

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034171

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.01.14

(21) Номер заявки

201790137

(22) Дата подачи заявки

2013.10.01

(51) Int. Cl. C07D 213/64 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) ПРОТИВОФИБРОЗНЫЕ ПИРИДИНОНЫ

(31) 61/709,075; 61/777,499; 61/872,157

(32) 2012.10.02; 2013.03.12; 2013.08.30

(33) US

(43) 2017.11.30

(62) 201590477; 2013.10.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ИНТЕРМЬЮН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Бакмэн Брэд Оуэн, Николас Джон
Бимонд, Рамфал Джонни И., Емаян
Кумарасвами, Сейверт Скотт Д. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2012041158

WO-A2-2012011707

US-A1-20110251221

WO-A1-2010009183

WO-A1-2009012275

LALUT Julien et al. Synthesis of C3-arylated-3-deazauridine derivatives with potent anti-HSV-1 activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, p. 7461-7464

KERSTEN Laura et al. Synthesis of spiro-pyridones and spiro-quinolones by sequential palladium on carbon-catalyzed allylation and ring closing metathesis reactions. Tetrahedron Letters, 2009, 50, p. 506-508

HIROHASHI Mitsuru et al. Synthesis of 5-Fluorouracil Derivatives Containing an Inhibitor of 5-Fluorouracil Degradation. Chem. Pharm. Bull., 1993, 41(9), p. 1498-1506

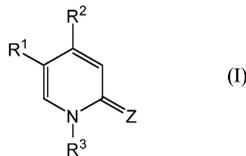
NEIHSIAL Siamkhanthang et al. Novel H-bonded base pairs as potential repeat units for information-bearing macromolecular duplexes: A B3LYP/6-31G search. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2007, 806, p. 213-221

US-A1-20050250815

EP-B1-0436902

EP-A2-0180188

(57) Предложены пиридиновые соединения формулы (I)



и способы лечения фиброзных расстройств с использованием этих соединений.

B1

034171

034171 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании заявки на патент США № 61/709075, поданной 2 октября 2012 г., заявки на патент США № 61/777499, поданной 12 марта 2013 г., и заявки на патент США № 61/872157, поданной 30 августа 2013 г., при этом полное содержание всех указанных заявок включено в настоящее описание посредством ссылок.

Уровень техники

Область техники.

Предложены пиридиновые Соединения и способ лечения фиброзного состояния.

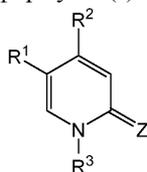
Описание.

Фиброз представляет собой образование избытка фиброзной соединительной ткани в органе или ткани при репаративном или реактивном процессе. Примеры фиброза включают, но не ограничиваются, фиброз легких, фиброз печени, фиброз кожи и фиброз почек. Фиброз легких, также называемый идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ), интерстициальным диффузным фиброзом легких, воспалительным фиброзом легких или фиброзирующим альвеолитом, представляет собой расстройство легких и гетерогенную группу состояний, характеризующихся аномальным образованием фиброзной ткани между альвеолами, вызванным альвеолитом, включая клеточную инфильтрацию в перегородках альвеол с образующимся в результате фиброзом. Последствия ИФЛ являются хроническими, прогрессирующими и часто фатальными.

Продолжает существовать потребность в безопасных и эффективных лекарственных средствах для лечения фиброзных состояний, таких как идиопатический легочный фиброз.

Краткое описание изобретения

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее структуру формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ представляет собой 1-метил-1H-пиразол-4-ил или 1H-пиразол-4-ил;

R² выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁶R⁷ и -C(O)R⁸;

R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный от одного до четырех R⁹;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами, C₁₋₃алкокси- или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила и -(CH₂)_n-(3-10-членного гетероцикла), при этом указанный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанная любая арильная группа необязательно замещена от одного до четырех R¹¹, и указанный гетероцикл необязательно замещен от одного до четырех R¹⁰;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного от одного до четырех R¹¹, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила, необязательно замещенного от одного до четырех R¹¹, (5-10-членного гетероарил)C₁₋₄алкила, необязательно замещенного от одного до четырех R¹¹, -C(O)R⁸ и -C(O)OR⁵, при этом указанный гетероарил содержит 1-3 атома азота;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси; или

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом указанный гетероцикл необязательно замещен от одного до четырех R¹⁰, или R⁶ и R⁷ совместно представляют собой 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил;

R⁸ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси, NR¹²R¹³, C₁₋₆алкокси-OR⁵, и C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного от одного до четырех R¹¹;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, -NHC(O)NH₂, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси, или независимо два R¹⁰, присоединенных к одному и тому же атому, совместно представляют собой оксо;

R¹¹ в каждом случае представляет собой водород, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси, -C(O)R⁸, -CN, и C₁₋₄алкокси, необязательно замещенный 1-3 галогенами или

C₁₋₄метокси;

R¹² и R¹³ в каждом случае независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси;

Z представляет собой кислород; и

n в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к способам лечения фиброзного состояния, включающим введение терапевтически эффективно количества Соединения формулы (I), соединения, выбранного из табл. 1, их фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный способ дополнительно включает идентификацию субъекта как имеющего указанное фиброзное состояние или имеющее риск указанного фибротического состояния. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения фиброзное состояние выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, фиброза кожи, фиброза поджелудочной железы, фиброза печени и фиброза почек. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фиброзное состояние представляет собой идиопатический фиброз легких. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект, получающий лечение таким способом, представляет собой человека.

Подробное описание предпочтительных вариантов реализации

Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно понимает средний специалист в данной области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, ссылки на которые приведены в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки, если не указано иное. В случае, если в настоящем документе встречается множество определений термина, приоритет имеют определения, приведенные в данном разделе, если не указано иное. При использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения неопределенные и определенные формы терминов в единственном числе включают термины во множественном числе, если из контекста явным образом не следует иное. Если не указано иное, используют традиционные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белка, биохимии, методики с применением рекомбинантной ДНК и методы фармакологии. Применение "или" и "и" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включенный", не является ограничивающим. При использовании в настоящем описании, вне зависимости от того, используются ли они в промежуточной фразе или в пункте формулы изобретения, термины "содержат" ("содержит") и "содержащий" следует интерпретировать как имеющие открытое значение. Это означает, что данные термины следует интерпретировать синонимично с фразами "имеющий по меньшей мере" или "включающий по меньшей мере". При использовании в контексте способа термин "включающий" означает, что указанный способ включает, по меньшей мере, перечисленные стадии, но может включать и дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения, композиции или устройства термин "содержащий" означает, что указанное соединение, композиция или устройства включают, по меньшей мере, перечисленные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты.

Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, приведены исключительно для организационных целей, и их не следует трактовать как ограничивающие описанное.

В настоящем описании обычные сокращения, применяемые для органических соединений, определены следующим образом:

Ac - ацетил,
 Ac₂O - уксусный ангидрид,
 водн. - водный,
 Bn - бензил,
 Bz - бензоил,
 Boc или Boc - трет-бутоксикарбонил,
 Bu - н-Бутил,
 кат. - каталитическое количество,
 Cbz - карбобензилокси,
 CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол,
 °C - температура в градусах Цельсия,
 DBU - 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен,
 ДХЭ - 1,2-дихлорэтан,
 ДХМ - метиленхлорид,
 DIEA - диизопропилэтиламин,
 ДМА - диметилацетамид,
 ДМЭ - диметоксиэтан,
 ДМФА - N,N'-диметилформаид

ДМСО - диметилсульфоксид,
 DPPA - дифенилфосфорилазид,
 ЭИ, % - энантиомерный избыток,
 Et - этил,
 EtOAc или ЭА - этилацетат,
 г - грамм(ы),
 ч - час(ы),
 НАТУ - 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат,
 НОВТ - N-гидроксibenзотриазол,
 iPr - изопропил,
 ЖХМС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,
 LDA - диизопропиламид лития,
 LiHMDS - бис-(триметилсилил)амид лития,
 мин - минута(ы),
 mCPBA - мета-хлорпероксибензойная кислота,
 MeOH - метанол,
 MeCN - ацетонитрил,
 мл - миллилитр(ы),
 мкл - микролитр(ы),
 МТВЕ - метил-трет-бутиловый эфир,
 NH₄OAc - ацетат аммония,
 ПЭ - петролейный эфир,
 PG - защитная группа,
 Pd/C - палладий на активированном угле,
 Pd(dppf)Cl₂ - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорид,
 Ph - фенил,
 ppt - осадок,
 PMBC - 4-метоксибензилхлорид,
 RCM - метатезис с замыканием цикла,
 к.т. - комнатная температура,
 sBuLi - втор-Бутиллитий,
 СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография,
 TBAF - тетрабутиламмония фторид,
 ТЭА - триэтиламин,
 TCDI 1,1'-тиокарбонилдиимидазол,
 трет, t - третичный,
 ТФУ - трифторуксусная кислота,
 АТФУ - ангидрид трифторуксусной кислоты,
 ТГФ - тетрагидрофуран,
 ТСХ - тонкослойная хроматография,
 TMEDA - тетраметилэтилендиамин,
 TMSNCO - триметилсилилизоцианат.

Термин "сольват" относится к соединению, образованному путем взаимодействия растворителя и соединения, описанного в настоящем документе, или его соли. Подходящие сольваты представляют собой фармацевтически приемлемые сольваты, включая гидраты.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства в соединении и которые не являются биологически или иным образом нежелательными для использования в качестве фармацевтического средства. Во многих случаях соединения, раскрытые в настоящем документе, способны образовывать кислые и/или основные соли в силу наличия amino и/или карбоксильных групп или групп, подобных им. Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т.п.; особенно предпочтительными являются аммоний, калий, натрий, кальций и магний. Органические основа-

ния, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая существующие в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Многие такие соли известны в данной области техники, как описано в заявке WO 87/05297, Johnston et al., опубликованной 11 сентября 1987 г. (полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки).

В настоящем описании обозначение "C_a-C_b" или "C_a-C_b", где "a" и "b" представляют собой целые числа, относится к числу атомов углерода в указанной группе. Это означает, что группа может содержать от "a" до "b" включительно атомов углерода. Таким образом, например, "C₁-C₄-алкильная" или "C₁₋₄-алкильная" группа относится ко всем алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, которые представляют собой CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-.

Термин "галоген" или "гало" при использовании в настоящем описании означает любой из нерадиоактивных атомов 7-го столбца Периодической системы элементов, например фтор, хлор, бром или йод, причем предпочтительными являются фтор и хлор.

При использовании в настоящем описании "алкил" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (т.е. без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (в случаях, когда числовой диапазон встречается в настоящем документе, такой числовой диапазон, как "от 1 до 20", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например, "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д. до и включая 20 атомов углерода, хотя данное определение также охватывает случаи термина "алкил", когда числовой диапазон не указан). Алкильная группа также может представлять собой алкил со средним размером цепи, содержащий от 1 до 9 атомов углерода. Алкильная группа также может представлять собой низший алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Алкильная группа Соединений может быть указана как "C₁-C₄-алкил" или подобным образом. Исключительно в качестве примера "C₁-C₄-алкил" означает, что в алкильной цепи содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и т-бутила. Типичные алкильные группы включают, но никаким образом не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил и т.п.

При использовании в настоящем описании "алкокси" относится к формуле -OR где R представляет собой алкил, определенный выше, такой как "C₁₋₉-алкокси", включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси и т.п.

При использовании в настоящем описании "алкилтио" относится к формуле -SR, где R представляет собой алкил, определенный выше, такой как "C₁₋₉-алкилтио" и т.п., включая, но не ограничиваясь ими, метилмеркапто, этилмеркапто, н-пропилмеркапто, 1-метилэтилмеркапто (изопропилмеркапто), н-бутилмеркапто, изобутилмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто и т.п.

При использовании в настоящем описании "алкенил" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей одну или более двойных связей. Алкенильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода, хотя данное определение также охватывает случаи термина "алкенил", когда числовой диапазон не указан. Алкенильная группа также может представлять собой алкенил со средним размером цепи, содержащий от 2 до 9 атомов углерода. Алкенильная группа также может представлять собой низший алкенил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкенильная группа может быть указана как "C₂₋₄-алкенил" или подобным образом. Исключительно в качестве примера "C₂₋₄-алкенил" означает, что в алкенильной цепи содержится от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкенильная цепь выбрана из группы, состоящей из этенила, пропен-1-ила, пропен-2-ила, пропен-3-ила, бутен-1-ила, бутен-2-ила, бутен-3-ила, бутен-4-ила, 1-метилпропен-1-ила, 2-метилпропен-1-ила, 1-этилэтен-1-ила, 2-метилпропен-3-ила, бута-1,3-диенила, бута-1,2-диенила и бута-1,2-диен-4-ила. Типичные алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и т.п.

При использовании в настоящем описании "алкинил" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей одну или более тройных связей. Алкинильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее описание также охватывает случаи термина "алкинил", когда числовой диапазон не указан. Алкинильная группа может также представлять собой алкинил со средним размером цепи, содержащий от 2 до 9 атомов углерода. Алкинильная группа может также представлять собой низший алкинил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкинильная группа может быть также указана как "C₂₋₄-алкинил" или подобным образом. Исключительно в качестве примера, "C₂₋₄-алкинил" означает, что в алкинильной цепи содержится от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкинильная цепь выбрана из группы, состоящей из этинила, пропин-1-ила, пропин-2-ила, бутин-1-ила, бутин-3-ила, бутин-4-ила и 2-бутинила. Типичные алкинильные группы включают, но никаким образом не ограничиваются ими, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.

При использовании в настоящем описании "гетероалкил" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей в основной цепи один или более гетероатомов, т.е. элементов, отличных от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу. Гетероалкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, хотя настоящее изобретение также охватывает случаи термина "гетероалкил", когда числовой диапазон не указан. Гетероалкильная группа может также представлять собой гетероалкил со средним размером цепи, содержащий от 1 до 9 атомов углерода. Гетероалкильная группа может также представлять собой низший гетероалкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Гетероалкильная группа может быть указана как "C₁₋₄гетероалкил" или подобным образом. Гетероалкильная группа может содержать один или более гетероатомов. Исключительно в качестве примера "C₁₋₄гетероалкил" означает, что в гетероалкильной цепи содержится от одного до четырех атомов углерода и дополнительно один или более гетероатомов в основной цепи указанной цепи.

При использовании в настоящем описании "алкилен" означает полностью насыщенную дирадикальную химическую группу с разветвленной или прямой цепью, содержащую только атомы углерода и водорода, которая присоединена к остальной молекуле посредством двух точек присоединения (т.е. алкандиил). Алкиленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, хотя настоящее изобретение также охватывает случаи термина "алкилен", когда числовой диапазон не указан. Алкиленовая группа может также представлять собой алкилен со средним размером цепи, содержащий от 1 до 9 атомов углерода. Алкиленовая группа может также представлять собой низший алкилен, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть указана как "C₁₋₄алкилен" или подобным образом. Исключительно в качестве примера "C₁₋₄алкилен" означает, что в алкиленовой цепи содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкиленовая цепь выбрана из группы, состоящей из метилена, этилена, этан-1,1-дила, пропилена, пропан-1,1-дила, пропан-2,2-дила, 1-метилэтилен, бутилен, бутан-1,1-дила, бутан-2,2-дила, 2-метилпропан-1,1-дила, 1-метилпропилена, 2-метилпропилена, 1,1-диметилэтилена, 1,2-диметилэтилена и 1-этилэтилена.

При использовании в настоящем описании "алкенилен" означает химическую дирадикальную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую только атомы углерода и водорода и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, которая присоединена к остальной молекуле посредством двух точек присоединения. Алкениленовая группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода, хотя настоящее изобретение также охватывает случаи термина "алкенилен", когда числовой диапазон не указан. Алкениленовая группа может также представлять собой алкенилен со средним размером цепи, содержащий от 2 до 9 атомов углерода. Алкениленовая группа может также представлять собой низший алкенилен, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. Алкениленовая группа может быть указана как "C₂₋₄алкенилен" или подобным образом. Исключительно в качестве примера "C₂₋₄алкенилен" означает, что в алкениленовой цепи содержится от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкениленовая цепь выбрана из группы, состоящей из этенилена, этен-1,1-дила, пропилена, пропен-1,1-дила, проп-2-ен-1,1-дила, 1-метил-этилен, бут-1-енилена, бут-2-енилена, бут-1,3-диенилена, бутен-1,1-дила, бут-1,3-диен-1,1-дила, бут-2-ен-1,1-дила, бут-3-ен-1,1-дила, 1-метилпроп-2-ен-1,1-дила, 2-метилпроп-2-ен-1,1-дила, 1-этил-этилена, 1,2-диметилэтилена, 1-метилпропилена, 2-метилпропилена, 3-метилпропилена, 2-метилпропен-1,1-дила и 2,2-диметилэтен-1,1-дила.

Термин "ароматический" относится к кольцу или системе колец, содержащим сопряженную π-электронную систему, и включает как карбоциклические ароматические (например, фенил), так и гетероциклические ароматические группы (например, пиридин). Данный термин включает моноциклические группы или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольца, которые имеют общие соседние пары атомов) при условии, что вся система колец является ароматической.

При использовании в настоящем описании "арил" относится к ароматическому кольцу или системе колец (т.е. двум или более конденсированным кольцам, в которых два соседних атома углерода являются общими), содержащим только атомы углерода в основной цепи кольца. Если арил представляет собой систему колец, каждое кольцо в системе является ароматическим. Арильная группа может содержать от 6 до 18 атомов углерода, хотя настоящее изобретение также охватывает случаи термина "арила", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения арильная группа содержит от 6 до 10 атомов углерода. Арильная группа может быть указана как "C₆₋₁₀арил", "C₆- или C₁₀-арил" или подобным образом. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, азуленил и антраценил.

При использовании в настоящем описании "арилокси" и "арилтио" относится к RO- и RS-, в которых R представляет собой арил, определенный выше, такой как "C₆₋₁₀арилокси" или "C₆₋₁₀арилтио" и т.п., включая, но не ограничиваясь ими, фенилокси.

"Аралкил" или "арилалкил" представляет собой арильную группу, присоединенную в качестве заместителя через алкиленовую группу, такую как "C₇₋₁₄аралкил" и т.п., включая, но не ограничиваясь ими, бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и нафтилалкил. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу (т.е. C₁₋₄алкиленовую группу).

При использовании в настоящем описании "гетероарил" относится к ароматическому кольцу или системе колец (т.е. двум или более конденсированным кольцам, в которых два соседних атома углерода

являются общими), которые содержат в основной цепи кольца один или более гетероатомов, т.е. элементов, отличных от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу. Если гетероарил представляет собой систему колец, каждое кольцо в системе является ароматическим. Гетероарильная группа может содержать 5-18 членов в кольце (т.е. указано число атомов, составляющих основную цепь кольца, включая атомы углерода и гетероатомы), хотя настоящее изобретение также охватывает случаи термина "гетероарил", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гетероарильная группа содержит от 5 до 10 членов в кольце или от 5 до 7 членов в кольце. Гетероарильная группа может быть указана как "5-7-членный гетероарил", "5-10-членный гетероарил" или подобным образом. Примеры гетероарильного кольца включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, фталазинил, пирролил, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, триазол, тиадиазол, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, индолил, изоиндолил и бензотиенил.

"Гетероарилалкил" или "гетероарилалкил" представляет собой гетероарильную группу, присоединенную в качестве заместителя через алкиленовую группу. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенилметил, 3-тиенилметил, фурилметил, тиенилэтил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил и имидазолилалкил. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу (т.е. C₁₋₄алкиленовую группу).

При использовании в настоящем описании "карбоцикл" означает неароматическое циклическое кольцо или систему колец, содержащую только атомы углерода в основной цепи системы колец. Если карбоцикл представляет собой систему колец, два или более кольца могут быть объединены конденсированным образом, с мостиками или иметь спиросоединение. Карбоциклы могут иметь любую степень насыщения при условии, что по меньшей мере одно кольцо в системе колец не является ароматическим. Таким образом, карбоциклы включают циклоалканы, циклоалкены и циклоалкины. Карбоциклическая группа может содержать от 3 до 20 атомов углерода, хотя настоящее изобретение также охватывает случаи термина "карбоцикл", когда числовой диапазон не указан. Карбоциклическая группа может также представлять собой карбоцикл со средним размером цепи, содержащий от 3 до 10 атомов углерода. Карбоциклическая группа может также представлять собой карбоцикл, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. Карбоциклическая группа может быть указана как "C₃₋₆карбоцикл" или подобным образом. Примеры карбоциклического кольца включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, 2,3-дигидроинден, бицикло[2,2.2]октанил, адамантил и спиро[4,4]нонанил.

"(Карбоцикл)алкил" представляет собой карбоциклическую группу, присоединенную в качестве заместителя через алкиленовую группу, такую как "C₄₋₁₀(карбоцикл)алкил" и т.п., включая, но не ограничиваясь ими, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилэтил, циклопропилизопропил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептилметил, и т.п. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

При использовании в настоящем описании "циклоалкил" означает полностью насыщенное карбоциклическое кольцо или систему колец. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

При использовании в настоящем описании "циклоалкен" означает карбоциклическое кольцо или систему колец, содержащие по меньшей мере одну двойную связь, где ни одно кольцо в системе колец не является ароматическим. Примером является циклогексен.

При использовании в настоящем описании "гетероцикл" означает неароматическое циклическое кольцо или систему колец, содержащие по меньшей мере один гетероатом в основной цепи кольца. Гетероциклы могут быть объединены конденсированным образом, с мостиками или иметь спиросоединение. Гетероциклы могут иметь любую степень насыщения при условии, что по меньшей мере одно кольцо в системе колец не является ароматическим. Гетероатом(ы) может(гут) присутствовать либо в неароматическом, либо в ароматическом кольце в кольцевой системе. Гетероциклическая группа может содержать от 3 до 20 членов в кольце (т.е. указано число атомов, составляющих основную цепь кольца, включая атомы углерода и гетероатомы), хотя настоящее изобретение также охватывает случаи термина "гетероцикл", когда числовой диапазон не указан. Гетероциклическая группа может также представлять собой гетероцикл со средним размером цепи, содержащий от 3 до 10 членов в кольце. Гетероциклическая группа также может представлять собой гетероцикл, содержащий от 3 до 6 членов в кольце. Гетероциклическая группа может быть указана как "3-6-членный гетероцикл" или подобным образом. В предпочтительных 6-членных моноциклических гетероциклах гетероатом(ы) выбран(ы) из одного-трех из O, N или S, и в предпочтительных 5-членных моноциклических гетероциклах гетероатом(ы) выбран(ы) из одного или двух гетероатомов, выбранных из O, N или S. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, карбазол, циннолинил, диоксоланил, имидазолинил, имидазолидинил, морфолинил, оксиранил, оксапанил, тиепанил, пиперидинил, пиперазинил, диоксопиперазинил, пирролидинил, пирролидонил, пирролидионил, 4-пиперидонил, пира-

золинил, пиразолидинил, 1,3-диоксинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксинил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатианил, 1,4-оксатианил, 1,4-оксатианил, 2Н-1,2-оксазинил, триоксанил, гексагидро-1,3,5-триазинил, 1,3-диоксолил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиолил, 1,3-дитиоланил, изоксазолинил, изоксазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксазолидинонил, тиазолинил, тиазолидинил, 1,3-оксатиоланил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидро-1,4-тиазинил, тиаморфолинил, дигидробензофуранил, бензимидазолидинил и тетрагидрохинолин.

"(Гетероцикла)алкил" представляет собой гетероциклическую группу, присоединенную в качестве заместителя через алкиленовую группу. Примеры включают, но не ограничиваются ими, имидазолинилметил и индолинилэтил.

При использовании в настоящем описании "ацил" относится к $-C(=O)R$, где R представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} карбоциклил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 5-10-членный гетероциклил, определенные в настоящем документе. Неограничивающие примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил.

Группа "О-карбоксо" относится к группе " $-OC(=O)R$ ", в которой R выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "С-карбоксо" относится к группе " $-C(=O)OR$ ", в которой R выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе. Неограничивающий пример включает карбоксил (т.е. $-C(=O)OH$).

Группа "циано" относится к группе " $-CN$ ".

Группа "цианато" относится к группе " $-OCN$ ".

Группа "изоцианато" относится к группе " $-NCO$ ".

Группа "тиоцианато" относится к группе " $-SCN$ ".

Группа "изотиоцианато" относится к группе " $-NCS$ ".

Группа "сульфинил" относится к группе " $-S(=O)R$ ", в которой R выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "сульфонил" относится к группе " $-SO_2R$ ", в которой R выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "S-сульфонамидо" относится к группе " $-SO_2NR_A R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "N-сульфонамидо" относится к группе " $-N(R_A)SO_2R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "О-карбамил" относится к группе " $-OC(=O)NR_A R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "N-карбамил" относится к группе " $-N(R_A)OC(=O)R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "О-тиокарбамил" относится к группе " $-OC(=S)NR_A R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "N-тиокарбамил" относится к группе " $-N(R_A)OC(=S)R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "С-амидо" относится к группе " $-C(=O)NR_A R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "N-амидо" относится к группе " $-N(R_A)C(=O)R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе.

Группа "амино" относится к группе " $-NR_A R_B$ ", в которой каждый из R_A и R_B независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе. Неограничивающий пример включает свободный amino (т.е. $-NH_2$).

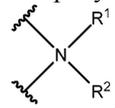
"Аминоалкильная" группа относится к аминогруппе, присоединенной через алкиленовую группу.

"Алкоксиалкильная" группа относится к алкоксигруппе, присоединенной через алкиленовую группу, такой как " C_{2-8} алкоксиалкил" и т.п.

