет собой насыщенный или ненасыщенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный алкилом или алкилгидроксилом;

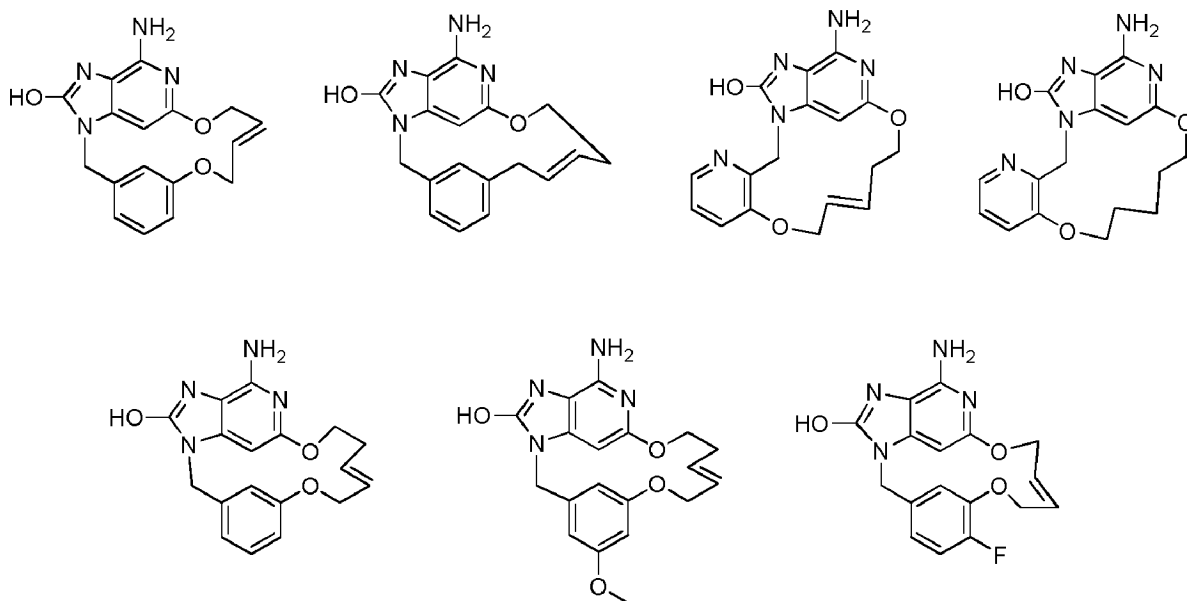
или Z представляет собой C_{1-6} алкил $-NH-C(O)-C_{1-6}$ алкил-, C_{1-6} алкил- $NH-$ или C_{1-6} алкил- $NH-C(O)-C_{1-6}$ алкил- $O-$;

или Z представляет собой C_{1-10} алкил- $O-$, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен алкилом или алкилгидроксилом,

или Z представляет собой C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен алкилом или алкилгидроксилом,

или Z представляет собой C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкил- $O-$, где указанный алкил является ненасыщенным или насыщенным и необязательно может быть замещен алкилом или алкилгидроксилом.

2. Соединение по п.1, представленное одной из следующих формул, выбранных из группы



3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по п.1 или п.2 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

4. Соединение формулы (I) по п.1 или п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф или фармацевтическая композиция по п.3 для применения в качестве лекарственного препарата.

5. Соединение формулы (I) по п.1 или п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф или фармацевтическая композиция по п.3 для применения при лечении нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7.

По доверенности