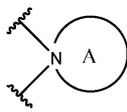
При использовании в настоящем описании замещенная группа получена из незамещенной исходной группы, в которой происходит обмен одного или более атомов водорода на другой атом или группу. Если не указано иное, если группа считается "замещенной", это означает, что указанная группа замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкенила, C₁-C₆-алкинила, C₁-C₆-гетероалкила, C₃-C₇-карбоциклила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), C₃-C₇-карбоциклил-C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклила-C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), арила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), арила(C₁-C₆)алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), 5-10-членного гетероарила(C₁-C₆)алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкилом и C₁-C₆-галогеналкокси), галогена, циано, гидрокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси(C₁-C₆)алкила (например, эфир), арилокси, сульфидрида (меркапто), галоген(C₁-C₆)алкила (например, -CF₃), галоген(C₁-C₆)алкокси (например, -OCF₃), C₁-C₆-алкилтио, арилатио, amino, amino(C₁-C₆)алкила, нитро, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, S-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксы, O-карбоксы, ацила, цианато, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, сульфинила, сульфонила и оксо (=O). В тех случаях, когда группа описана как "необязательно замещенная", указанная группа может быть замещена указанными выше заместителями.

Следует понимать, что определенные способы наименования радикалов могут включать либо морирадикал, либо дирадикал, в зависимости от контекста. Например, в случае, когда заместитель требует наличия двух точек приСоединения к остальной части молекулы, следует понимать, что указанный заместитель представляет собой дирадикал. Например, заместитель, определенный как алкил, который требует наличия двух точек присоединения, включает в себя дирадикалы, такие как -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- и т.п. Согласно другим способам наименования радикалов четко указано, что радикал представляет собой дирадикал, такой как "алкилен" или "алкенилен".

Если указано, что две группы R образуют кольцо (например, карбоциклическое, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо) "совместно с атомом, к которому они присоединены", это означает, что указанное объединенное звено, составленное из указанного атома и указанных двух групп R, представляет собой указанное кольцо. В иных случаях кольцо не ограничено определением каждой группы R, взятой по отдельности. Например, если присутствует следующая подструктура:

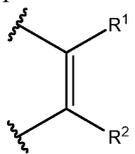


и R¹ и R² определены как выбранные из группы, состоящей из водорода и алкила, или R¹ и R² совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое, это означает, что R¹ и R² могут быть выбраны из водорода или алкила, или в качестве альтернативы указанная подструктура имеет структуру:

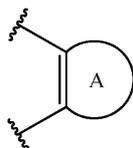


где кольцо A представляет собой гетероарильное кольцо, содержащее изображенный атом азота.

Аналогичным образом, если указано, что две "соседние" группы R образуют кольцо "совместно с атомом, к которому они присоединены", это означает, что указанное объединенное звено, составленное из атомов, связей между ними и указанных двух групп R, представляет собой указанное кольцо. Например, если присутствует следующая подструктура:

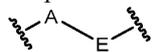


и R¹ и R² определены как выбранные из группы, состоящей из водорода и алкила, или R¹ и R² совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или карбоциклическое, это означает, что R¹ и R² могут быть выбраны из водорода или алкила, или в качестве альтернативы указанная подструктура имеет структуру:



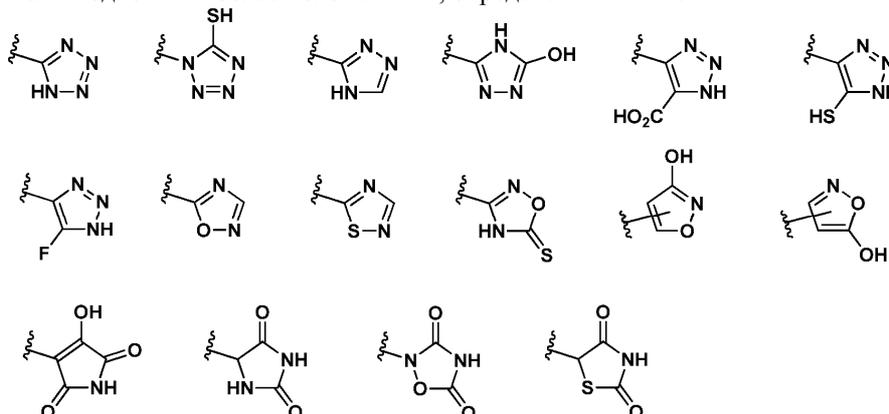
где А представляет собой арильное кольцо или карбоциклил, содержащий представленную двойную связь.

Во всех случаях, когда заместитель изображен как дирадикал (т.е. имеет две точки приСоединения к остальной молекуле), следует понимать, что указанный заместитель может быть присоединен в любом направлении, если не указано иное. Таким образом, например, заместитель, изображенный как -АЕ- или



включает заместитель, ориентированный таким образом, что указанный А присоединен к крайней левой точке приСоединения в молекуле, а также случай, в котором А присоединен к крайней правой точке приСоединения в молекуле.

При использовании в настоящем описании "изостеры" химической группы представляют собой другие химические группы, которые характеризуются теми же или аналогичными свойствами. Например, тетразол представляет собой изостер карбоновой кислоты, поскольку он имитирует свойства карбоновой кислоты, даже если оба изостера имеют разные молекулярные формулы. Тетразол представляет собой одну из многочисленных замен для карбоновой кислоты. Другие предполагаемые изостеры карбоновых кислот включают $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}$, $-\text{PO}_2(\text{R})_2$, $-\text{PO}_3(\text{R})_2$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}$ и $-\text{CONRCN}$, где R выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} карбоциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, определенных в настоящем документе. Кроме того, изостеры карбоновых кислот могут включать 5-7 членные карбоциклы или гетероциклы, содержащие любую комбинацию CH_2 , O, S или N в любой химически стабильной степени окисления, где любые атомы указанной кольцевой структуры необязательно замещены в одном или более положений. Следующие структуры представляют собой неограничивающие примеры предполагаемых карбоциклических и гетероциклических изостеров. Атомы указанной кольцевой структуры могут необязательно содержать в качестве заместителя в одном или более положений R, определенный выше.



Также предполагается, что, если к изостерам карбоновых кислот добавлены химические заместители, полученное соединение сохраняет свойства изостера карбоновой кислоты. Предполагается, что, если изостер карбоновой кислоты необязательно замещен одним или более фрагментов, выбранных из R, определенных выше, замещение и положение замещения выбрано таким образом, что оно не устраняет свойства Соединения как изостера карбоновой кислоты. Аналогичным образом предполагается, что помещение одного или более заместителей R в карбоциклический или гетероциклический изостер карбоновой кислоты не является замещением одного или более атома(ов), которое сохраняет или является неотъемлемой частью в отношении свойств Соединения как изостера карбоновой кислоты, если бы такой(ие) заместитель(и) нарушал(и) свойства Соединения как изостера кислоты.

Другие изостеры карбоновых кислот, конкретно не приведенные в качестве примера в настоящем описании, также предполагаются настоящим изобретением.

Термин "субъект" при использовании в настоящем описании означает человека или отличное от человека млекопитающее, например собаку, кошку, мышь, крысу, корову, овцу, свинью, козы, отличное от человека примата или птицу, например курицу, а также любое другое позвоночное или беспозвоночное.

Термин "млекопитающее" используется в его обычном биологическом смысле. Таким образом, он конкретно включает, но не ограничивается ими, приматов, включая обезьян (simians) (шимпанзе, высших обезьян (apes), низших обезьян (monkeys)) и людей, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней, кроликов, собак, кошек, грызунов, крыс, мышей, морских свинок и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, любая обычная среда или агент не совместимы с активным ингредиентом, предполагается ее использование в терапевтических композициях. Кроме того, в настоящее изобретение могут быть включены различные адъюванты, такие как обычно используются в данной области техники. Соображения для включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в источниках Gilman et al. (Eds) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

Терапевтический эффект подразумевает ослабление в какой-то степени одного или более симптомов заболевания или состояния и включает излечение заболевания или состояния. "Излечение" означает, что симптомы заболевания или состояния устранены; однако некоторые долгосрочные или постоянные эффекты могут существовать даже после получения лечения (такие как значительное повреждение ткани).

Термины "лечить", "лечение" или "лечащий" при использовании в настоящем описании относятся к введению Соединения или фармацевтической композиции субъекту в профилактических и/или терапевтических целях. Термин "профилактическое лечение" относится к лечению субъекта, у которого еще не проявляются симптомы заболевания или состояния, но который подвержен конкретному заболеванию или состоянию или имеет иной риск конкретного заболевания или состояния, при котором лечение уменьшает вероятность того, что у пациента будет развиваться указанное заболевание или состояние. Термин "терапевтическое лечение" относится к проведению лечения у субъекта, который уже страдает заболеванием или состоянием.

В тех случаях, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут существовать в виде отдельных энантиомеров и диастереомеров или в виде смесей таких изомеров, включая рацематы. Разделение индивидуальных изомеров или селективный синтез индивидуальных изомеров осуществляют путем применения различных методов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все такие изомеры и их смеси включены в объем соединений, раскрытых в настоящем документе. Кроме того, соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в одной или более кристаллических или аморфных формах. Если не указано иное, все такие формы включены в объем из соединений, раскрытых в настоящем документе, включая любые полиморфные формы. Кроме того, некоторые из соединений, раскрытые в настоящем документе, могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или с обычными органическими растворителями. Если не указано иное, такие сольваты включены в объем соединений, раскрытых в настоящем документе.

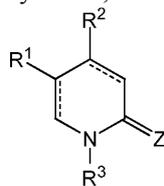
Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые структуры, описанные в настоящем документе, могут представлять собой резонансные формы или таутомеры соединений, которые могут быть справедливо представлены другими химическими структурами, даже если с точки зрения кинетики специалисту понятно, что такие структуры могут представлять собой только очень небольшую часть образца такого(их) соединения(й). Такие Соединения рассматриваются в рамках изображенных структур, хотя такие резонансные формы или таутомеры не представлены в настоящем документе.

В описанных соединениях могут присутствовать изотопы. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре Соединения атом водорода может быть раскрыт явно или следует понимать, что он присутствует в соединении. В любом положении соединения, в котором может присутствовать атом водорода, указанный атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, но не ограничиваясь ими, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерия). Таким образом, в настоящем документе ссылка на соединение охватывает все возможные изотопные формы, если из контекста явно не следует иное.

Соединения

Формула (I).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли.



(I)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе в отношении Соединений формулы (I), R² выбран из группы, состоящей из галогена, -OR⁵, -NR⁶R⁷ и

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$; R^3 выбран из группы, состоящей из $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_{6-10}\text{арила})$, $-(\text{CH}_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарила})$, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_{3-10}\text{карбоциклила})$ и $-(\text{CH}_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклила})$, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^9 ; каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилтио, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ и $-\text{NO}_2$; и каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила и необязательно замещенного C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

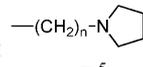
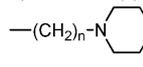
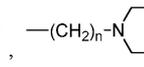
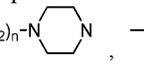
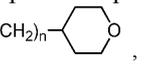
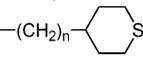
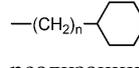
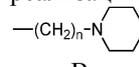
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых таких вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил или 1-метилпиразолил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых таких вариантах реализации R^1 представляет собой пиридазинил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых таких вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

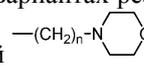
В любых вариантах формулы (I), описанных в настоящем документе, каждый R^4 независимо выбран из галогена или необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой фтор. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой галоген. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^2 выбран из брома или хлора.

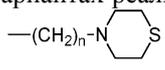
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой $-\text{CN}$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой $-\text{OR}^5$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , и $-(\text{CH}_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклила})$, необязательно замещенного одним или более R^{10} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой метил. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой галогензамещенный этил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{7-14} аралкил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой не замещенный бензил. В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкоксиалкил. В некоторых таких вариантах реализации R^5 выбран из $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_3\text{H}_7$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)\text{OCH}_3$. В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-(5\text{- или }6\text{-членный гетероцикл})$, необязательно замещенный одним или более R^{10} . В некоторых таких вариантах реализации R^5 представляет собой

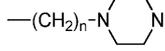
$-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ , необязательно замещенный одним или более R^{10} . В некоторых таких вариантах реализации R^5 выбран из $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ , $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ , $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ , $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ , $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ , $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}$  или $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ , каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{10} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ .

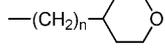
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный



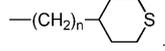
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный



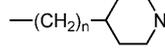
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 может представлять собой необязательно замещенный



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, приведенных в данном абзаце, n составляет 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, приведенных в данном абзаце, n составляет 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, приведенных в данном абзаце, R^5 содержит один или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, $-O(CH_2)_2OCH_3$, галогена или $-C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой $-NR^6R^7$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^6 и R^7 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , (5-10-членного гетероарила)алкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , $-C(O)R^8$ или $-C(O)OR^5$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^6 представляет собой водород. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой незамещенный фенил.

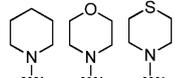
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой C_{7-14} аралкил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой бензил или $-(CH_2)_2Ph$, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых таких вариантах реализации R^7 содержит один или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, $-O(CH_2)_2OCH_3$, галогена или $-CN$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой незамещенный бензил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой незамещенный $-(CH_2)_2Ph$.

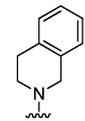
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой (6-членный гетероарил)алкил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-CH_2$ -пиридил, $-CH_2$ -пиримидинил или $-CH_2$ -пиразинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой незамещенный $-CH_2$ -пиридил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой незамещенный $-CH_2$ -пиразинил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой незамещенный $-CH_2$ -пиримидинил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-C(O)R^8$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила или $-NR^{12}R^{13}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 выбран из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, пентила или фенила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 представляет собой метил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^8 представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 представляет собой $-NR^{12}R^{13}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила или бензила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^7 представляет собой $-C(O)OR^5$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , или C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из метила, этила, изопропила или бутила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из фенила или бензила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{11} .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{10} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероцикл, образо-

ванный R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, выбран из  или



, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{10} . В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероцикл, образованный R^6 и R^7 совместно с атомом

азота, к которому они присоединены, может представлять собой необязательно замещенный .

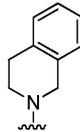
В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероцикл, образованный R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, может представлять собой

необязательно замещенный .

В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероцикл, образованный R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, может представлять собой

необязательно замещенный .

В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероцикл, образованный R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, может представлять собой

необязательно замещенный .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения два R^{10} , присоединенных к одному и тому же атому, совместно представляют собой оксо. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения указанный гетероцикл, образованный R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой $-SR^5$. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых других таких вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой $-C(O)R^8$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 выбран из $-NR^{12}R^{13}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , или C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , или бензила необязательно замещенного одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фенил или бензил не замещены.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой $-C(O)OR^5$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

В любых вариантах формулы (I), описанных в настоящем документе, каждый R^{11} независимо выбран из $-CN$, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, $O-(CH_2)_n-C_{2-8}$ алкокси или $-C(O)NR^{12}R^{13}$. В некоторых таких вариантах реализации R^{11} выбран из $-CN$, $-Cl$, $-F$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{11} представляет собой $-F$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{11} представляет собой $-OCF_3$. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^{11} представляет собой $-OC_2H_5$. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^{11} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{11} представляет собой $-O-(CH_2)_2-OCH_3$. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^{11} представляет собой $-C(O)NH_2$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе в отношении Соединений формулы (I), R^3 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-(C_{6-10}\text{арила})$, $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарила})$, $-(CH_2)_n-(C_{3-10}\text{карбоциклила})$ и $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклила})$, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения n составляет 0.

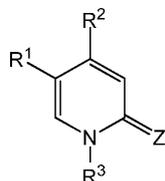
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_n-(C_{6-10}\text{арил})$, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_n\text{-фенил}$, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения n составляет 0. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный $-(CH_2)_n\text{-фенил}$. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный фенил.

В любых вариантах формулы (I), описанных в настоящем документе, R^9 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила или $-OR^5$. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из фтора, хлора. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из метила, этила или трифторметила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой $-OR^5$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из водорода, C_{1-6} алкила или галогензамещенного C_{1-6} алкила. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из трифторметила или этила. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкоксиалкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой $NR^{14}R^{15}$. В некоторых таких вариантах реализации R^9 представляет собой $-NH-C(O)R^8$. В некоторых других таких вариантах реализации R^9 выбран из $-NH-C(O)-C_{1-6}$ алкила или $-NH-C(O)-NH_2$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой гидрокси.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, описанных в настоящем документе в отношении Соединений формулы (I), R^3 не замещен. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи. В некоторых таких вариантах реализации Соединения формулы (I) также представлены

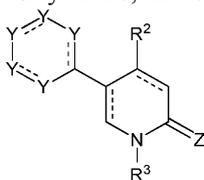


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из Соединений 85-162, 401-414, 523-545, 550, 551 и 664, представленных в табл. 1. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из Соединений 85-162, 401-414, 523-538, 540, 541, 543, 545-,664 и 696-707, представленных в табл. 1.

В некоторых альтернативных вариантах реализации настоящего изобретения предложены Соединения формулы (I), для которых значения переменных такие же, как определено выше, с тем исключением, что R^2 выбран из 5-10-членного гетероарила или 3-10-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 . Один из неограничивающих примеров указанных альтернативных вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой случай, когда соединение формулы (I) представляет собой соединение 708, представленное в табл. 1.

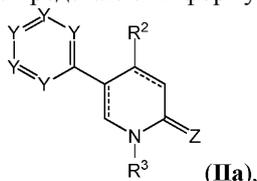
Формула (II).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (II), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли:



(II)

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе в отношении Соединений формулы (II), также представлены формулой (IIIa)



где R^3 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арила})$, $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарила})$, $-(CH_2)_n-(C_{3-10} \text{ карбоциклила})$ и $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклила})$, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^9 ; и

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилтио, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, $-OR^5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(O)R^8$, $-SO_2R^{16}$ и $-NO_2$.

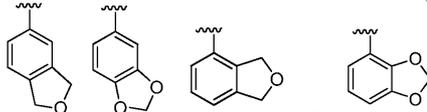
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 выбран из метила, этила, изопропила или трифторметила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе в отношении Соединений формулы (II), R^3 представляет собой водород. В некоторых таких вариантах реализации соединения формулы (II) выбрано из группы, состоящей из Соединений 562-565, 567, 662 и 663, представленных в табл. 1.

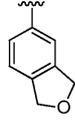
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе в отношении Соединений формулы (II), R^3 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арила})$, $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарила})$, $-(CH_2)_n-(C_{3-10} \text{ карбоциклила})$ и $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклила})$, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения n составляет 0.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 выбран из $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арила})$, необязательно замещенного одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_n$ -фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{ арил})$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 выбран из $-(CH_2)_n-(9\text{-членного гетероциклила})$, необязательно замещенного одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации на-

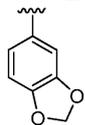


стоящего изобретения R^3 выбран из $-(CH_2)_n-(9\text{-членного гетероциклила})$, необязательно замещенного одним или более R^9 . В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой

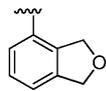


необязательно замещенный

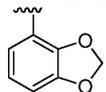
В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный



В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный

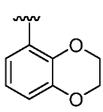
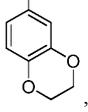


В некоторых таких вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 выбран из $-(CH_2)_n-$ (10-членного гетероцикла), необязательно замещенного одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения n составляет 0. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3

выбран из  или , каждый из которых необязательно замещен одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 не замещен.

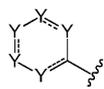
В любых вариантах формулы (II), описанных в настоящем документе, каждый R^9 независимо выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{14}R^{15}$ или $-C(O)R^8$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из метила, этила, пропила, изопропила или трифторметила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из фтора или хлора.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой $-OR^5$, и при этом R^5 выбран из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой незамещенный C_{1-6} -алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из метила, этила, пропила, изопропила или трифторметила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой метил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^5 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой $-NR^{14}R^{15}$, а каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из водорода, C_{1-6} -алкила или $-C(O)R^8$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 выбран из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, $-OR^5$ или $-NR^{12}R^{13}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода или C_{1-6} -алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода или метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из водорода или C_{1-6} -алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из водорода, метила, этила, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$ или $-C(O)OEt$.

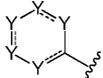
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой $-C(O)R^8$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 выбран из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила или $-NR^{12}R^{13}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^8 выбран из метила, $-NH_2$ или $-NHCH_3$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения все Y представляют собой CR^4 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере один Y в  представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения

или , каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя R^4 .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный

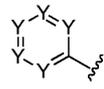


В некоторых таких вариантах реализации



В некоторых таких вариантах реализации



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере один Y в 

представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  выбран из  ,  ,  или  , каждый из которых необязательно замещен одним-четырьмя R⁴.

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения два Y в  представляют собой N.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  , каждый из которых необязательно замещен одним-тремя R⁴.

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный  .

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения два Y в  представляют собой N.

В некоторых таких вариантах реализации  выбран из ,  или , каждый из которых необязательно замещен одним-тремя R⁴.

В некоторых таких других вариантах реализации настоящего изобретения  выбран из , , ,  или , каждый необязательно замещенного одним-тремя R⁴.

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный 

В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный

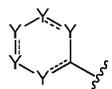


В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный



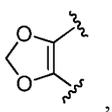
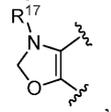
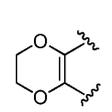
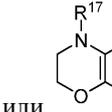
В некоторых таких вариантах реализации  представляет собой необязательно замещенный



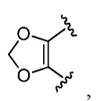
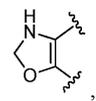
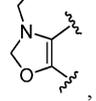
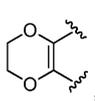
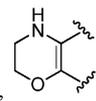
В любых вариантах  или  формулы (II) или (IIIa), описанных в настоящем документе, R^4 выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси или 5-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более R^{11} . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из водорода, фтора, хлора, метила, этила, метокси, этокси или тиазолила.

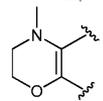
В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения два соседних R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероарила или необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероцикла.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, образованный двумя соседними R^4 совместно с атомами углерода, к ко-

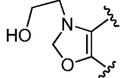
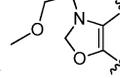
торым они присоединены, выбран из , ,  или , где каждый R^{17} независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , или необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила. В некоторых таких вариантах реализации R^{17} выбран из водорода, метила, этила, $-(CH_2)_2OH$ или $-(CH_2)_2OCH_3$.

В некоторых других таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный необязательно

замещенный 5- или 6-членный гетероцикл выбран из , , , ,  или

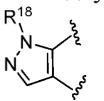
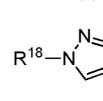
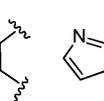
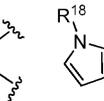
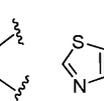
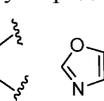


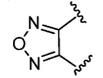
В некоторых других таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный необязательно

замещенный 5- или 6-членный гетероцикл выбран из  или .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл содержит один или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила или галогена. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения указанный 5- или 6-членный гетероцикл не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, образованный двумя соседними R^4 совместно с атомами углерода, к кото-

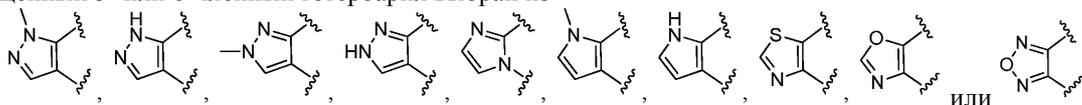
рым они присоединены, выбран из , , , , ,  или



где каждый R^{18} независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , или необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила.

В некоторых таких вариантах реализации R^{18} выбран из водорода или метила.

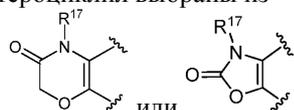
В некоторых других таких вариантах реализации настоящего изобретения указанный необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил выбран из



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл содержит один или более заместителей, выбранных из C_{1-6} -алкила или галогена. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения указанный 5- или 6-членный гетероцикл не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заместитель при 5- или 6-членном гетероариле или 5- или 6-членном гетероцикле, образованном двумя соседними R^4 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, выбран из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, оксо или галогена. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения указанный заместитель выбран из метила, фтора или оксо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный заместитель представляет собой оксо. В некоторых таких вариантах реализации указанного 5- или 6-членного гетероа-

рил или 5- или 6-членного гетероцикла выбраны из

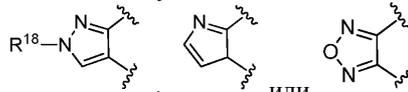


В некоторых вариантах R^{17} представляет собой алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

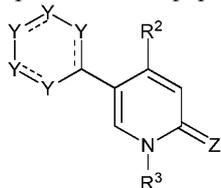
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи при условии, что, если указанный необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил, образованный двумя соседними R^4 совместно с атомами

углерода, к которым они присоединены, выбран из

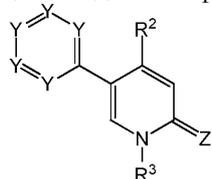


представленных сплошной и пунктирной линиями, в Y представляет собой одинарную связь.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в формуле (IIa) связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи. В некоторых таких вариантах реализации Соединения формулы (II) также представлены формулой



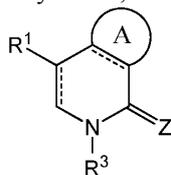
В некоторых таких вариантах реализации Соединения формулы (IIa) также представлены формулой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из Соединений 163-216, 241-243, 245, 246, 248-252, 254, 255, 258-261, 263, 415-430, 432, 552-567, 629, 662 и 663, представленных в табл. 1. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из Соединений 163-216, 241-243, 245, 246, 248-252, 254, 255, 258-261, 263, 415-430, 432, 552-561, 566 и 629, представленных в табл. 1.

Формула (III).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (III), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли:



(III)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе в отношении Соединений формулы (III), R^3 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{арила})$, $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарила})$, $-(CH_2)_n-(C_{3-10} \text{карбоциклила})$ и $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклила})$, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^9 ; и каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилтио, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоциклила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, $-OR^5$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(O)R^8$, $-SO_2R^{16}$ и $-NO_2$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более R^4 , C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^4 , или 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой бром или фтор. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой пиридазинил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой пиразолил или 1-метилпиразолил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из галогена.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе в отношении Соединений формулы (III), R^3 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{арила})$, $-(CH_2)_n-(5-10\text{-членного гетероарила})$, $-(CH_2)_n-(C_{3-10} \text{карбоциклила})$ и $-(CH_2)_n-(3-10\text{-членного гетероциклила})$, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения n равен 0.

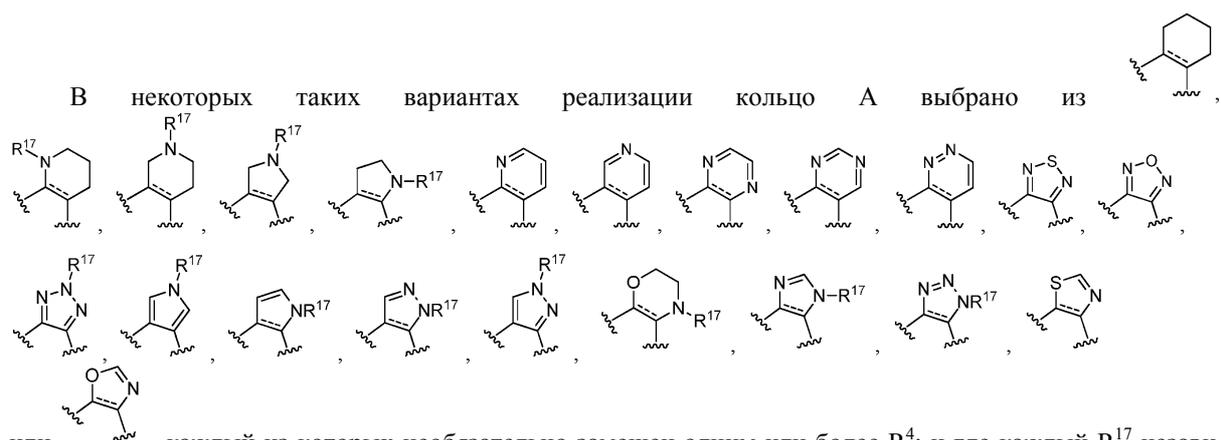
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 выбран из $-(CH_2)_n-(C_{6-10} \text{арила})$, необязательно замещенного одним или более R^9 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный фенил.

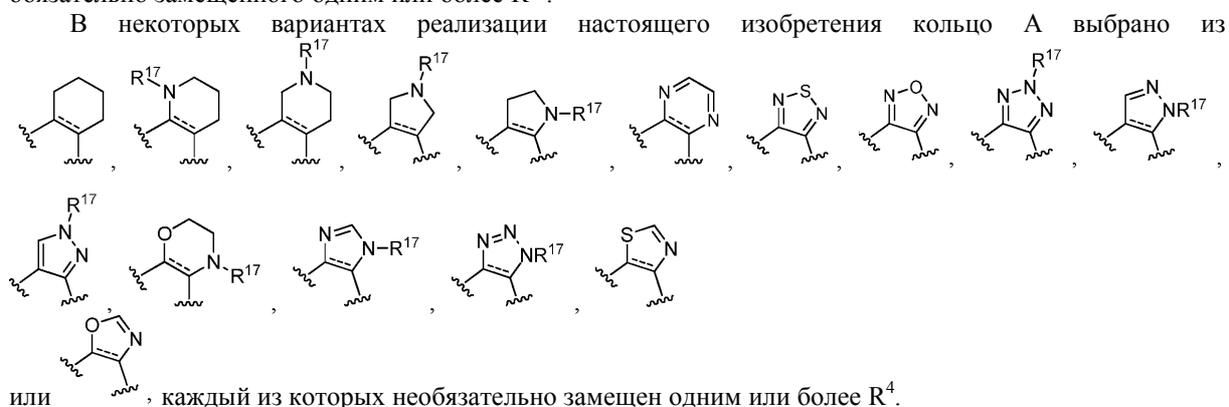
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, раскрытых в настоящем документе в отношении Соединений формулы (III), R^3 представляет собой водород. В некоторых таких вариантах реализации указанное соединение формулы (III) выбрано из группы, состоящей из Соединений 576, 578, 590, 595, 611-613, 616, 618, 621-623, 637 и 638, представленных в табл. 1.

В любых вариантах формулы (III), описанных в настоящем документе, R^9 выбран из циано, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила или необязательно замещенного C_{1-6} алкокси. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из циано, фтор, хлор, метил, этил, этокси, метокси, трифторметил или трифторметокси. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой трифторметокси. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой дифторметокси.

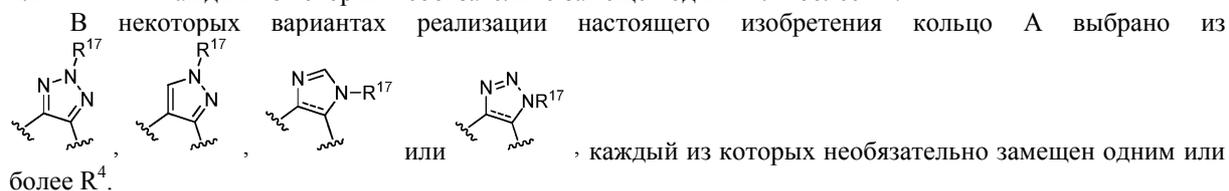
В любых вариантах формулы (III), описанных в настоящем документе, кольцо А выбрано из 6-членного гетероарила, 5-членного гетероциклила или 6-членного гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 .



или , каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 ; и где каждый R^{17} независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, необязательно замещенного С-карбокси, ацила, C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , или C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} .



или , каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 .



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенный .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенный .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенный .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенный .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой необязательно замещенный .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



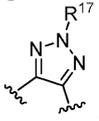
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



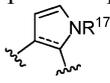
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



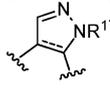
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



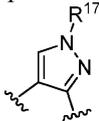
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



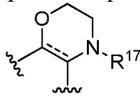
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



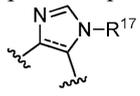
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



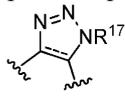
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



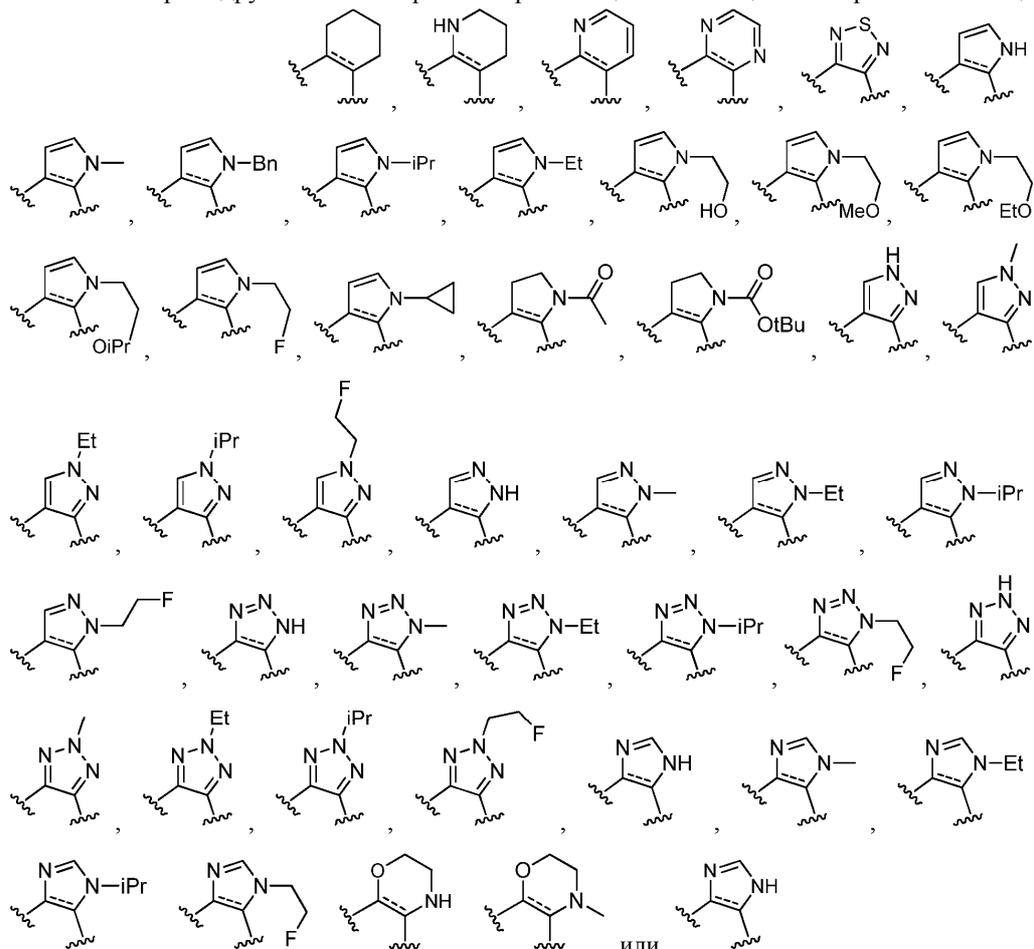
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой обяза-

тельно замещенный



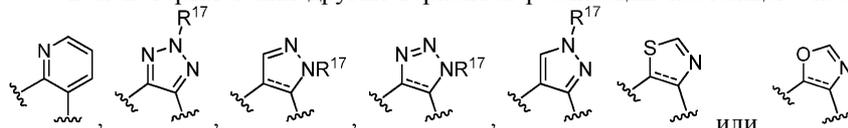
В любых вариантах кольца А, описанных в настоящем документе для формулы (III), R¹⁷ выбран из водорода, метила, этила, изопропила, циклопропила, -(CH₂)₂F, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂OC₂H₅, -(CH₂)₂OC₃H₇, -C(O)O^tBu, -C(O)CH₃ или бензила.

В некоторых других таких вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А выбрано из



каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 .

В некоторых таких других вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А выбрано из



каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 .

В любых вариантах формулы (III), описанных в настоящем документе, R^4 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, или C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , или два R^4 , присоединенных к одному и тому же атому, совместно представляют собой оксо. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из фтора, метила, трифторметила или бензила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения два R^4 , присоединенных к одному и тому же атому, совместно представляют собой оксо.

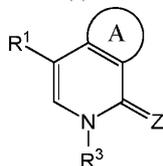
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А не замещено.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи при условии, что, если кольцо А представляет

собой или , одна из связей, представленных сплошной и пунктирной линиями, представляет собой одинарную связь.

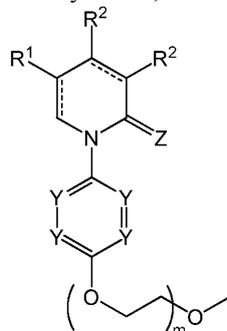
В некоторых таких вариантах реализации Соединения формулы (III) также представлены формулой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (III) выбрано из группы, состоящей из Соединений 29-63, 392-400, 568-628, 630-661 и 665, представленных в табл. 1. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (III) выбрано из группы, состоящей из Соединений 29-63, 392-400, 568-574, 577, 579-584, 586-589, 591-594, 596-608, 614, 615, 617, 619, 620, 624-626, 631, 634-636, 640, 642-655, 657-661, 665 и 669-695, представленных в табл. 1.

Формула (IV).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (IV), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли.



(IV)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более R⁴, или 5-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более R⁴.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R¹ выбран из метила, фенила, пиразолила или 1-метилпиразолила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁴. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R¹ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R¹ представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R¹ представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R¹ представляет собой незамещенный 1-метилпиразолил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R² выбран из водорода или необязательно замещенного C₁₋₆алкила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения все Y представляют собой CR⁴. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере один Y представляет собой азот.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R⁴ выбран из галогена, C₁₋₆алкила или C₁₋₆алкокси. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R⁴ выбран из фтора или метила.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения m равен 1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения m равен 2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения m равен 3.

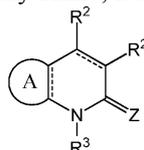
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (IV) выбрано из группы, состоящей из Соединений 21-26, представленных в табл. 1.

Формула (V).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (V), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли:



(V)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R² независимо выбран из водорода, C₁₋₆алкила или -OR⁵.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R² представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R³ представляет собой -(CH₂)_n-(C₆₋₁₀арил), необязательно замещенный одним или более R⁹. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R⁹.

В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, $-OR^5$ или $-NR^{14}R^{15}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из фтора, хлора, метила, этила, метокси, этокси, трифторметила, трифторметокси, $-NHCH_3$, $-NH_2$ или $-NHC(O)CH_3$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой C_5 -карбоциклил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой C_6 -карбоциклил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А не замещено.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси или независимо два R^4 , присоединенных к одному и тому же атому, совместно представляют собой оксо.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кольцо А представляет собой незамещенный C_{5-7} карбоциклил.

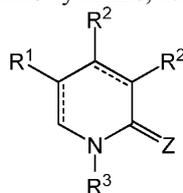
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (V) выбран из группы, состоящей из Соединений 27 и 28, представленных в табл. 1.

Формула (VIa).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (VIa), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли:



(VIa)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой C_4 -карбоциклил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой C_5 -карбоциклил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой C_6 -карбоциклил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила или необязательно замещенного C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из фтора, хлора, метила, метокси, этокси, трифторметила или трифторметокси.

В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^2 независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, $-OR^5$ или $-NR^6R^7$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой метил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 выбран из $-(CH_2)_n-(C_{6-10}арила)$, необязательно замещенного одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, $-OR^5$ или $-NR^{14}R^{15}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из фтора, хлора, метила, этила, метокси, этокси, трифторметила, трифторметокси, $-NHCH_3$, $-NH_2$ или $-NHC(O)CH_3$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный фенил.

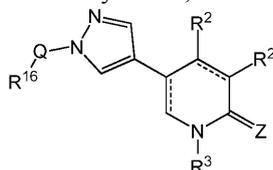
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (VIa) выбрано из группы, состоящей из Соединений 64-66, представленных в табл. 1.

Формула (VII).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (VII), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли:



(VII)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^2 независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, $-OR^5$ или $-NR^6R^7$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой метил или трифторметил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 выбран из $-(CH_2)_n-(C_{6-10}$ арила), необязательно замещенного одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, $-OR^5$ или $-NR^{14}R^{15}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из фтора, хлора, метила, этила, метокси, этокси, трифторметила, трифторметокси, $-NHCH_3$, $-NH_2$ или $-NHC(O)CH_3$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Q представляет собой C(O). В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения Q представляет собой S(O). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения t составляет 2.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , C_{7-14} аралкила, необязательно замещенного одним или более R^{11} , $-NR^{12}R^{13}$ или $-OR^5$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} выбран из метила, этила, пропила, изопропила или бутила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или более R^{11} . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} представляет собой $-NR^{12}R^{13}$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода или необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^{16} представляет собой $-OR^5$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из водорода или необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^5 выбран из метила, этила, пропила, изопропила или бутила.

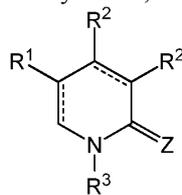
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислотород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (VII) выбрано из группы, состоящей из Соединений 67-76, представленных в табл. 1.

Формула (VIb).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (VIb), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли:



(VIb)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более R^4 , C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^4 , или 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более R^4 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 выбран из метила, этила, пропила или изопропила. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 выбран из 5- или 6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 выбран из пиразолила или 1-метилпиразолила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^4 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из галогена или необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^2 независимо выбран из водорода, галогена или необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ - $(C_{6-10}$ арил), необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ -фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 не замещен. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)$ -фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_2$ -фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, $-OR^5$, $-C(O)R^8$ или $-NR^{14}R^{15}$. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из фтора, хлора, метила, этила, метокси, этокси, трифторметила, трифторметокси, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH_2$ или $-NHC(O)CH_3$.

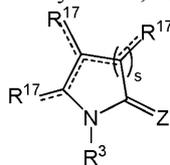
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связи, представленные сплошной и пунктирной линиями, представляют собой двойные связи.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (VIb) выбран из группы, состоящей из Соединений 77-80, представленных в табл. 1.

Формула (VIII).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (VIII), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли.



(VIII)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила или $-(CH_2)_n$ - $(C_{6-10}$ арила), необязательно замещенного одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_n$ - $(C_{6-10}$ арил), необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^9 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-8} алкоксиалкила, $-OR^5$, $-C(O)R^8$ или $-NR^{14}R^{15}$. В

некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^9 выбран из фтора, хлора, метила, этила, метокси, этокси, трифторметила, трифторметокси, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH_2$ или $-NHC(O)CH_3$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 представляет собой трифторметокси.

В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой незамещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{17} независимо выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила или оксо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^{17} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения два соседних R^{17} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере один R^{17} представляет собой оксо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере один R^{17} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный конденсированный фенил не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения два соседних R^{17} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере один R^{17} представляет собой оксо. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере один R^{17} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный конденсированный 5-6-членный гетероарил не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из галогена или необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

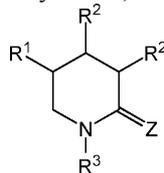
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения n равен 0. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения n равен 1. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения n равен 3.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (VIII) выбрано из группы, состоящей из Соединений 81, 82 и 513-519, представленных в табл. 1.

Формула (IX).

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, раскрытые в настоящем документе, относятся к соединению формулы (IX), описанному выше, или его фармацевтически приемлемой соли:



(IX)

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более R^4 , C_{6-10} арила, необязательно замещенного одним или более R^4 , или 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^4 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^1 представляет собой пиразолил или 1-метилпиразолил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^4 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила или необязательно замещенного C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^1 не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения каждый R^2 независимо выбран из водорода, галогена или необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой $-(CH_2)_n-(C_{6-10}арил)$, необязательно замещенный одним или более R^9 . В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или

более R⁹. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R³ не замещен.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R⁹ выбран из галогена, необязательно замещенного C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C_{2,8}алкоксиалкила, -OR⁵, -C(O)R⁸ или -NR¹⁴R¹⁵. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения R⁹ выбран из фтора, хлора, метила, этила, метокси, этокси, трифторметила, трифторметокси, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NH₂, или -NHC(O)CH₃.

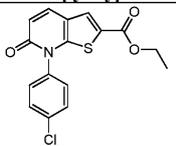
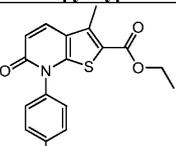
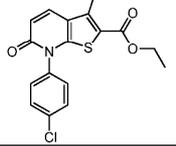
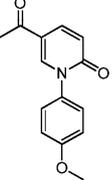
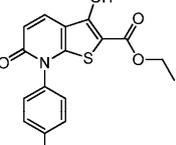
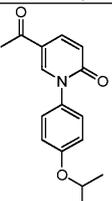
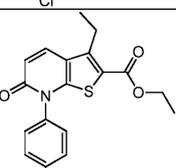
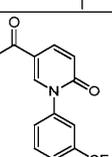
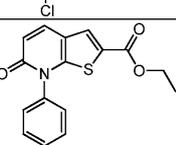
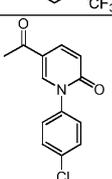
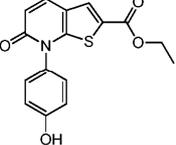
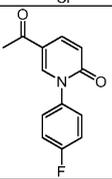
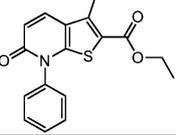
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Z представляет собой кислород.

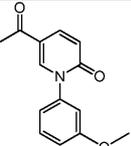
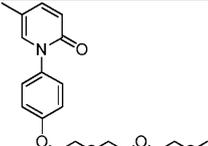
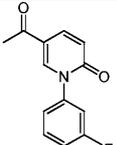
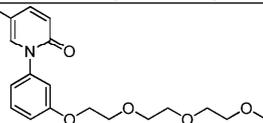
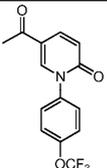
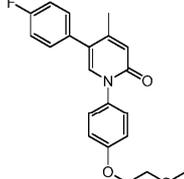
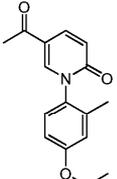
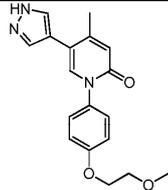
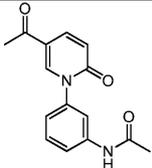
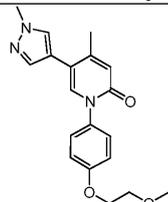
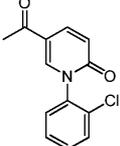
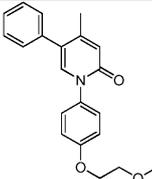
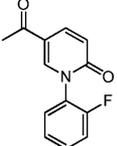
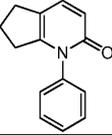
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение формулы (IX) выбрано из группы, состоящей из Соединений 83, 84, 520-522, представленных в табл. 1.

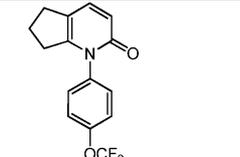
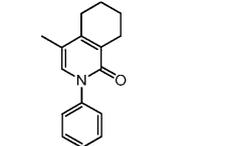
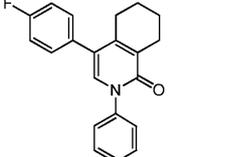
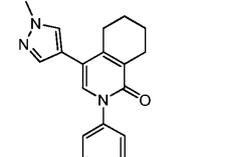
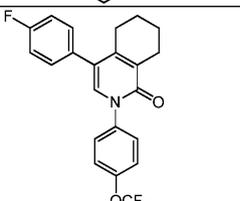
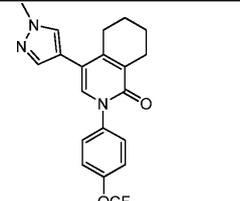
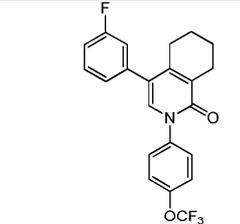
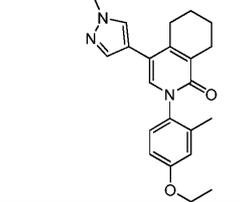
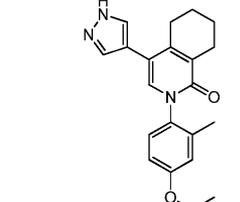
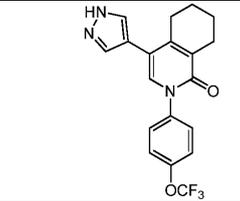
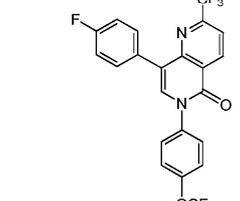
Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к одному или более соединениям, выбранным из группы, состоящей из Соединений 1-20, 217-240, 244, 247, 253, 256, 257, 262, 264-283, 285, 287-339, 341-391, 431, 433, 434, 438-440, 442, 446-512, 546-549, 575, 585, 609, 610, 627, 628, 630, 632, 633, 639, 641, 656, 666-668, 708 и 709, представленных в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения Соединения выбраны из следующих соединений, перечисленных в табл. 1.

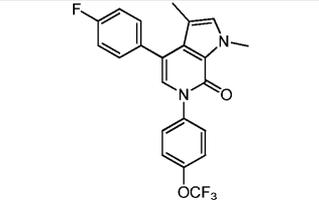
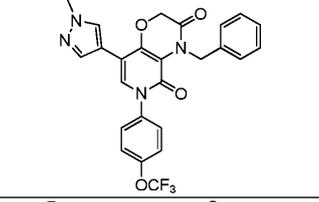
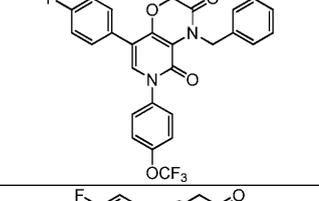
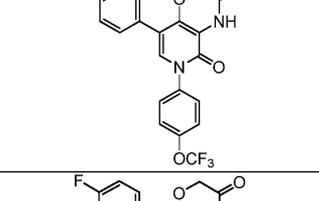
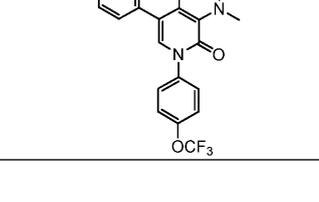
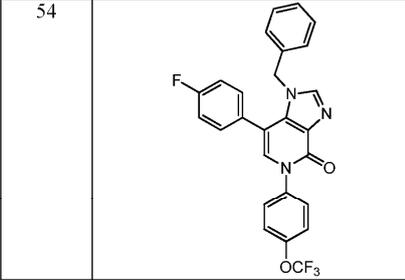
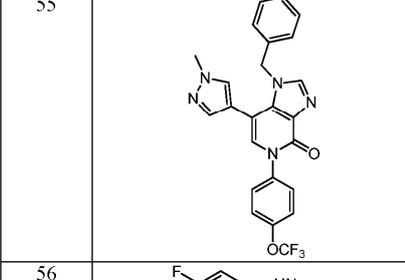
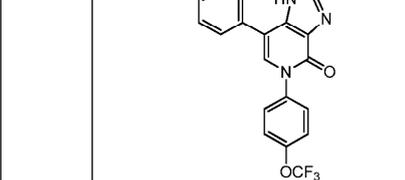
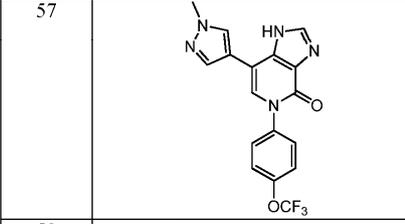
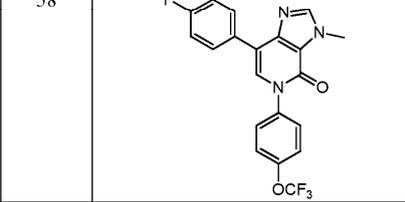
Таблица 1

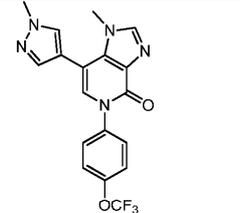
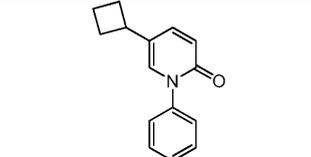
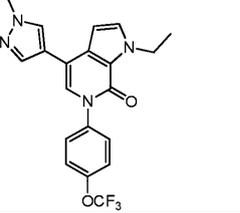
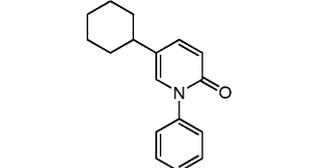
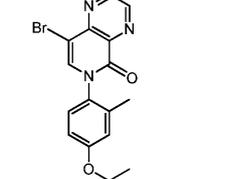
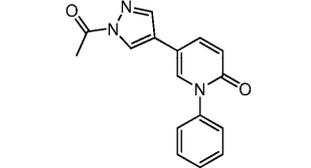
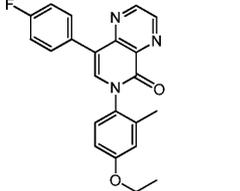
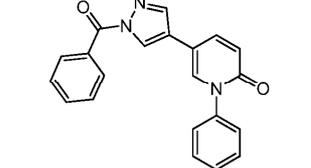
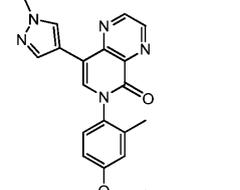
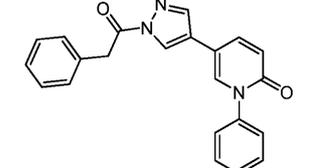
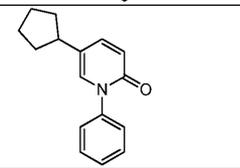
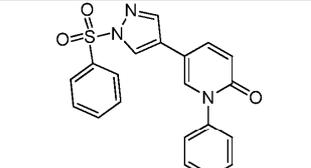
Соед. #	Структура	Соед. #	Структура
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7			

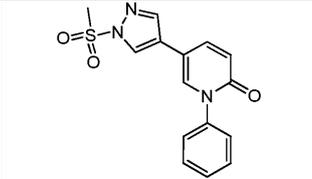
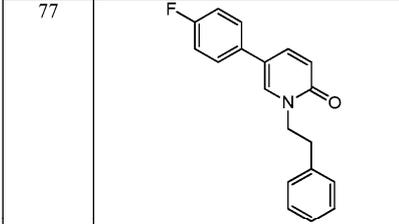
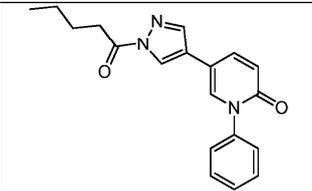
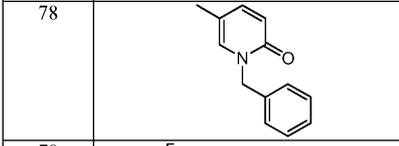
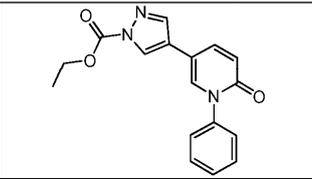
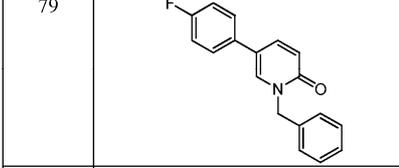
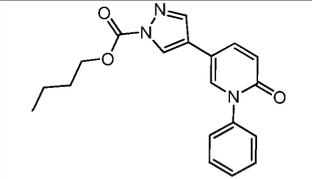
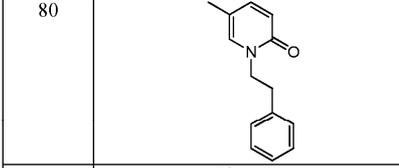
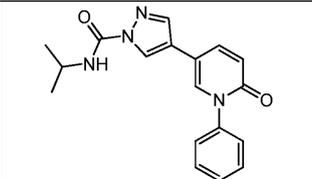
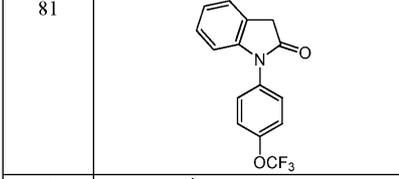
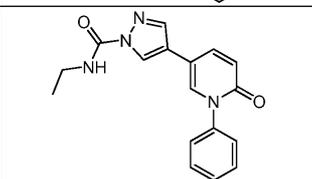
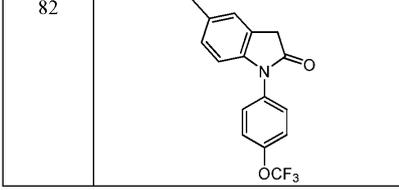
14		21	
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	

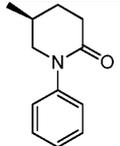
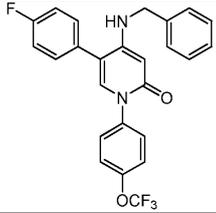
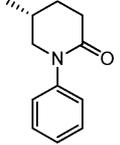
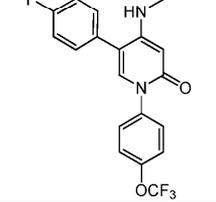
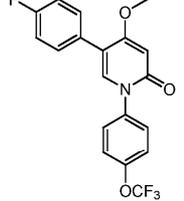
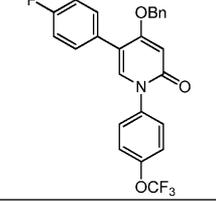
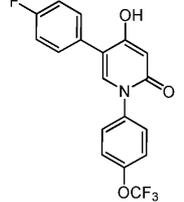
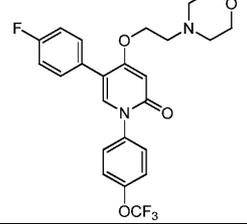
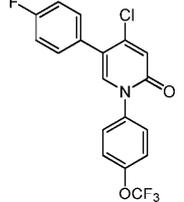
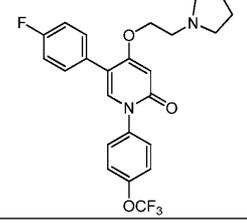
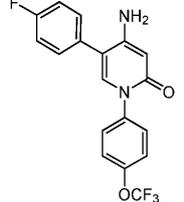
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

39	 <chem>Cc1ncn1C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3</chem>
40	 <chem>Fc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
41	 <chem>Cc1ncn1C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
42	 <chem>Fc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
43	 <chem>Cc1ncn1C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
44	 <chem>Cc1ncn1C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
45	 <chem>Fc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
46	 <chem>Fc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
47	 <chem>Cc1ncn1C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>
48	 <chem>Cc1ncn1C2=CC(=CC=C2)C(=O)N3=CC=C(C(F)(F)F)N3S3</chem>

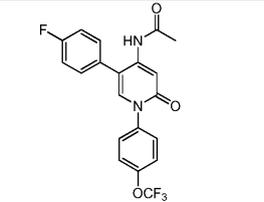
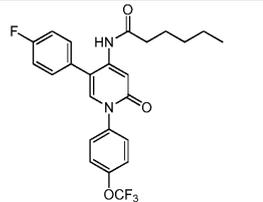
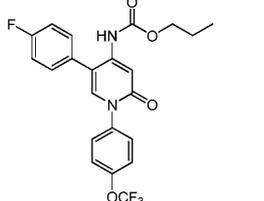
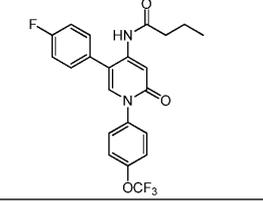
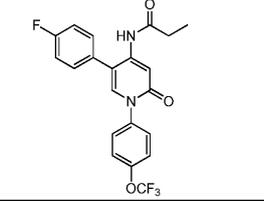
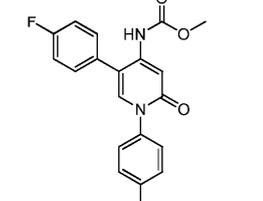
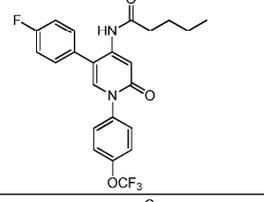
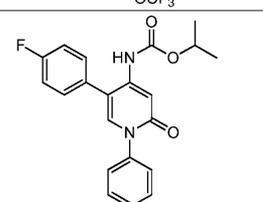
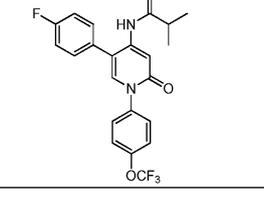
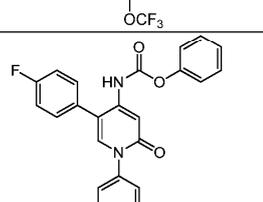
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

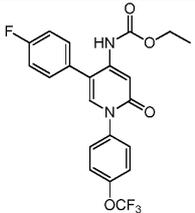
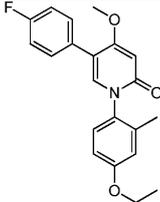
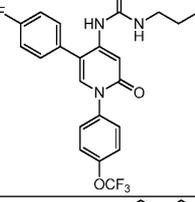
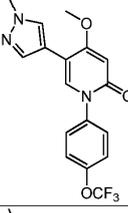
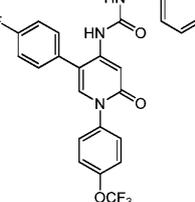
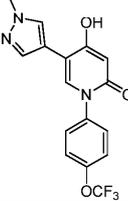
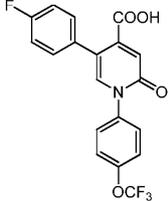
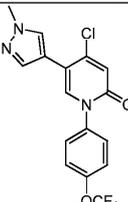
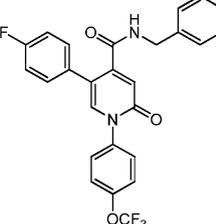
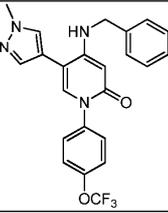
59		65	
60		66	
61		67	
62		68	
63		69	
64		70	

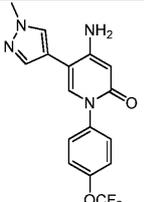
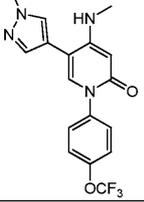
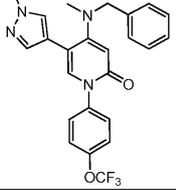
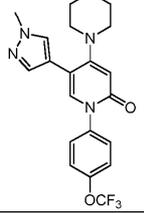
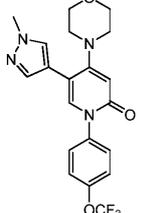
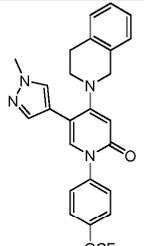
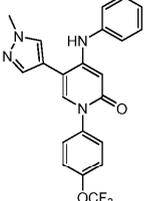
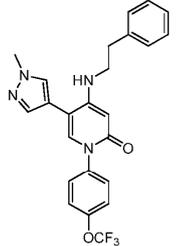
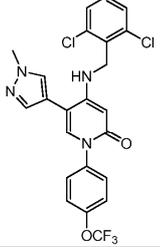
71		77	
72		78	
73		79	
74		80	
75		81	
76		82	

83		89	
84		90	
85		91	
86		92	
87		93	
88			

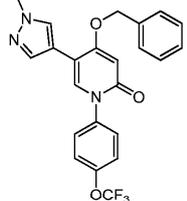
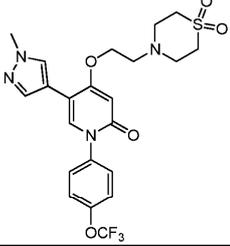
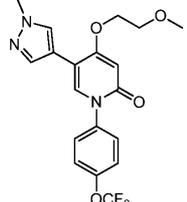
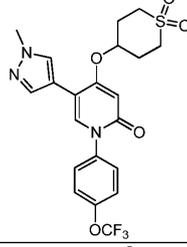
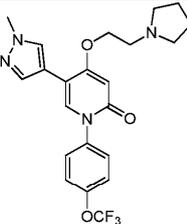
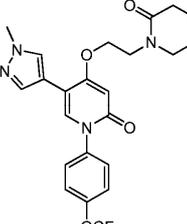
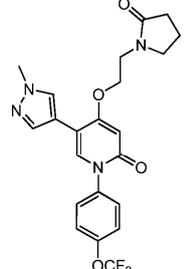
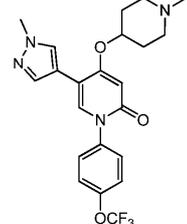
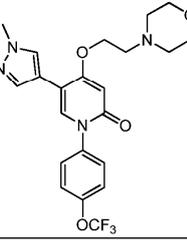
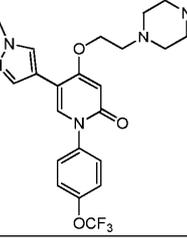
94	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)N1CCNCC1)cc1Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42</chem>
95	 <chem>COc1ccc(NC1CCNCC1)cc1Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42</chem>
96	 <chem>COCCOc1c(=O)n(c2ccc(F)cc2)c3ccc(OC(F)(F)F)cc31</chem>
97	 <chem>C1CCN1CCOc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42</chem>
98	 <chem>COc1ccc(N2CCN(C)CC2)cc1Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42</chem>
99	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)N1CCNCC1)cc1Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42</chem>
100	 <chem>COc1ccc(NC1CCNCC1)cc1Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42</chem>
101	 <chem>COc1ccc(N2CCN(C)CC2)cc1Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42</chem>
102	 <chem>c1ccc(Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42)cc1</chem>
103	 <chem>COc1ccc(Oc2c(=O)n(c3ccc(F)cc3)c4ccc(OC(F)(F)F)cc42)cc1</chem>

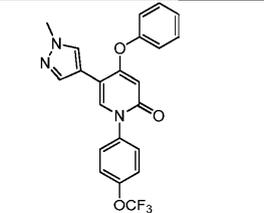
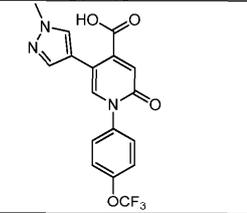
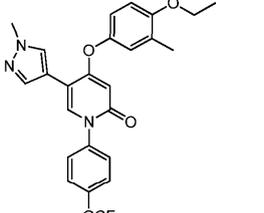
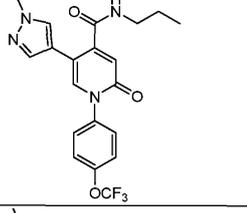
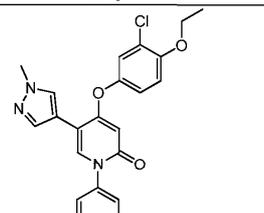
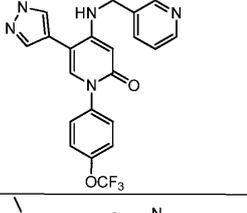
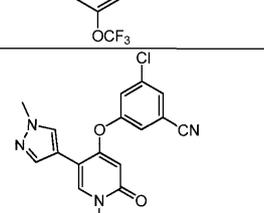
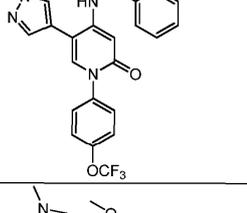
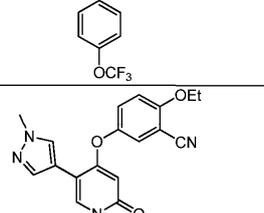
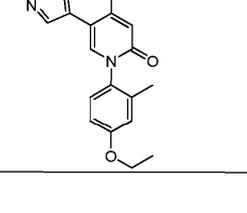
104		109	
105		110	
106		111	
107		112	
108		113	

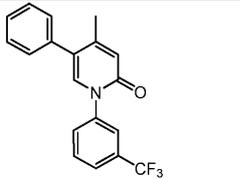
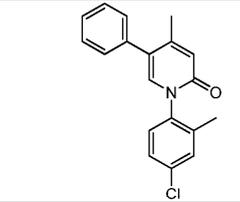
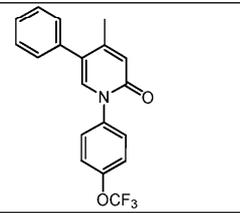
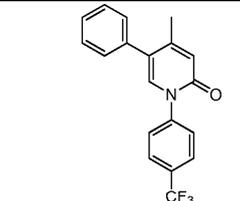
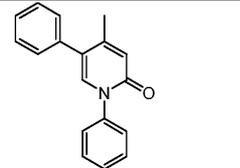
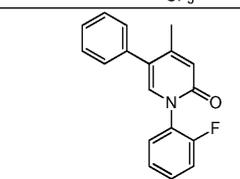
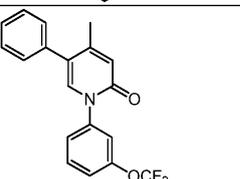
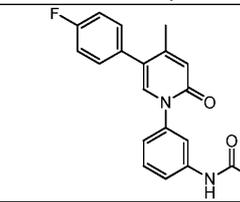
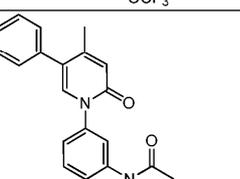
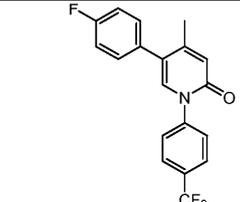
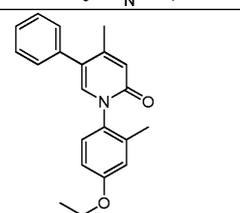
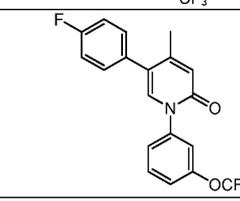
114		119	
115		120	
116		121	
117		122	
118		123	

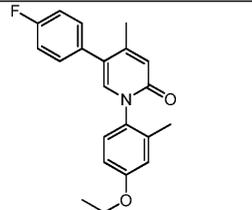
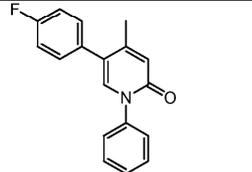
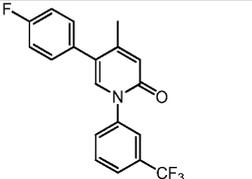
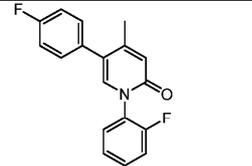
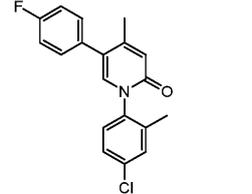
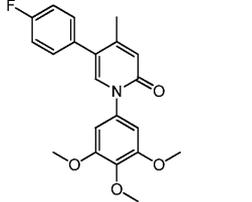
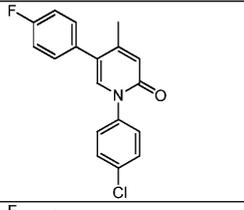
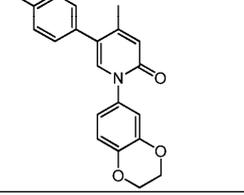
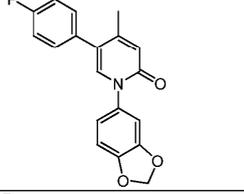
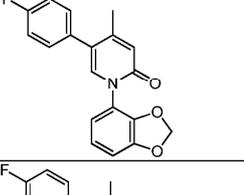
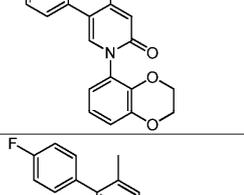
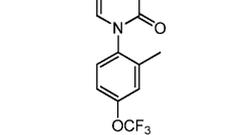
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	

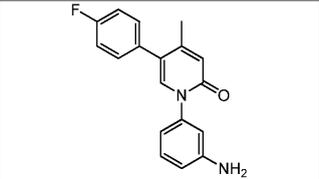
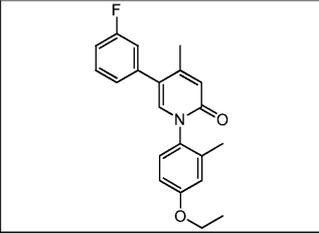
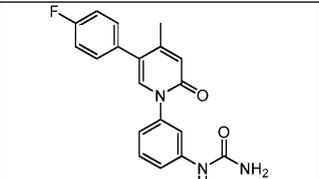
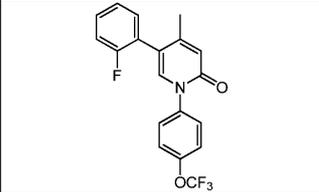
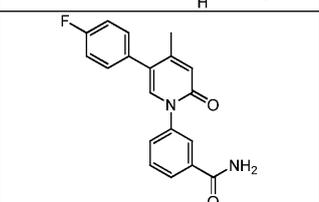
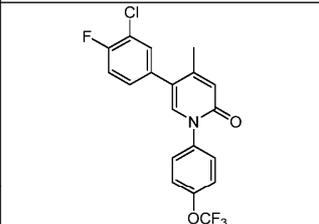
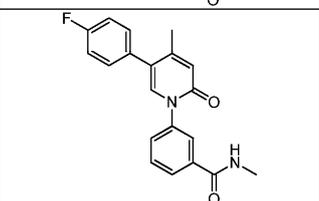
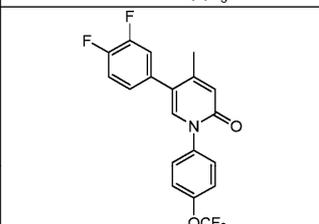
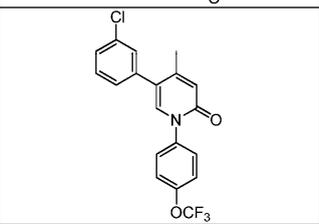
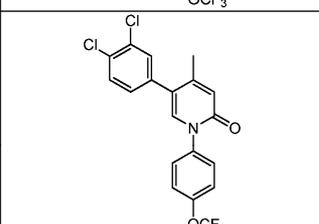
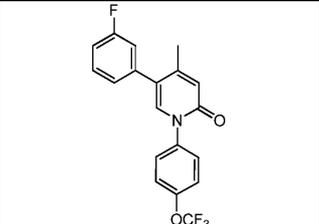
133	<chem>CN1C=NC=C1c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)NC4=CC=C(F)C=C4F</chem>
134	<chem>CN1C=NC=C1c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)NC4=CC=C(OC)C=C4</chem>
135	<chem>CN1C=NC=C1c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)NC4=CC=C(OC)C=C4</chem>
136	<chem>CCNC1=CC=C(C=C1)c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CN=CN4</chem>
137	<chem>CCNC1=CC=C(C=C1)c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CN=CN4</chem>
138	<chem>CNC1=CC=C(C=C1)c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CN=CN4</chem>
139	<chem>CC(C)NC1=CC=C(C=C1)c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CN=CN4</chem>
140	<chem>CNC1=CC=C(C=C1)c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CN=CN4</chem>
141	<chem>CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CN=CN4</chem>
142	<chem>CNC1=CC=C(C=C1)c2cc(=O)n(c2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CN=CN4</chem>

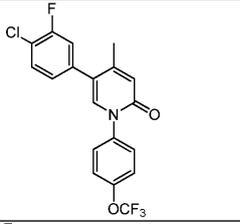
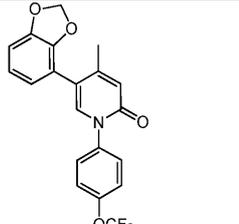
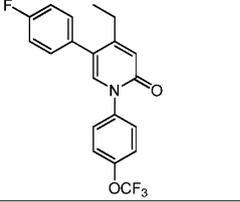
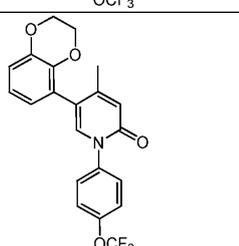
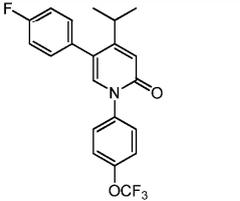
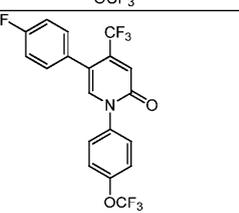
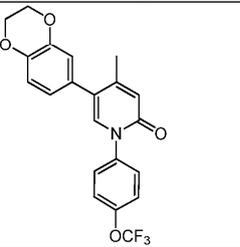
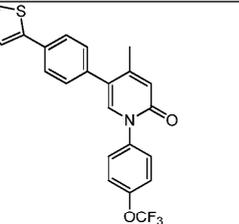
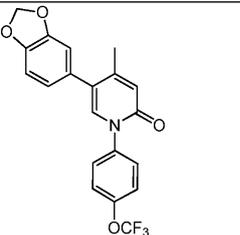
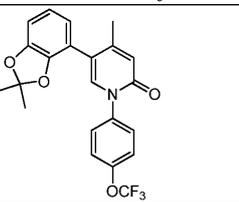
143		148	
144		149	
145		150	
146		151	
147		152	

153		158	
154		159	
155		160	
156		161	
157		162	

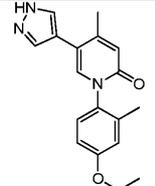
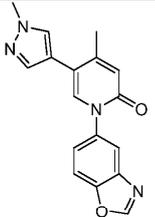
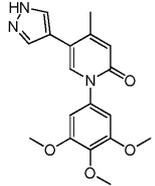
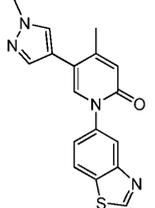
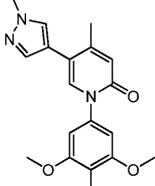
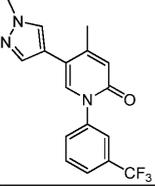
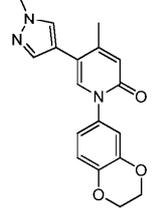
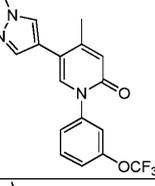
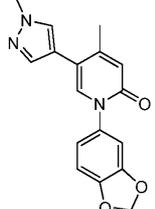
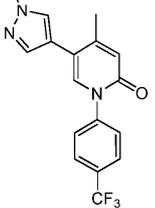
163		169	
164		170	
165		171	
166		172	
167		173	
168		174	

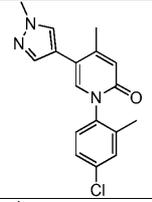
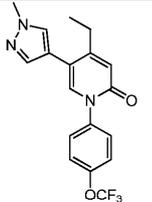
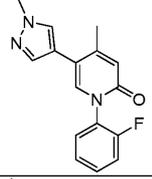
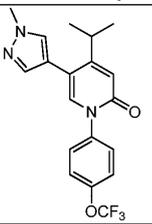
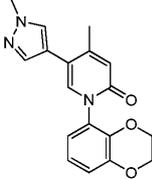
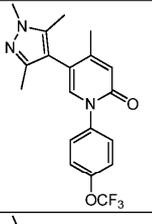
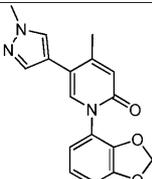
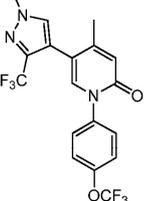
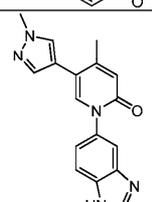
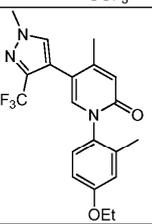
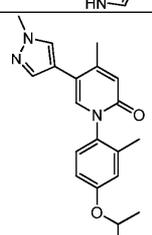
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

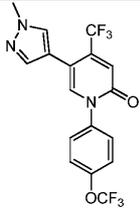
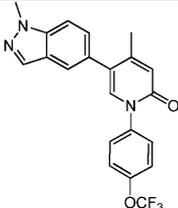
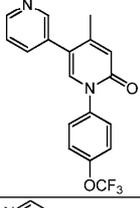
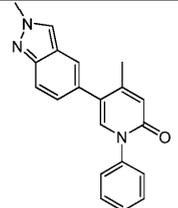
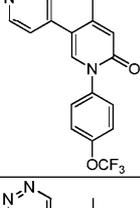
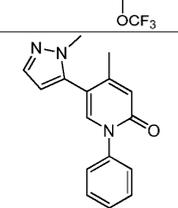
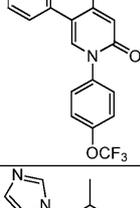
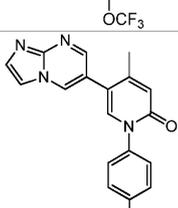
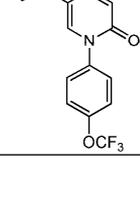
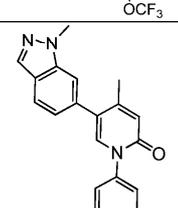
187		193	
188		194	
189		195	
190		196	
191		197	
192			

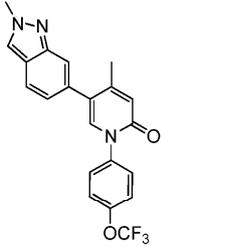
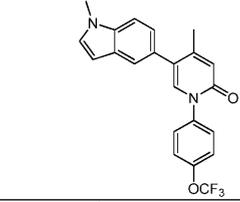
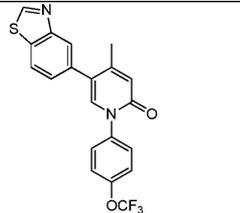
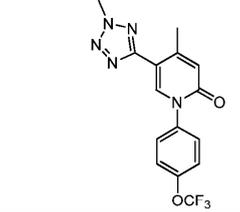
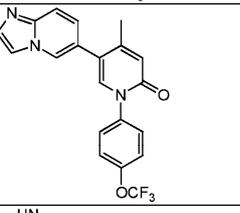
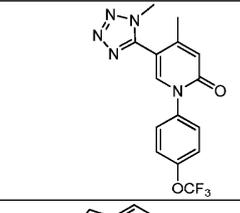
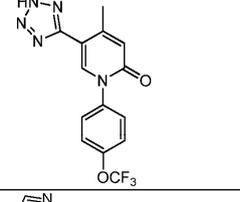
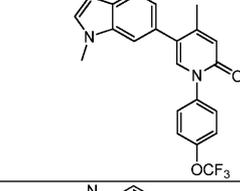
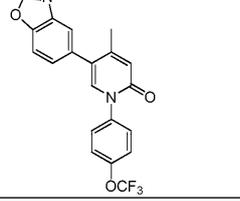
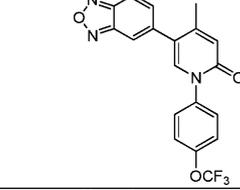
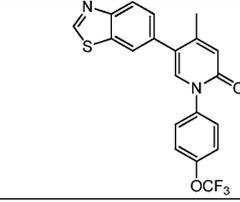
198		203	
199		204	
200		205	
201		206	
202		207	

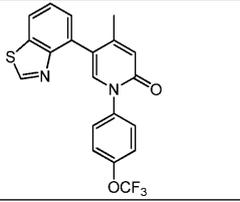
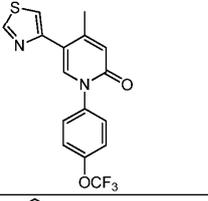
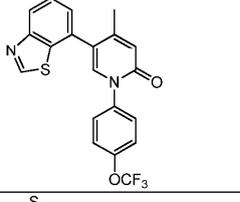
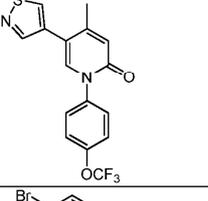
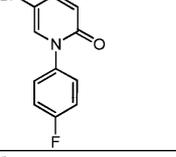
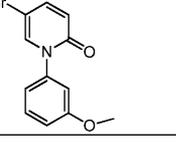
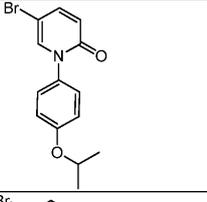
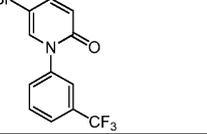
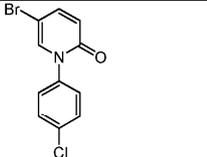
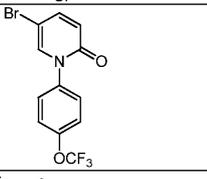
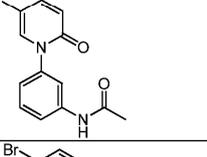
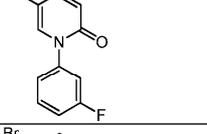
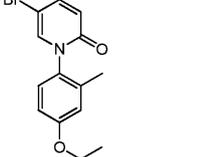
208	 <chem>Cc1cc(OC(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)(F)F)n1C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
209	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(=O)N3OC4=CC=CC=C4N3C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6C6=O)n1</chem>
210	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(=O)N3C(C)OC4=CC=CC=C4N3C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6C6=O)n1</chem>
211	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(=O)N3C(C)(C)OC4=CC=CC=C4N3C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6C6=O)n1</chem>
212	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)(F)F)n1C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
213	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)F)n1C3=CC=C(C=C3)F</chem>
214	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)F)n1C3=CC=C(C=C3)F</chem>
215	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)F)n1C3=CC=C(C=C3)F</chem>
216	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)F)n1C3=CC=C(C=C3)F</chem>
217	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(=O)N)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)NC(=O)C</chem>
218	 <chem>Cc1cc(OC(F)(F)F)c(C2=CC=C(C=C2)OC(F)(F)F)n1C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>

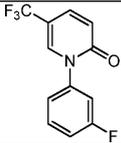
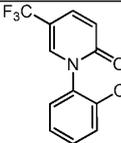
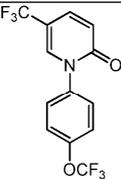
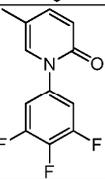
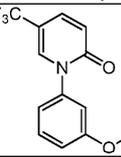
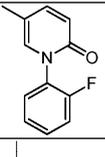
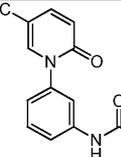
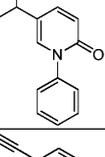
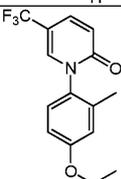
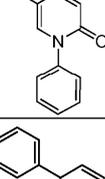
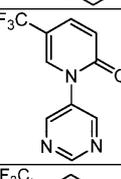
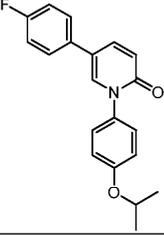
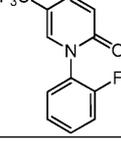
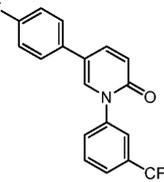
219		224	
220		225	
221		226	
222		227	
223		228	

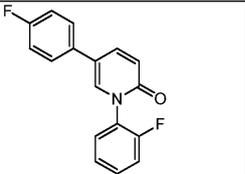
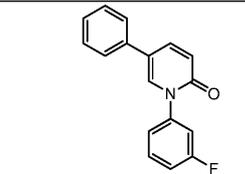
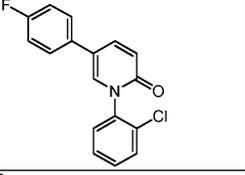
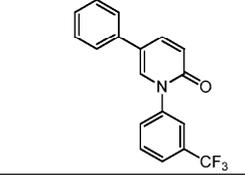
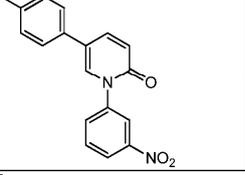
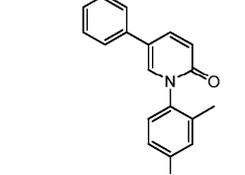
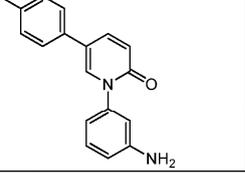
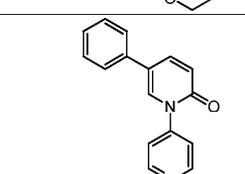
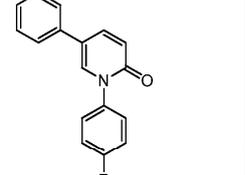
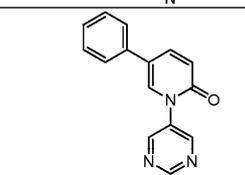
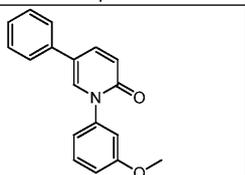
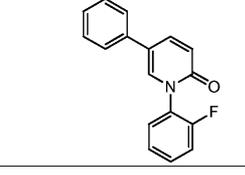
229		235	
230		236	
231		237	
232		238	
233		239	
234			

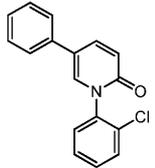
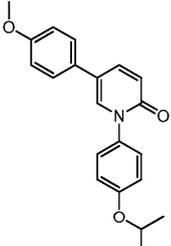
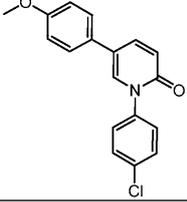
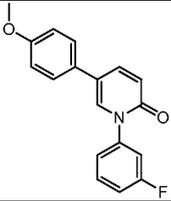
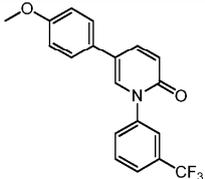
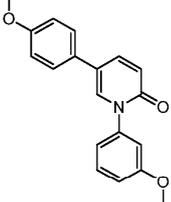
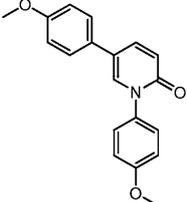
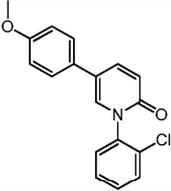
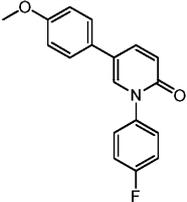
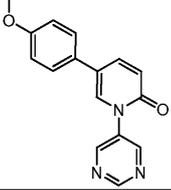
240		245	
241		246	
242		247	
243		248	
244		249	

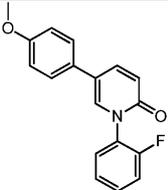
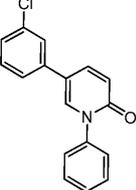
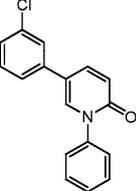
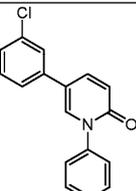
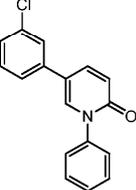
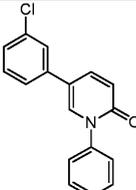
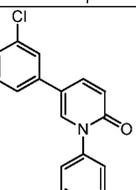
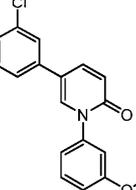
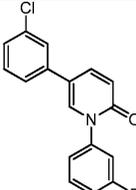
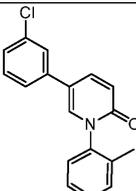
250		255	
251		256	
252		257	
253		258	
254		259	
		260	

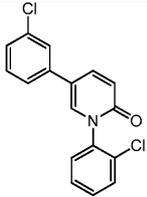
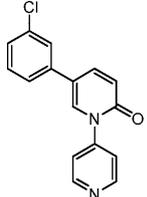
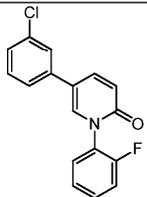
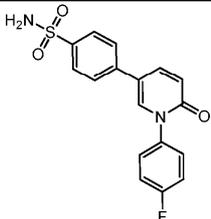
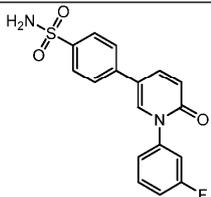
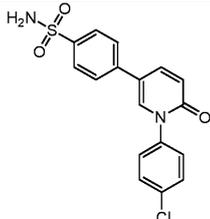
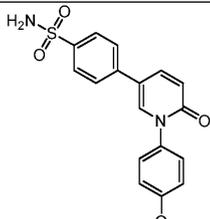
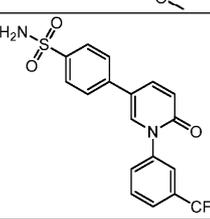
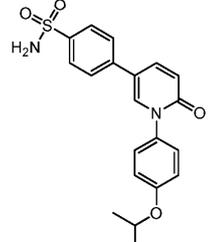
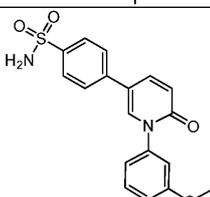
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	

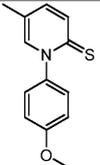
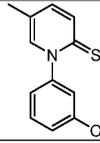
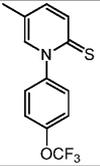
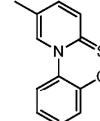
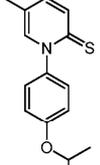
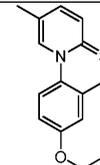
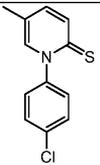
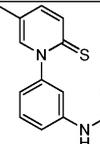
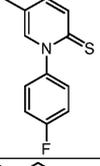
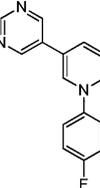
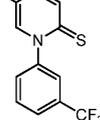
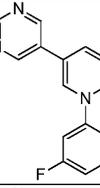
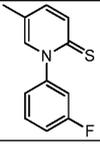
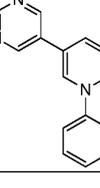
274		281	
275		282	
276		283	
277		285	
278		287	
279		288	
280		289	

290		296	
291		297	
292		298	
293		299	
294		300	
295		301	

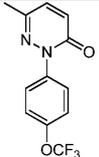
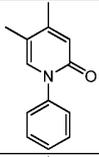
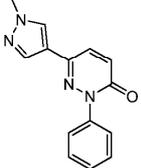
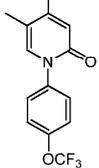
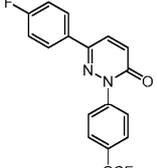
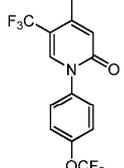
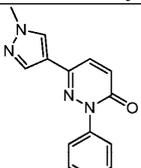
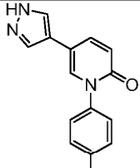
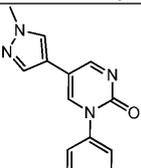
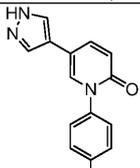
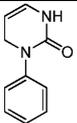
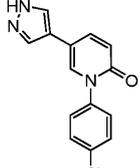
302		307	
303		308	
304		309	
305		310	
306		311	

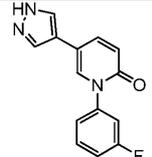
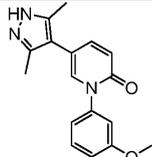
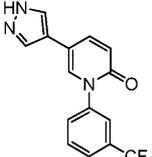
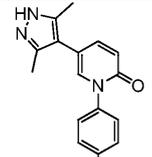
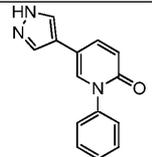
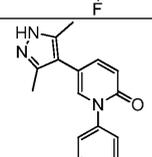
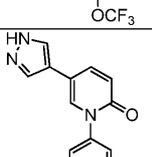
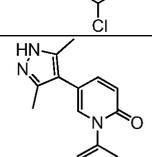
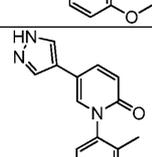
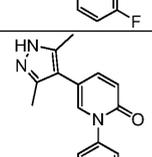
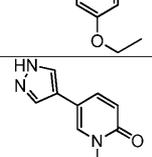
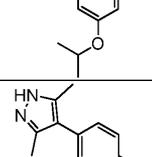
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	

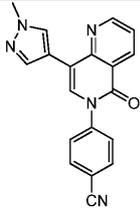
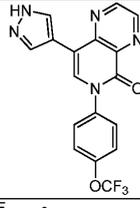
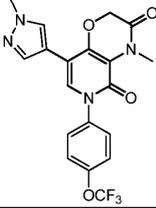
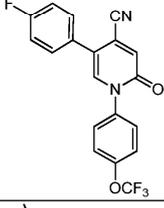
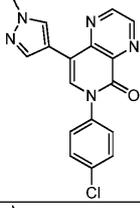
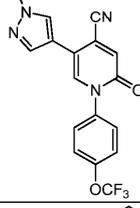
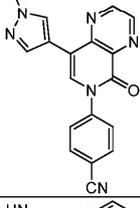
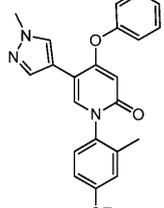
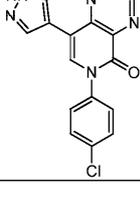
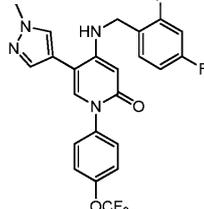
332		339	
333		341	
334		342	
335		343	
336		344	
337		345	
338		346	

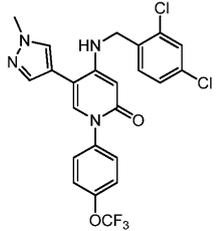
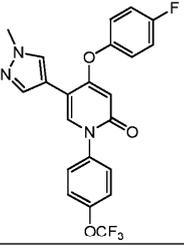
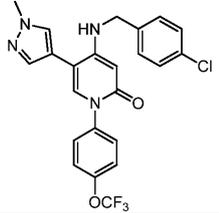
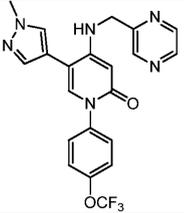
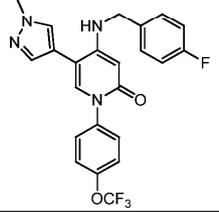
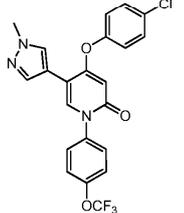
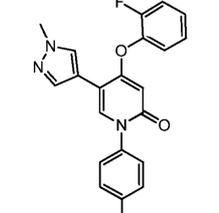
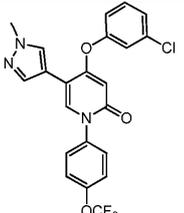
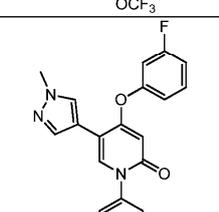
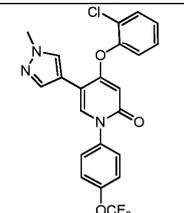
347	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>	353	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>
348	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>	354	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>
349	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>	355	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>
350	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>	356	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>
351	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>	357	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>
352	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>	358	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>
		359	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC(F)(F)F</chem>

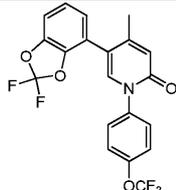
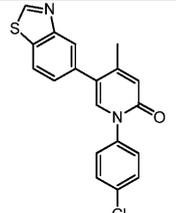
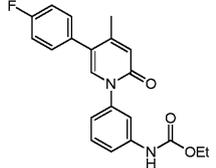
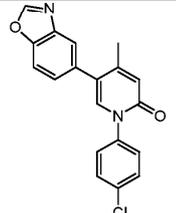
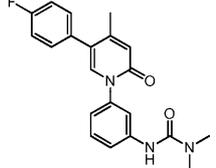
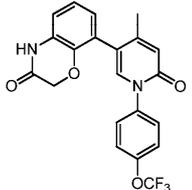
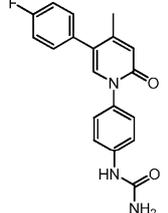
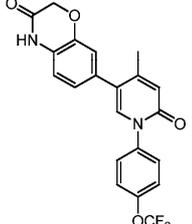
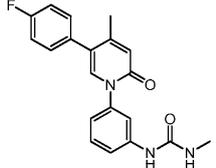
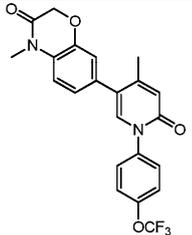
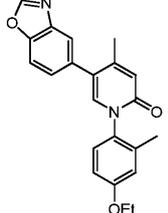
360		366	
361		367	
362		368	
363		369	
364		370	
365		371	

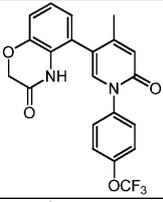
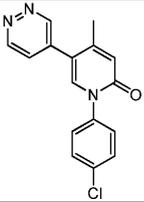
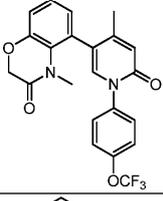
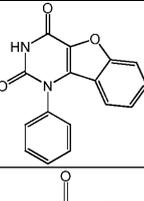
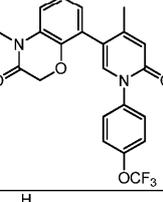
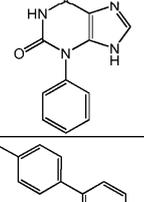
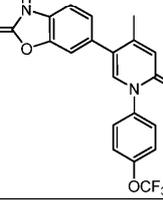
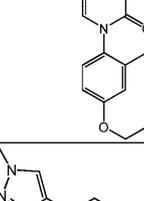
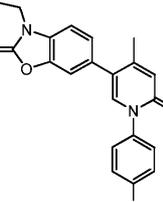
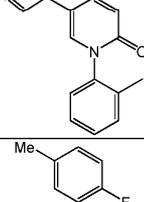
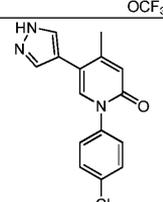
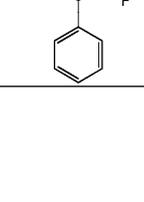
372		378	
373		379	
374		380	
375		381	
376		382	
377		383	

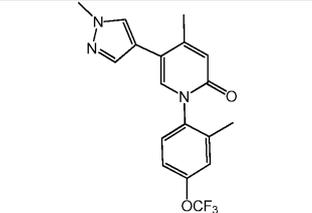
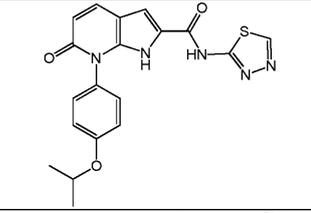
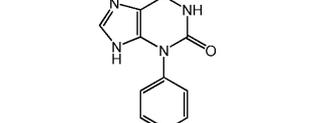
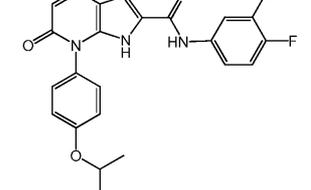
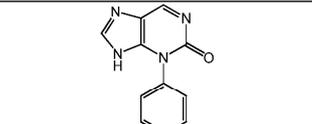
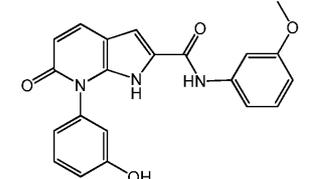
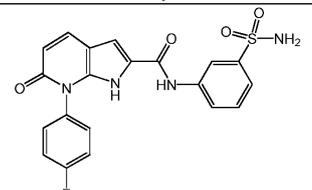
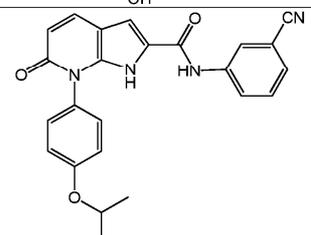
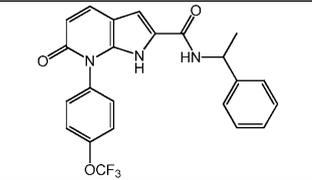
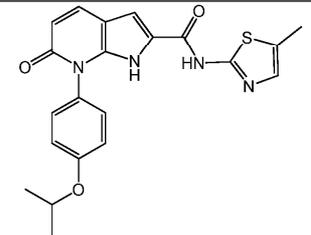
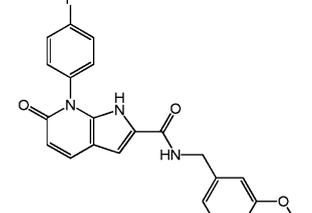
384		390	
385		391	
386		392	
387		393	
388		394	
389			

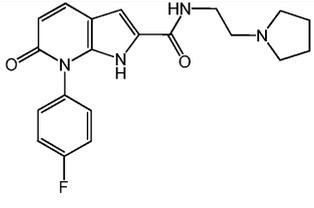
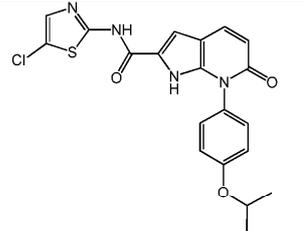
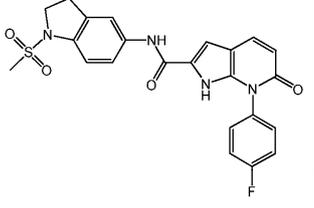
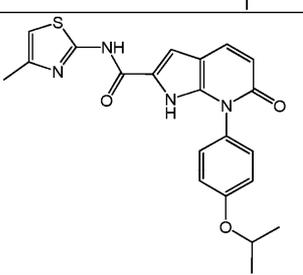
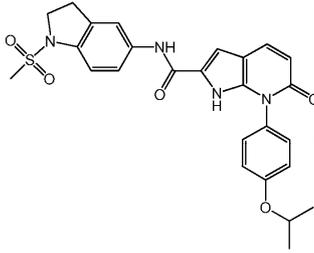
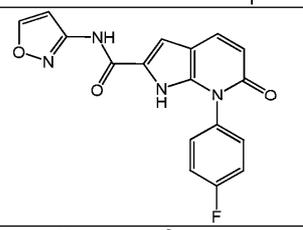
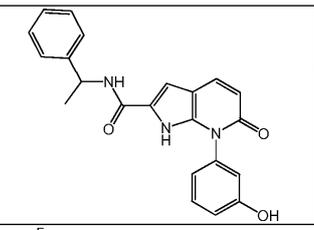
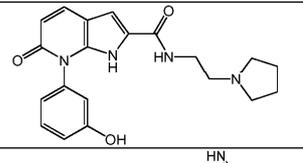
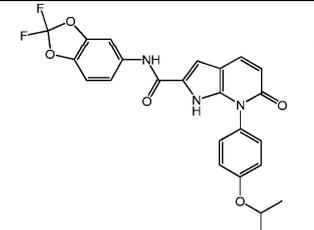
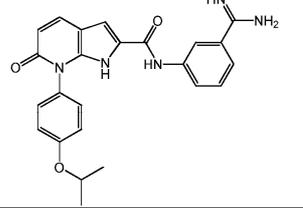
395		400	
396		401	
397		402	
398		403	
399		404	

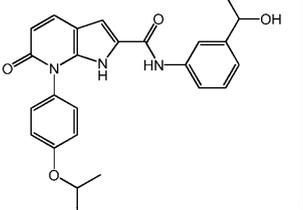
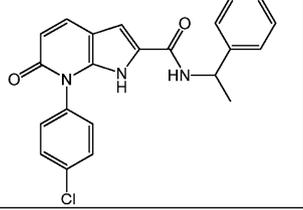
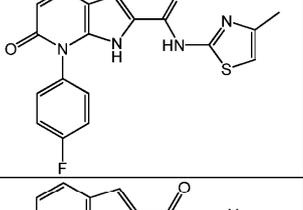
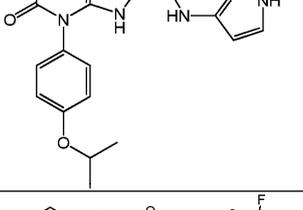
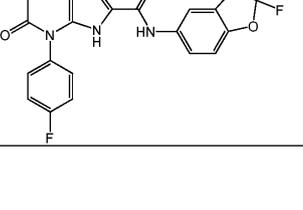
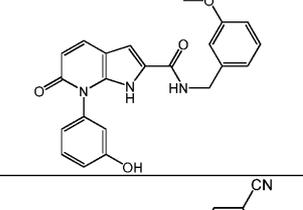
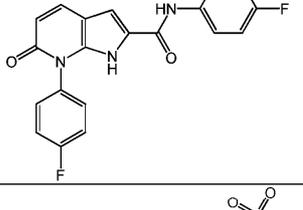
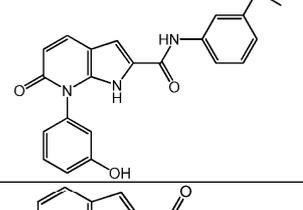
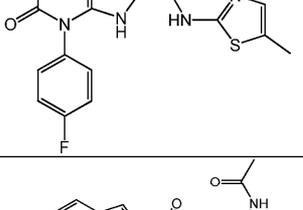
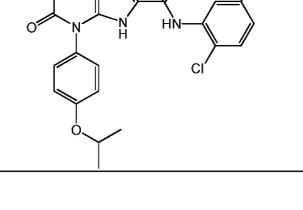
405		410	
406		411	
407		412	
408		413	
409		414	

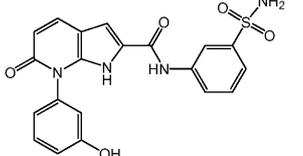
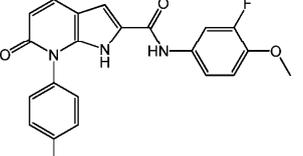
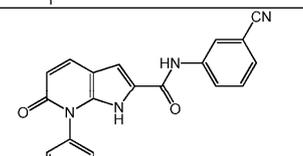
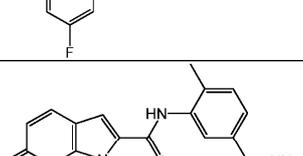
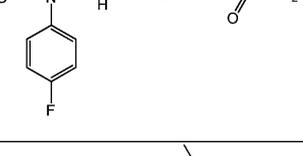
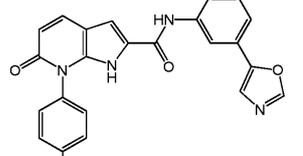
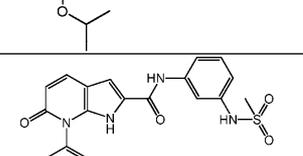
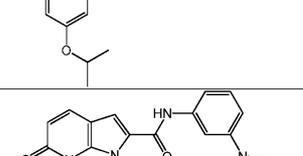
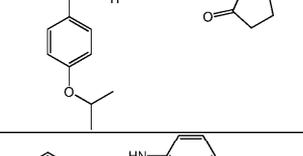
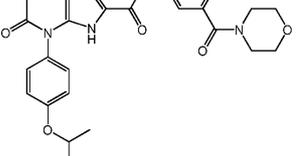
415		421	
416		422	
417		423	
418		424	
419		425	
420			

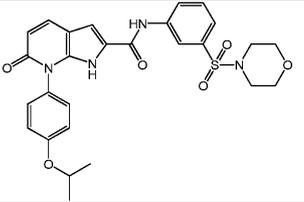
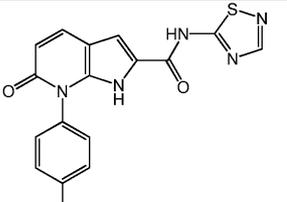
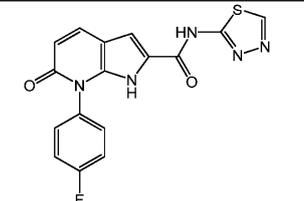
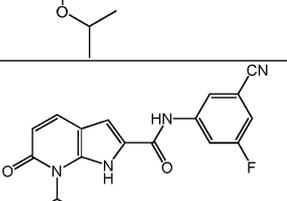
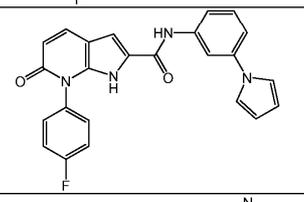
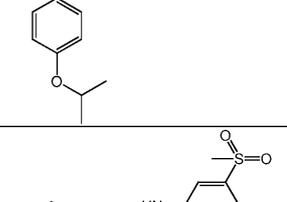
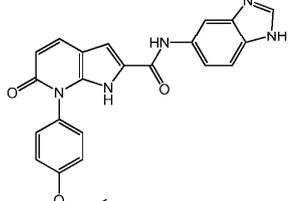
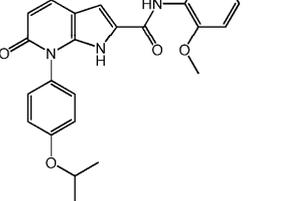
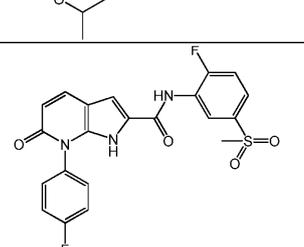
426		432	
427		433	
428		434	
429		438	
430		439	
431		440	

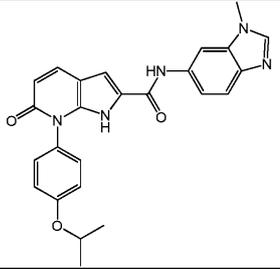
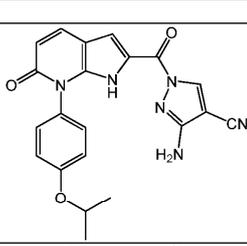
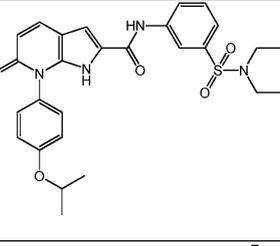
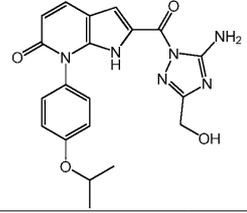
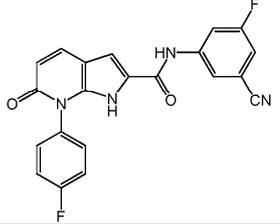
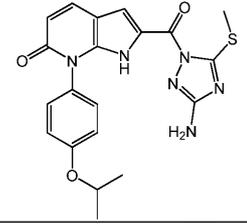
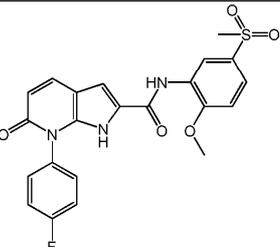
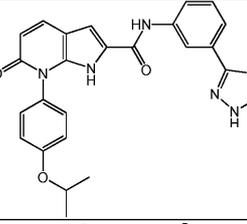
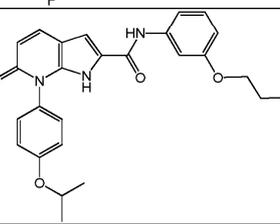
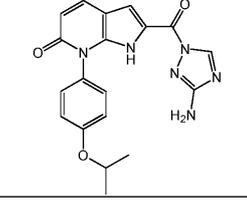
442		451	
446		452	
447		453	
448		454	
449		455	
450			

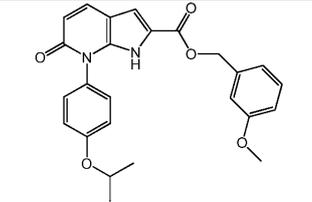
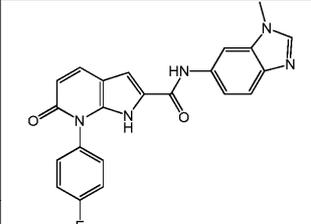
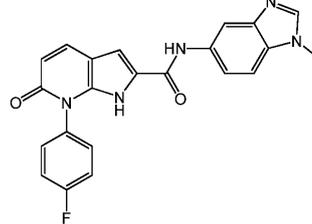
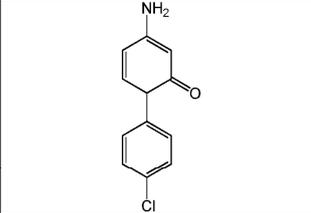
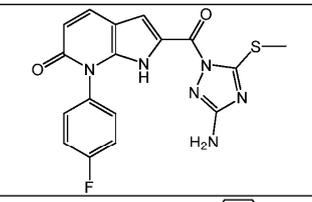
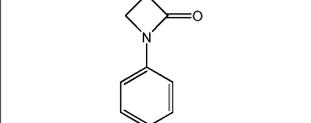
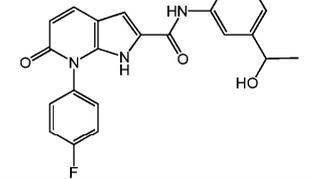
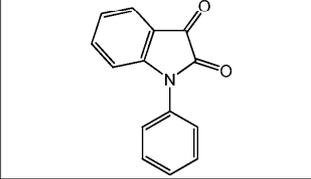
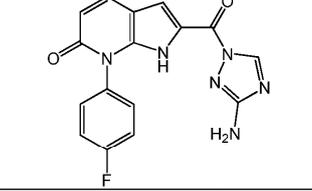
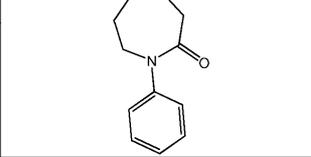
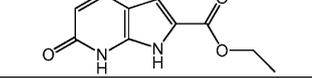
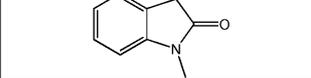
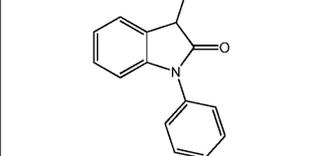
456		461	
457		462	
458		463	
459		464	
460		465	

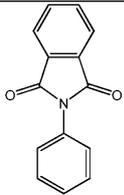
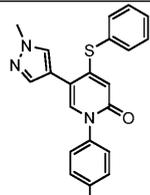
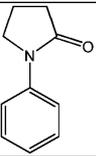
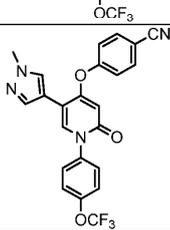
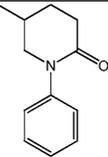
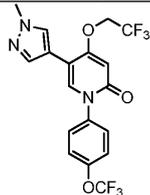
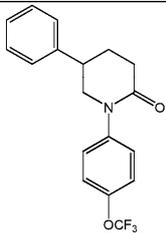
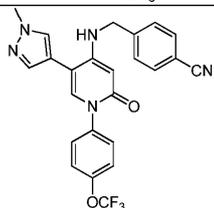
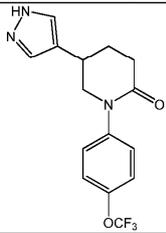
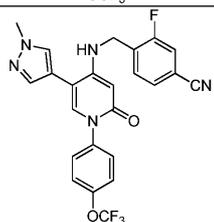
466	
467	
468	
469	
470	
471	
472	
473	
474	
475	

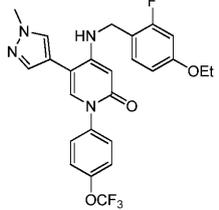
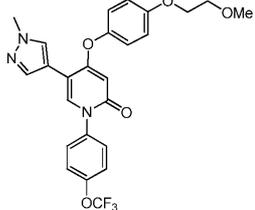
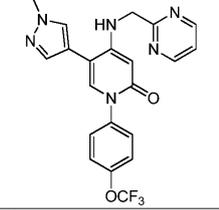
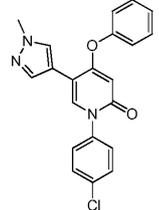
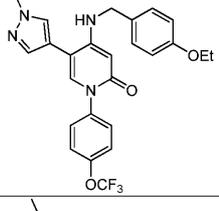
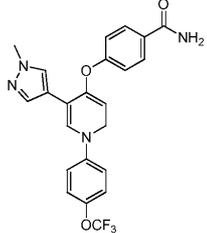
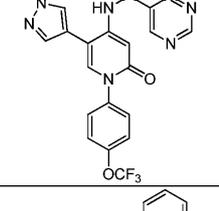
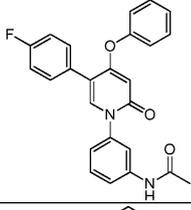
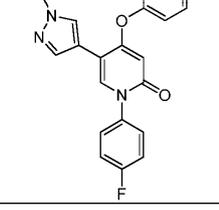
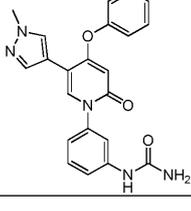
476	
477	
478	
479	
480	
481	
482	
483	
484	
485	

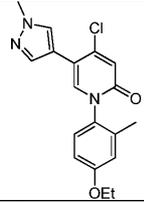
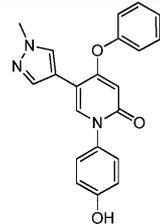
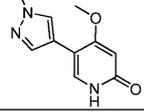
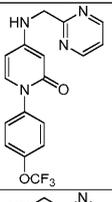
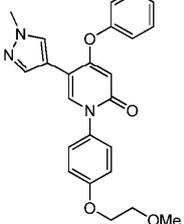
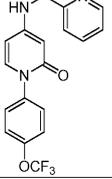
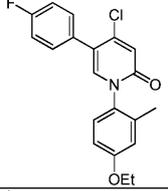
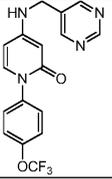
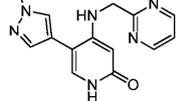
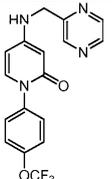
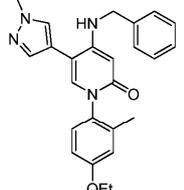
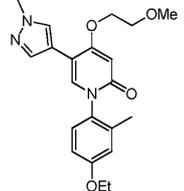
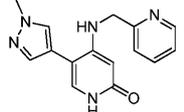
486		491	
487		492	
488		493	
489		494	
490			

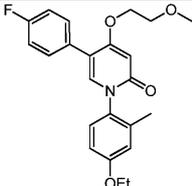
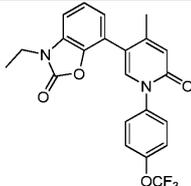
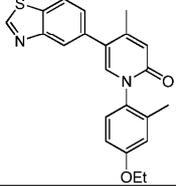
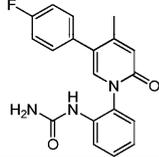
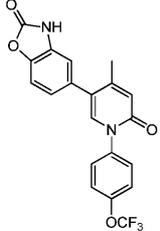
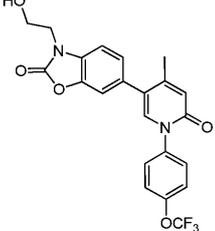
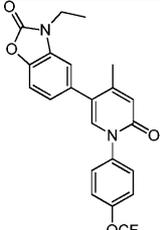
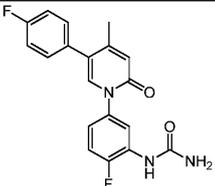
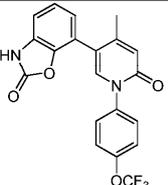
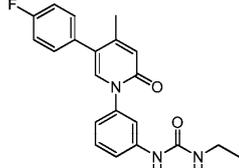
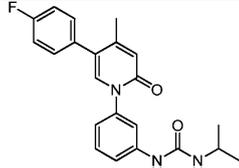
495		500	
496		501	
497		502	
498		503	
499		504	

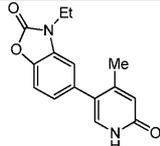
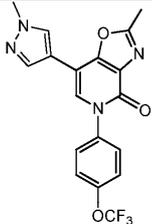
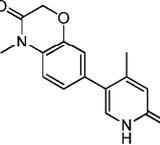
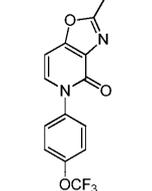
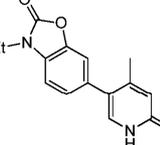
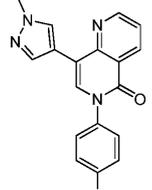
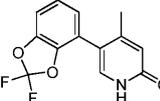
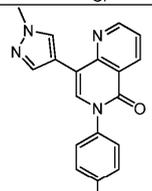
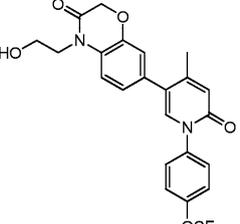
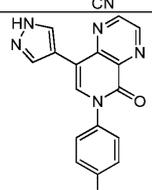
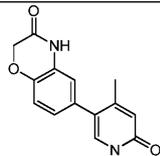
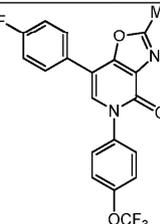
505		511	
506		512	
507		513	
508		514	
509		515	
510		516	
		517	

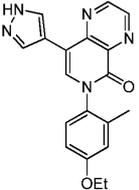
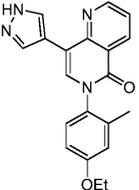
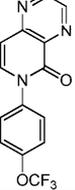
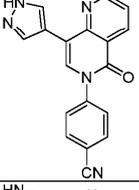
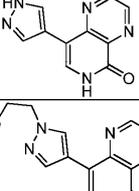
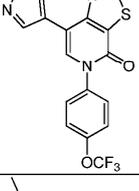
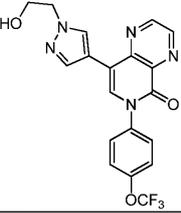
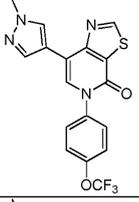
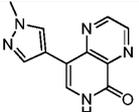
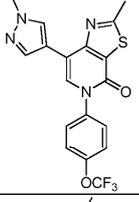
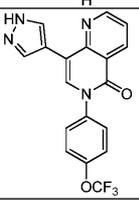
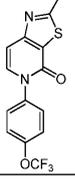
518		523	
519		524	
520	 <p data-bbox="496 696 703 748">(рацемическая форма Соединений 83/84)</p>	525	
521		526	
522		527	

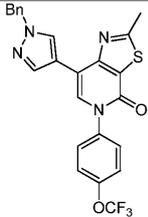
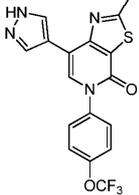
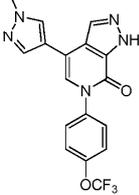
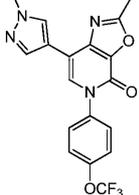
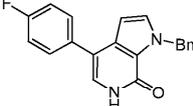
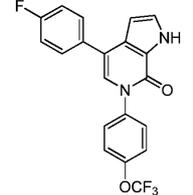
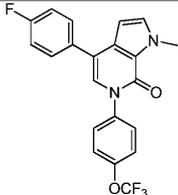
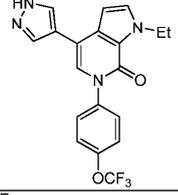
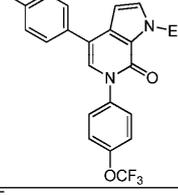
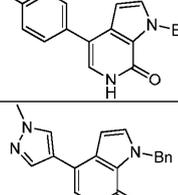
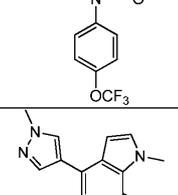
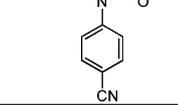
528		533	
529		534	
530		535	
531		536	
532		537	

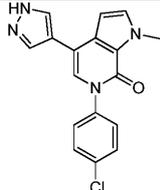
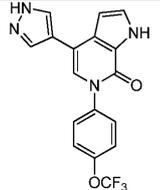
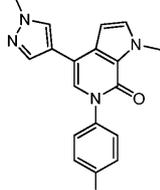
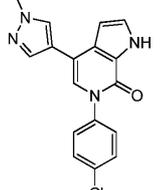
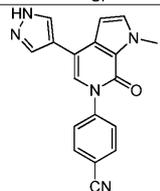
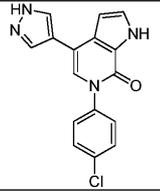
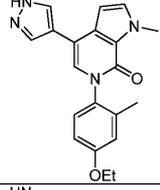
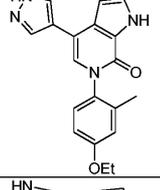
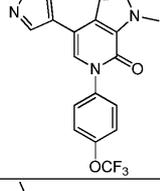
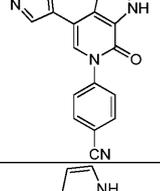
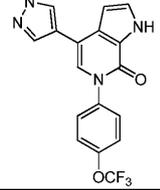
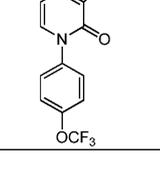
538		545	
539		546	
540		547	
541		548	
542		549	
543		550	
544			

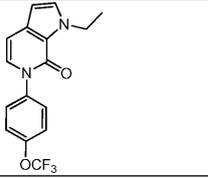
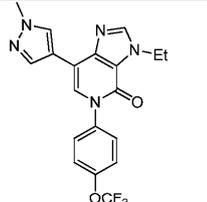
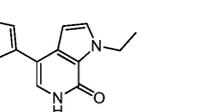
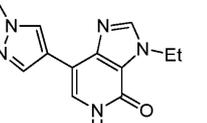
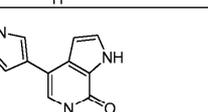
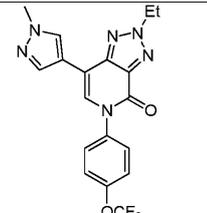
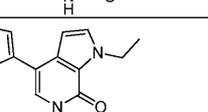
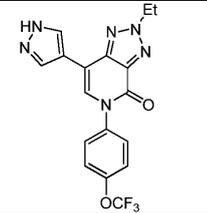
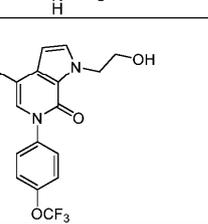
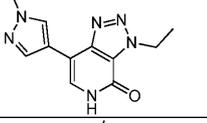
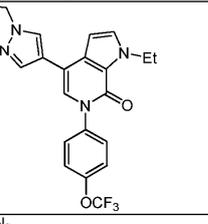
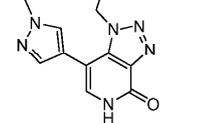
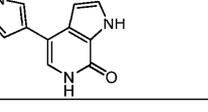
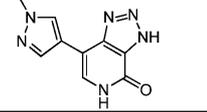
551		556	
552		557	
553		558	
554		559	
555		560	
		561	

562		569	
563		570	
564		571	
565		572	
566		573	
567			
568			

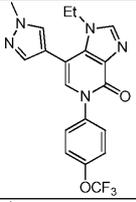
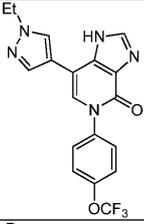
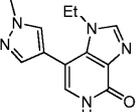
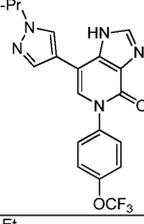
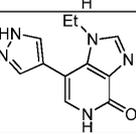
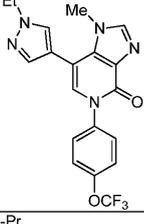
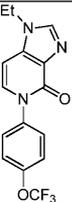
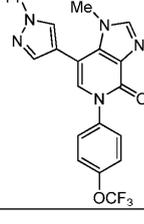
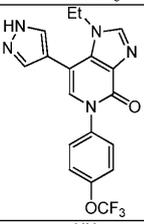
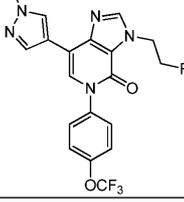
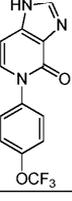
574		580	
575		581	
576		582	
577		583	
578		584	
579		585	

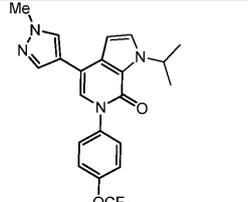
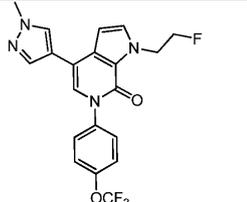
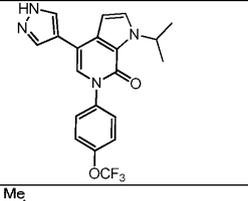
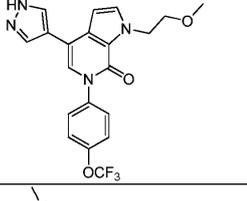
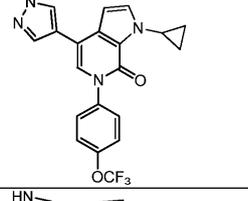
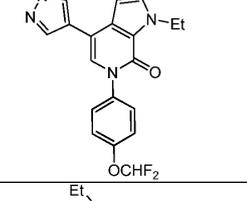
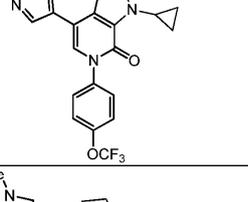
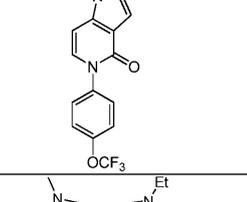
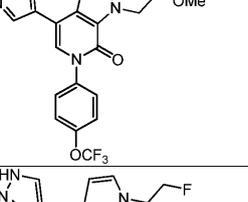
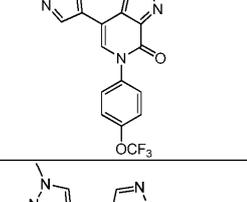
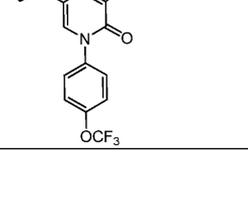
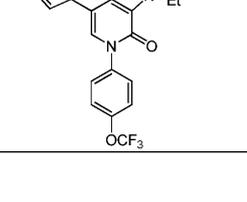
586	
587	
588	
589	
590	
591	
592	
593	
594	
595	
596	
597	

598		604	
599		605	
600		606	
601		607	
602		608	
603		609	

610		617	
611		618	
612		619	
613		620	
614		621	
615		622	
616		623	

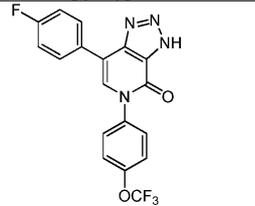
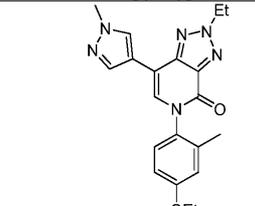
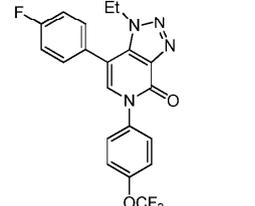
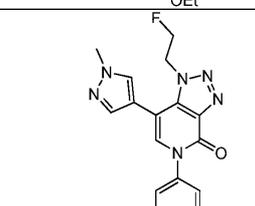
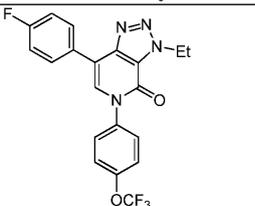
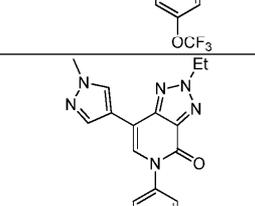
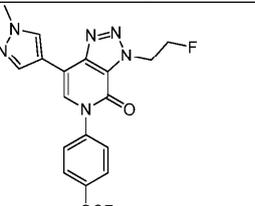
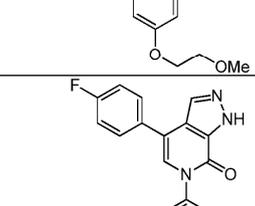
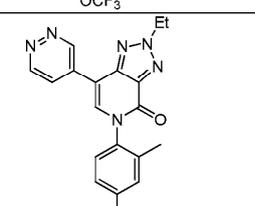
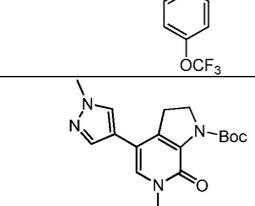
624	 <chem>CC1=CN2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CN=CN=C4</chem>
625	 <chem>CC1=CN2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CN=CN=C4</chem>
626	 <chem>CC1=CN2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CC=C(C=C4)F</chem>
627	 <chem>Cc1c(C2=CN=CN=C2)c(=O)n(c1)C3=CC=C(Cl)C=C3</chem>
628	 <chem>Cc1c(C2=CN=CN=C2)c(=O)n(c1)NC(=O)N</chem>
629	 <chem>Cc1c(C2=CN=CN=C2)c(=O)n(c1)Oc3cc(C)cc(C)c3</chem>
630	 <chem>CC1=NN=C2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CN=CN=C4</chem>
631	 <chem>CN1=NN=C2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CN=CN=C4</chem>
632	 <chem>CN1=NN=C2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CN=CN=C4</chem>
633	 <chem>CC1=NN=C2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CN=CN=C4</chem>
634	 <chem>CC1=NN=C2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CC=C(C=C4)N</chem>
635	 <chem>CN1=NN=C2C=CN=C2N1C(=O)c3ccc(OC(F)(F)F)cc3C4=CN=CN=C4</chem>

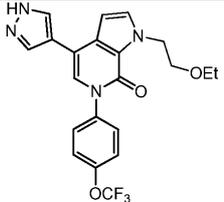
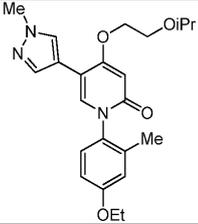
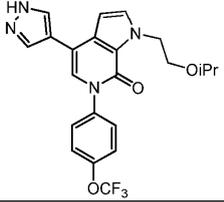
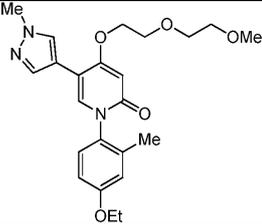
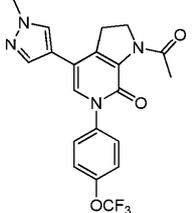
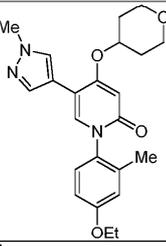
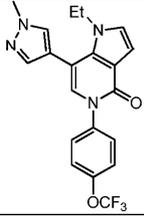
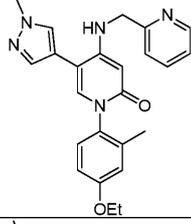
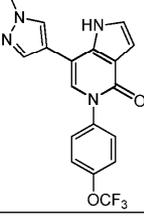
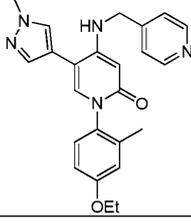
636		642	
637		643	
638		644	
639		645	
640		646	
641			

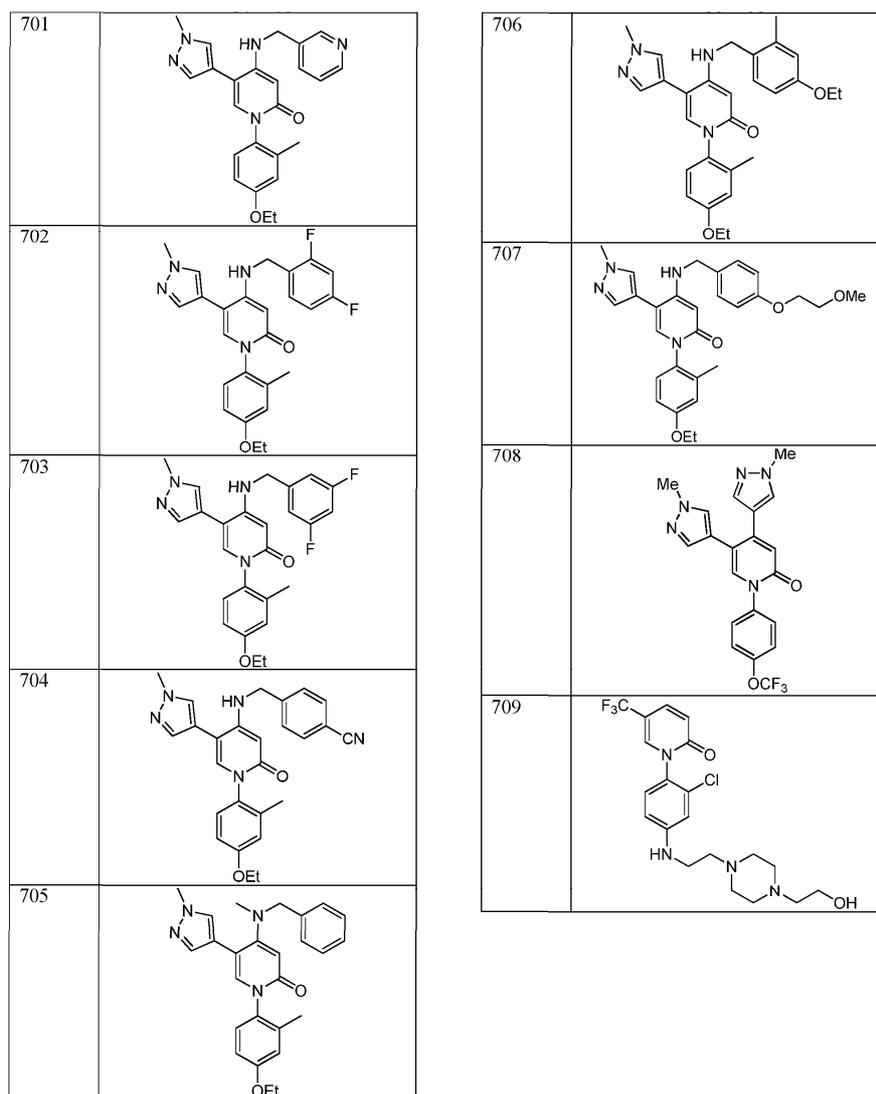
647		653	
648		654	
649		655	
650		656	
651		657	
652		658	

659		665	
660		666	
661		667	
662		668	
663		669	
664		670	

671	 <chem>CC1=CN(C)C=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(C)N4C5=CC=CN(C)C5</chem>
672	 <chem>C1=CN(C)C=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(=N)C4</chem>
673	 <chem>CN1C=NC=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(C)N4</chem>
674	 <chem>CN1C=NC=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(C)N(C)C4</chem>
675	 <chem>CN1C=NC=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(=N)C4</chem>
676	 <chem>CN1C=NC=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(C)N4</chem>
677	 <chem>CN1C=NC=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(C)N4</chem>
678	 <chem>C1=CN(C)C=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(=N)C4</chem>
679	 <chem>CN1C=NC=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(C)N4</chem>
680	 <chem>CC1=CN(C)C=C1C2=CC(=CC=C2)OC(F)(F)F3=C4C=NC(C)N4</chem>

681		686	
682		687	
683		688	
684		689	
685		690	

691		696	
692		697	
693		698	
694		699	
695		700	



Введение и фармацевтические композиции.

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие (а) безопасное и терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (включая энантимеры, диастереоизомеры, таутомеры, полиморфы и сольваты), или его фармацевтически приемлемые соли; и (b) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

Соединения вводят в их терапевтически эффективной дозировке, например дозировке, достаточной для обеспечения лечения болезненных состояний, описанных ранее. Несмотря на то что уровни дозировок для людей еще не оптимизированы для Соединений согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения, в общем, дневная доза для большинства из соединений, описанных в настоящем документе, составляет от примерно 0,25 до примерно 120 мг/кг массы тела или более, от примерно 0,5 или менее до примерно 70 мг/кг, от примерно 1,0 до примерно 50 мг/кг массы тела или от примерно 1,5 до примерно 10 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения субъекту весом 70 кг диапазон дозировок будет составлять от примерно 17 до примерно 8000 мг/день, от примерно 35 или менее до примерно 7000 мг/день или более, от примерно 70 до примерно 6000 мг/день, от примерно 100 до примерно 5000 мг/день или от примерно 200 до примерно 3000 мг/день. Количество вводимого активного Соединения будет, естественно, зависеть от субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению, тяжести заболевания, способа и режима введения и решения лечащего врача.

Введение соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, может быть произведено любым приемлемым способом введения агентов аналогичного назначения, включая, но не ограничиваясь только ими, введение перорально, подкожно, внутривенно, интраназально, местно, трансдермально, внутривентриально, внутримышечно, внутривлагалищно, вагинально, ректально или внутриглазным образом. Пероральное и парентеральное введения являются обычными при лечении показаний, относящихся к предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения.

Соединения, подходящие для применения, описанного выше, могут быть приготовлены в фармацевтических композициях для применения для лечения указанных состояний. Используются стандарт-

ные фармацевтические методы приготовления составов, такие как те, которые раскрыты в источнике Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), полное содержание которого включено посредством ссылки.

В дополнение к выбранным соединениям, подходящим для применения, как описано выше, варианты реализации настоящего изобретения включают композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" при использовании в настоящем описании означает один или более совместимых твердых или жидких наполнителей-разбавителей или инкапсулирующих веществ, которые подходят для введения млекопитающему. Термин "совместимый" при использовании в настоящем описании означает, что компоненты композиции способны смешиваться с целевым соединением и любым другим таким образом, что не существует никакого взаимодействия, которое существенно снижало бы фармацевтическую эффективность композиции в обычных случаях применения. Фармацевтически приемлемые носители должны, конечно, иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы стать пригодными для введения предпочтительно животному, предпочтительно млекопитающему, подвергаемому лечению.

Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей или их компонентов, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло какао; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; эмульгаторы, такие как Твины; смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; окрашивающие агенты; ароматизирующие агенты; агенты для таблетирования, стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор и фосфатные буферные растворы.

Выбор фармацевтически приемлемого носителя для использования в сочетании с целевым соединением в основном определяется тем, как указанное соединение должно быть введено.

Композиции, описанные в настоящем документе, предпочтительно представлены в виде единичной лекарственной формы. При использовании в настоящем описании "единичная лекарственная форма" представляет собой композицию, содержащую количество соединения, которое подходит для введения субъекту-животному, предпочтительно субъекту-млекопитающему, в однократной дозе, в соответствии с хорошей медицинской практикой (good medical practice). Получение однократной или единичной лекарственной формы, однако, не означает, что указанную лекарственную форму вводят один раз в день или один раз на курс терапии. Такие лекарственные формы рассматриваются как предполагаемые к введению один, два, три или более раз в день и могут быть введены в виде инфузии в течение некоторого периода времени (например, от примерно 30 мин до примерно 2-6 ч) или введены в виде непрерывной инфузии и могут быть даны более одного раза в ходе курса терапии, хотя и однократное введение конкретно не исключено. Специалисту в данной области будет понятно, что указанный состав не включает конкретно полный курс терапии, и такие решения остаются на усмотрение специалистов в области лечения, а не в области приготовления составов.

Композиции, подходящие описанным выше образом, могут находиться в любой из множества подходящих форм для различных путей введения, например для перорального, назального, ректального, местного (включая трансдермальное), глазного, внутримозгового, внутричерепного, интратекального, внутриартериального, внутривенного, внутримышечного или других парентеральных путей введения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что композиции для перорального и назального введения включают композиции, которые вводят путем ингаляции, и они приготовлены с использованием доступных методик. В зависимости от конкретного желаемого пути введения могут быть использованы разнообразные фармацевтически приемлемые носители, хорошо известные в данной области техники. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя, например, твердые или жидкие наполнители, разбавители, гидротропные агенты, поверхностно-активные агенты и инкапсулирующие вещества. Могут быть включены необязательные фармацевтически активные вещества, которые, по существу, не мешают ингибирующей активности соединения. Количество носителя, используемое в сочетании с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на единичную дозу соединения. Методы и композиции для приготовления лекарственных форм, подходящих для применения в способах, описанных в настоящем документе, описаны в следующих источниках: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); и Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004), причем содержание всех из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

Могут быть использованы различные пероральные лекарственные формы, включая твердые формы, таблетки, капсулы, гранулы и объемные порошки. Таблетки могут представлять собой спрессованные измельченные порошки для таблеток, могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием, покрыты

сахаром, покрыты пленкой или могут быть спрессованы по несколько, могут содержать подходящие связующие, смазывающие агенты, разбавители, разрыхляющие агенты, окрашивающие агенты, ароматизирующие агенты, агенты, вызывающие текучесть, и агенты, способствующие плавлению. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул, содержащие подходящие растворители, консерванты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, агенты, способствующие плавлению, окрашивающие агенты и ароматизирующие агенты.

Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для приготовления единичных лекарственных форм для перорального введения, хорошо известны в данной области техники. Таблетки обычно содержат традиционные фармацевтически совместимые адьюванты, такие как инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и целлюлоза; связующие, такие как крахмал, желатин и сахароза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Для улучшения характеристик текучести порошковой смеси могут быть использованы вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния. Для обеспечения внешнего вида могут быть добавлены окрашивающие агенты, такие как красители для пищевых продуктов, лекарств и косметики (FD&C, англ.: food, drugs and cosmetic). Подсластители и ароматизирующие агенты, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые отдушки, являются ценными адьювантами для жевательных таблеток. Капсулы обычно содержат один или более твердых разбавителей, раскрытых выше. Выбор компонентов носителей зависит от второстепенных соображений, таких как вкус, стоимость и стабильность при хранении, которые не являются критическими, и может быть легко сделан специалистом в данной области техники.

Композиции для перорального введения также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии и т.п. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, хорошо известны в данной области техники. Типичные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Для суспензий типичные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, АВИЦЕЛ RC-591 (AVTCEL RC-591), трагакант и альгинат натрия; типичные смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; а типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия. Жидкие композиции для перорального введения могут также содержать один или более компонентов, таких как подсластители, ароматизирующие агенты и красители, описанные выше.

Такие композиции могут быть также покрыты с помощью традиционных методов, обычно зависящими от pH или времени покрытиями, такими что целевое соединение высвобождается в желудочно-кишечном тракте в непосредственной близости от желаемого местного применения или в разное время, чтобы пролонгировать желаемое действие. Такие лекарственные формы обычно включают, но не ограничиваются ими, один или более из фталата ацетата целлюлозы, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, покрытий Эудрагита (Eudragit), восков и шеллака.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно включать другие активные лекарственные вещества.

Другие композиции, подходящие для достижения системной доставки целевых соединений, включают лекарственные формы для сублингвального, буккального и назального введения. Такие композиции обычно содержат одно или более растворимых веществ-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннит, и связующие вещества, такие как аравийская камедь (acacia), микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, подсластители, красители, антиоксиданты и ароматизирующие агенты, раскрытые выше.

Жидкую композицию, которая разработана для местного офтальмологического применения, готовят таким образом, чтобы ее можно было вводить местно на глаз. Комфорт должен быть максимальным, насколько это возможно, хотя иногда из соображений приготовления (например, стабильности лекарственного средства) может быть необходимо, чтобы комфорт оказался меньше оптимального. В том случае, если комфорт не может быть максимизирован, жидкость должна быть приготовлена таким образом, чтобы такая жидкость переносилась пациентом при местном офтальмологическом применении. Кроме того, офтальмологически приемлемая жидкость либо должна быть упакована для однократного применения, либо должна содержать консервант для предотвращения загрязнения в течение нескольких применений.

Растворы или лекарственные средства для офтальмологического применения часто готовят с использованием физиологического раствора в качестве основного носителя. Офтальмологические растворы должны предпочтительно поддерживаться при комфортном pH с помощью подходящей буферной системы. Составы могут также содержать обычные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества.

Консерванты, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, раскрытых в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, бензалкония хлорид, жидкий дезинфектант

без хлора (PHMB), хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути и нитрат фенилртути. Подходящим поверхностно-активным веществом является, например, Твин 80. Кроме того, в офтальмологических препаратах, раскрытых в настоящем документе, могут быть использованы различные подходящие носители (vehicles). Эти носители включают, но не ограничиваются ими, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду.

При необходимости или для удобства могут быть добавлены регуляторы тоничности. Они включают, но не ограничиваются ими, соли, в частности хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин или любой другой офтальмологически подходящий регулятор тоничности.

Для регулирования pH могут быть использованы различные буферы и средства при условии, что полученный в результате препарат будет офтальмологически приемлемым. Для многих композиций pH будет составлять от 4 до 9. Соответственно, буферы включают ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Для регулирования pH этих составов при необходимости могут быть использованы кислоты или основания.

В том же ключе, офтальмически приемлемый антиоксидант включает, но не ограничивается ими, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол.

Другими вспомогательными компонентами, которые могут быть включены в офтальмологические препараты, являются хелатирующие агенты. Подходящим хелатирующим агентом является эдетат натрия, хотя вместо него или в сочетании с ним могут быть также использованы и другие хелатирующие агенты.

Для местного применения используют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе. Композиции для местного применения обычно могут содержать фармацевтический носитель, соразтворитель, эмульгатор, усилитель проникновения, консервирующую систему и смягчающее средство.

Для внутривенного введения Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть растворены или диспергированы в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как солевой раствор или раствор декстрозы. Подходящие вспомогательные вещества могут быть включены для достижения желаемого pH, включая, но не ограничиваясь ими, NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонную кислоту. В различных вариантах реализации настоящего изобретения pH конечной композиции составляет от 2 до 8 или предпочтительно от 4 до 7. Вспомогательные вещества-антиоксиданты могут включать бисульфит натрия, ацетон-бисульфит натрия, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевину и ЭДТА. Другие неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ, которые можно обнаружить в готовой композиции для внутривенного введения, могут включать фосфаты натрия или калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран. Другие приемлемые вспомогательные вещества описаны в источниках Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 1998, 52 238-311, и Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 2011, 65 287-332, полное содержание обоих из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Для обеспечения бактериостатического или фунгистатического раствора также могут быть включены антимикробные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, нитрат фенилртути, тимеросал, бензетония хлорид, бензалкония хлорид, фенол, крезол и хлорбутанол.

Композиции для внутривенного введения могут быть предоставлены для лиц, осуществляющих уход, в форме одного или более твердых веществ, которые восстанавливают с помощью подходящего разбавителя, такого как стерильная вода, солевой раствор или декстроза в воде, незадолго до введения. В других вариантах реализации настоящего изобретения указанные композиции представлены в растворе, готовом для парентерального введения. В других вариантах реализации настоящего изобретения указанные композиции представлены в растворе, который дополнительно разбавляют перед введением. В вариантах реализации настоящего изобретения, которые включают введение комбинации соединения, описанного в настоящем документе, и другого агента, указанная комбинация может быть предоставлена лицам, осуществляющим уход в виде смеси, или лицам, осуществляющим уход, могут смешать указанные два агента перед введением, или указанные два агента можно вводить отдельно.

Фактическая доза активных соединений, описанных в настоящем документе, зависит от конкретного Соединения и от состояния, подлежащего лечению; выбор подходящей дозы находится в пределах знаний специалиста в данной области техники.

Способ лечения.

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения фиброзного состояния, которое может включать введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту. Такие способы включают идентификацию субъекта как имеющего риск фиброзного состояния или имеющего фиброзное состояние и введение указанному субъекту Соединения в эффективном количестве для терапевтического лечения или профилактического лечения указанного

фиброзного состояния.

Термины "фиброзное состояние", "фибропролиферативное состояние", "фиброзное заболевание", "фибропролиферативное заболевание", "фиброзное расстройство" и "фибропролиферативное расстройство" используются взаимозаменяемо для обозначения состояния, заболевания или расстройства, которое характеризуется нарушением регуляции пролиферации или активности фибробластов, и/или аномальным накоплением фибронектина, и/или патологическим или чрезмерным накоплением коллагеновой ткани. Как правило, любое такое заболевание, расстройство или состояние поддается лечению путем введения соединения, имеющего противфиброзную активность. Фиброзные расстройства включают, но не ограничиваются ими, фиброз легких, включая идиопатический фиброз легких (ИФЛ) и фиброз легких известной этиологии, фиброз кожи, фиброз поджелудочной железы, фиброз печени (например, фиброз печени, связанный с хроническим активным гепатитом) и фиброз почек.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект представляет собой человека.

Термины "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем описании относятся к количеству соединения, достаточному для излечения, улучшения, замедления прогрессирующего, предотвращения или снижения вероятности наступления определенного заболевания или состояния, или достаточному для проявления обнаруживаемого терапевтического, профилактического или ингибирующего эффекта. Данный эффект может быть обнаружен, например, посредством исследований, описанных в следующих примерах. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела субъекта, размера и состояния здоровья субъекта, характера и степени состояния, а также терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически и профилактически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в компетенции врача-клинициста и могут быть проведены по его решению.

Для любого Соединения терапевтически или профилактически эффективное количество может быть первоначально оценено либо в ходе исследований на культурах клеток, например опухолевых клеток, или в моделях на животных, как правило, на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Модель на животных может также использоваться для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такая информация может быть затем использована для определения подходящих доз и способов их введения человеку.

Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических методик на культурах клеток или экспериментальных животных, например могут быть определены ED₅₀ (доза, являющаяся терапевтически эффективной для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, являющаяся летальной для 50% популяции). Соотношение доз для терапевтического и токсического эффектов представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен в виде отношения ED₅₀/LD₅₀. Предпочтительны фармацевтические композиции, демонстрирующие высокие терапевтические индексы. Однако фармацевтические композиции, демонстрирующие более низкие терапевтические индексы, также входят в объем настоящего изобретения. Данные, полученные из исследований на культурах клеток и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона доз для использования человеком. Дозировка, содержащаяся в таких композициях, предпочтительно находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с небольшой токсичностью или с отсутствием токсичности. Дозировка может варьировать в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Точная дозировка будет определена практикующим врачом с учетом факторов, связанных с субъектом, требующим лечения. Способ применения и дозы корректируются для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, питание, время и частота введения, комбинацию(и) лекарственных средств, чувствительность реакции и толерантность/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия могут быть введены каждые 3-4 дня, каждую неделю или раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретного состава.

В одном из аспектов настоящего изобретения лечение состояния, описанного в настоящем документе, приводит к увеличению среднего время выживания популяции субъектов, получающих лечение, по сравнению с субъектами, не получающими лечения. Предпочтительно среднее время выживания увеличивается более чем примерно на 30 суток, более предпочтительно более чем примерно на 60 суток, более предпочтительно более чем примерно на 90 суток и еще более предпочтительно более чем примерно на 120 суток. Увеличение времени выживания популяции может быть определено с помощью любых воспроизводимых способов. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения увеличение среднего времени выживания популяции может быть определено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения активным соединением. В другом предпочтительном аспекте настоящего изобретения увеличение средней продолжительности жизни населения также может быть определено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности

выживания после завершения первого этапа лечения с использованием активного соединения.

В другом аспекте настоящего изобретения лечение состояния, описанного в настоящем документе, приводит к снижению уровня смертности в популяции субъектов, получающих лечение, по сравнению с популяцией субъектов, получающих один носитель. В другом аспекте настоящего изобретения лечение состояния, описанного в настоящем документе, приводит к снижению уровня смертности в популяции субъектов, получающих лечение, по сравнению с популяцией, не получающей лечения. В другом аспекте настоящего изобретения лечение состояния, описанного в настоящем документе, приводит к снижению уровня смертности в популяции субъектов, получающих лечение, по сравнению с популяцией, получающих монотерапию лекарственным средством, которое не является соединением согласно вариантам реализации настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой солью, метаболитом, аналогом или его производным. Предпочтительно смертность снижается более чем примерно на 2%, более предпочтительно более чем примерно на 5%, более предпочтительно более чем примерно на 10% и наиболее предпочтительно более чем примерно на 25%. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения снижение уровня смертности в популяции субъектов, получающих лечение, может быть определено с помощью любых воспроизводимых способов. В другом предпочтительном аспекте настоящего изобретения снижение уровня смертности в популяции может быть определено, например, путем расчета для популяции среднего количества связанных с заболеванием смертей в единицу времени после начала лечения с использованием активного соединения. В другом предпочтительном аспекте настоящего изобретения снижение уровня смертности в популяции также может быть определено, например, путем расчета для популяции среднего количества связанных с заболеванием смертей в единицу времени после завершения первого этапа лечения активным соединением.

В другом аспекте настоящего изобретения лечение состояния, описанного в настоящем документе, приводит к снижению скорости пролиферации клеток. Предпочтительно после лечения скорость пролиферации клеток снижается по меньшей мере примерно на 5%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 10%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 30%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 40%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 50%, еще более предпочтительно по меньшей мере примерно на 60% и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно на 75%. Скорость пролиферации клеток может быть определена с помощью любых воспроизводимых способов определения. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения скорость пролиферации клеток определяют, например, путем определения количества делящихся клеток в образце ткани в единицу времени.

В другом аспекте настоящего изобретения лечение состояния, описанного в настоящем документе, приводит к снижению доли пролиферирующих клеток. Предпочтительно после лечения доля пролиферирующих клеток снижается по меньшей мере примерно на 5%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 10%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 30%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 40%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 50%, еще более предпочтительно по меньшей мере примерно на 60% и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно на 75%. Доля пролиферирующих клеток может быть определена с помощью любых воспроизводимых способов определения. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения долю пролиферирующих клеток определяют, например, путем определения количества делящихся клеток относительно количества неделящихся клеток в образце ткани. В другом предпочтительном аспекте настоящего изобретения доля пролиферирующих клеток эквивалентна миотическому индексу.

В другом аспекте лечение состояния, описанного в настоящем документе, приводит к уменьшению размера области или зоны пролиферации клеток. Предпочтительно после лечения размер области или зоны пролиферации клеток уменьшается по меньшей мере на 5% по отношению к его размеру до лечения, более предпочтительно уменьшается по меньшей мере примерно на 10%, более предпочтительно уменьшается по меньшей мере примерно на 20%, более предпочтительно уменьшается по меньшей мере примерно на 30%, более предпочтительно уменьшается по меньшей мере примерно на 40%, более предпочтительно уменьшается по меньшей мере примерно на 50%, еще более предпочтительно уменьшается по меньшей мере примерно на 60% и наиболее предпочтительно уменьшается по меньшей мере примерно на 75%. Размер области или зоны пролиферации клеток может быть определен с помощью любых воспроизводимых способов определения. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения размер области или зоны пролиферации клеток может быть определен в качестве диаметра или ширины области или зоны пролиферации клеток.

Способы, описанные в настоящем документе, могут включать идентификацию субъекта, нуждающегося в лечении. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанные способы включают идентификацию млекопитающего, нуждающегося в лечении. В наиболее предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения способы включают идентификацию человека, нуждающегося в лечении. Идентификация субъекта, нуждающегося в лечении, может быть осуществлена с помощью любых средств, которые указывают на субъект, который может получить пользу от лечения. Например, идентификацию субъекта, нуждающегося в лечении, можно проводить путем клинического

диагноза, лабораторных испытаний или любыми другими средствами, известными специалистам в данной области техники, включая любую комбинацию средств идентификации.

Как описано в другом месте настоящего документа, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций, при желании, и могут быть введены любым путем, который делает возможным лечение заболевания или состояния. Предпочтительным путем введения является пероральное введение. Введение может быть произведено в виде введения однократной дозы или соединения согласно вариантам реализации настоящего изобретения можно вводить в течение некоторого периода времени либо в виде разделенных доз, либо в составе с непрерывным высвобождением или путем способа введения с непрерывным высвобождением (например, с использованием насоса). Вне зависимости от того, как Соединения согласно вариантам реализации настоящего изобретения вводят субъекту, количества вводимого соединения и выбранный путь введения должны быть выбраны, чтобы сделать возможным эффективное лечение болезненного состояния.

Другие варианты реализации настоящего изобретения включают введение комбинации Соединений нуждающемуся в этом субъекту. Комбинация может включать соединение, композицию, фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе, с дополнительным лекарственным средством.

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают совместное введение соединения, композиции и/или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, с дополнительным лекарственным средством. Термин "совместное введение" означает, что в кровотоке пациента в одно и то же время могут быть найдены два или более агента, вне зависимости от того, когда и как они были фактически введены. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные агенты вводят одновременно. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения введение в комбинации осуществляют путем объединения агентов в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные агенты вводят последовательно. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные агенты вводят одним и тем же путем, например перорально. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения указанные агенты вводят различными путями, например один вводят перорально, а другой вводят внутривенно (в.в). Таким образом, например, комбинация активных ингредиентов может быть (1) совместно приготовлена и введена или доставлена одновременно в комбинированном составе; (2) доставлена поочередно или параллельно в качестве отдельных составов или (3) обеспечена посредством любой другой схемы комбинированной терапии, известной в данной области. При доставке в чередующейся терапии способы, описанные в настоящем документе, могут включать введение или доставку активных ингредиентов последовательно, например, в отдельном растворе, эмульсии, суспензии, в отдельных таблетках, пилюлях или капсулах, или посредством различных инъекций в отдельных шприцах. В общем, при чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т.е. периодически, тогда как в одновременной терапии, эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят совместно. Также могут быть использованы различные последовательности периодической комбинированной терапии.

Фиброз легких.

Фиброз легких, также называемый идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ), интерстициальным диффузным фиброзом легких, воспалительным фиброзом легких или фиброзирующим альвеолитом, представляет собой расстройство легких и гетерогенную группу состояний, характеризующуюся аномальным образованием фиброзной ткани между альвеолами, вызванным альвеолитом, включая клеточную инфильтрацию в перегородках альвеол с образующимся в результате фиброзом. Последствия ИФЛ являются хроническими прогрессирующими и часто фатальными. Соединения и способы, описанные в настоящем документе, могут быть применены для лечения фиброза легких, такого как ИФЛ.

Фиброз почек.

Независимо от природы первоначального инсульта, фиброз почек считается общим окончательным путем, по которому болезнь почек прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности. Соединения и способы, описанные в настоящем документе, могут быть применены при лечении фиброза почек.

Синтез.

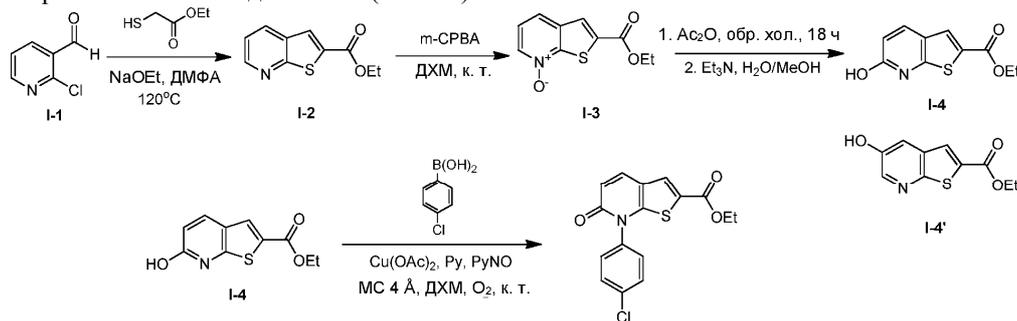
Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть синтезированы с помощью способов, описанных ниже, или путем модификации этих способов. Варианты модификации способов включают, среди прочего, изменение температуры, растворителя, реагентов и т.д., что известно специалистам в данной области техники. В общем, при проведении любого из процессов получения соединений, раскрытых в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы в любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто посредством обычных защитных групп, таких как группы, описанные в источниках *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973) и *P.G.M. Green, T.W. Wutts, Protecting Groups in Organic Synthesis* (3rd ed) Wiley, New York (1999), полное содержание обоих из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Защитные группы могут быть удалены на подходящей следующей стадии с использованием способов, известных из уровня техники. Синтетические химические пре-

образования, подходящие для синтеза подходящих для применения соединений, известны в данной области и включают, например, преобразования, описанные в источниках R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989, или L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995, полное содержание обоих из которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Показанные и описанные в настоящем документе способы синтеза являются исключительно иллюстративными, не предназначены для ограничения объема притязаний каким-либо образом и не должны быть таким образом истолкованы. Специалист в данной области техники сможет выявить модификации описанных синтезов и разработать альтернативные способы на основе приведенных в настоящем документе раскрытий; все такие модификации и альтернативные способы находятся в пределах объема формулы изобретения.

Примеры

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения раскрыты более подробно в следующих примерах, которые никаким образом не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

Пример 1-А. Синтез Соединения 1 (схема I)



Соединение 1

К раствору этилтиогликолята (11,14 г, 92,8 ммоль) в 400 мл ДМФА порциями добавляли NaOEt (14,5 г, 185,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Далее к полученному раствору порциями добавляли Соединение 1-1 (10 г, 71,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (300 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×300 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток промывали петролевым эфиром с получением Соединения I-2 (8,7 г, выход: 59%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,68 (dd, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,43 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,42 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 208,0.

К раствору Соединения I-2 (7,5 г, 36,2 ммоль) в 300 мл ДХМ порциями добавляли m-CPBA (12,4 г, 72,4 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи, после чего его гасили насыщенным водн. Na₂S₂O₃. Органический слой отделяли, водный слой подвергали экстракции посредством EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный продукт промывали петролевым эфиром с получением Соединения I-3 (7,5 г, выход: 93%) в виде твердого вещества белого цвета.

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 224,0.

Соединение 1-3 (7,0 г, 31,4 ммоль) добавляли в 60 мл Ac₂O, полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Полученную реакционную смесь концентрировали, полученный остаток растворяли посредством 100 мл MeOH, к полученной смеси добавляли 6 мл ТЭА, смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч и затем ее концентрировали, разбавляли посредством EtOAc (500 мл), промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с петролевым эфиром/EtOAc (20:1→10:1→5:1→1:1→1:2→1:10) с получением Соединения I-4 (2,8 г, выход: 40%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 223,8.

В колбу вносили Соединение 1-4 (1,0 г, 4,48 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (2,11 г, 13,45 ммоль), Cu(OAc)₂ (4,05 г, 22,4 ммоль), пиридин N-оксид (4,26 г, 44,8 ммоль), пиридин (2,69 г, 35,8 ммоль), молекулярное сито 4Å (1,0 г) и 300 мл безводного ДХМ. Полученную смесь перемешивали в атмосфере кислорода при к.т. в течение ночи. Ход реакции контролировали посредством TLC и, когда исходный материал был израсходован, смесь концентрировали, разбавляли водой (100 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×300 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством

флэш-хроматографии на силикагеле с петролевым эфиром/EtOAc (50:1→30:1→10:1→5:1→2:1) с получением Соединения 1 (900 мг, выход: 60%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц): δ 8,04-8,00 (m, 2H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,24 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,24 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

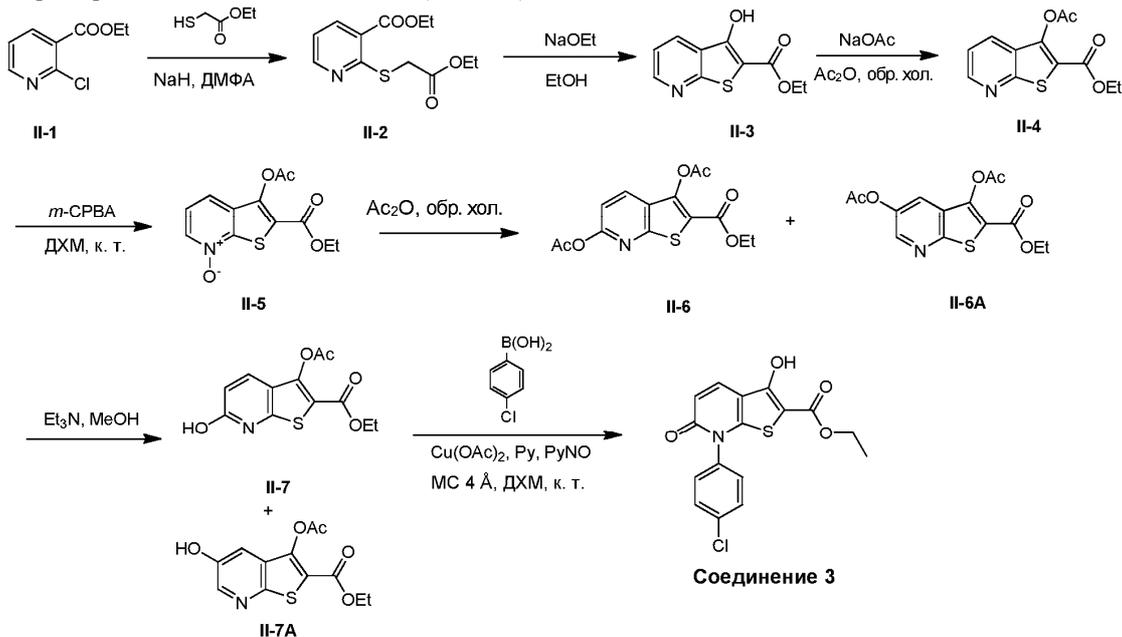
МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333,9.

Соединение 2 получали согласно методике получения Соединения 1 с использованием 1-(2-хлорпиридин-3-ил)этанона вместо Соединения I-1 в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD $_3$ OD, 400 МГц): δ 8,06 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 6,68 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,29 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,35 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 347,9.

Пример 1-В. Синтез Соединения 3 (схема II)



К перемешиваемой смеси Соединения II-1 (5,0 г, 27 ммоль) и этилтиогликолята (3,9 г, 32,4 ммоль) в DMFA (50 мл) добавляли NaH (1,29 г, 54 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию медленно гасили водой (50 мл) и затем реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na $_2$ SO $_4$ и концентрировали с получением неочищенного Соединения II-2 (3,7 г, выход: 51% неочищенного вещества), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

К полученной смеси Соединения II-2 (3,7 г, 13,7 ммоль) в 30 мл EtOH добавляли NaOEt (1,87 г, 27,4 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Далее доводили pH смеси до 2 посредством водн. HCl (2 М), осажденное твердое вещество собирали с получением Соединения II-3 (2,4 г, выход: 79%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Смесь Соединения II-3 (3 г, 13,4 ммоль) и NaOAc (2,2 г, 26,8 ммоль) в Ac $_2$ O (50 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали под вакуумом, полученную смесь растворяли в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным водн. Na $_2$ CO $_3$ и водой. Органическую фазу сушили над Na $_2$ SO $_4$, концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения II-4 (3 г, выход: 84%).

К перемешиваемому раствору Соединения II-4 (3 г, 11,3 ммоль) в безводном ДХМ (60 мл) при 0°C добавляли *m*-CPBA (5,85 г, 34 ммоль). Далее полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. После этого полученную смесь промывали насыщенным водн. раствором Na $_2$ SO $_3$ сушили над Na $_2$ SO $_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из EtOAc с получением Соединения II-5 (2,5 г, выход: 79%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение II-5 (2,5 г, 8,9 ммоль) растворяли в Ac $_2$ O (30 мл), и полученную смесь нагревали с обратным холодильником при 140°C в течение 18 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с петролевым эфиром/EtOAc (20:1) с получением смеси Соединения II-6 и Соединения II-6A (1,5 г, выход: 52%) в виде твердого вещества желтого цвета.

К перемешиваемому раствору смеси Соединения II-6 и Соединения II-6A (1,3 г, 4 ммоль) в MeOH (65 мл) добавляли ТЭА (10 мл) при к.т. Далее полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением смеси Соединения II-7 и Соединения II-7A (1,0 г, выход: 88% неочищенного вещества) в виде твердо-

го вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Смесь Соединения II-7 и Соединения II-7A (500 мг, 1,8 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (842 мг, 5,4 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,63 г, 9 ммоль), пиридин-N-оксида (1,71 г, 18 ммоль) и пиридина (1,42 г, 18 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) перемешивали в течение 80 ч при к.т. на воздухе. Далее полученную смесь промывали водой, и органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 3 (100 мг, выход: 16%).

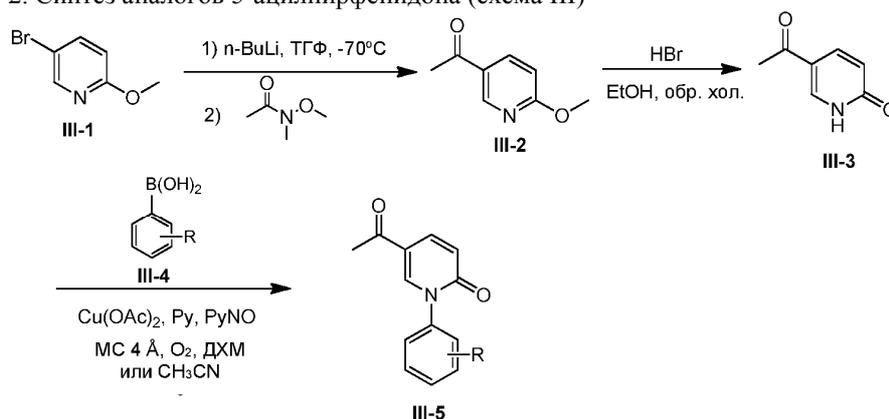
^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,96 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,43 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,15 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,24 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$): 349,9.

Соединение 4 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 3, с использованием 1-(2-хлорпиридин-3-ил)пропан-1-она вместо Соединения II-1.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 12,3 (ушир. s, 1H), 8,03 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,29 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,12 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,33 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,15 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 2. Синтез аналогов 5-ацилпирифенидона (схема III)



К раствору Соединения III-1 (30 г, 0,162 моль, 1 экв.) в 300 мл безводного ТГФ добавляли по каплям раствор $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 77,5 мл, 0,19 моль, 1,2 экв.) при -70°C . После завершения добавления полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 20 мин с последующим добавлением по каплям раствора N-метокси-N-метилацетамида (33 г, 0,322 моль, 2 экв.) в 100 мл безводного ТГФ, полученному раствору позволяли нагреться до к.т. и проводили его перемешивание в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водн. NH_4Cl (100 мл), проводили экстракцию посредством EtOAc (3×300 мл), полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром/ EtOAc (100:1) с получением Соединения III-2 (14,8 г, выход: 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,81 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,16 (dd, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$]: 151,6.

К раствору Соединения III-2 (5 г, 33 ммоль) в 20 мл EtOH добавляли водн. HBr (48%, 60 мл). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь нейтрализовывали путем добавления насыщенного водн. NaHCO_3 , подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного Соединения III-3 (3 г, выход: 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

К раствору Соединения III-3 (1 экв.) в ДХМ (0,1 ммоль/мл) добавляли бороновую кислоту III-4 (2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 экв.), пиридин (10 экв.) и пиридин-N-оксид (2 экв.) с последующим добавлением молекулярного сита 4\AA (количество, примерно равное количеству Соединения III-3). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере кислорода в течение ночи. После завершения реакции, по данным ТСХ, полученную смесь фильтровали и промывали, полученный фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением III-5.

Соединение 10 (выход: 61%): ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,43 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=9,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,51 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Соединение 11 (выход: 67%): ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,42 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=9,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,02 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,49 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Соединение 12 (выход: 50%): ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,57 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,87 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 6,56 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H).

Соединение 13 (выход: 78%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,56 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

Соединение 14 (выход: 74%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,49 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=9,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,53 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H).

Соединение 15 (выход: 67%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,45 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=9,6$, 2,8 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,03 (t, 3H), 6,52 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Соединение 16 (выход: 74%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,53 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=9,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,57 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,45 (s, 3H).

Соединение 17 (выход: 64%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,56 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H).

Соединение 18 (выход: 23%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,37 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=9,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,06 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,34 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

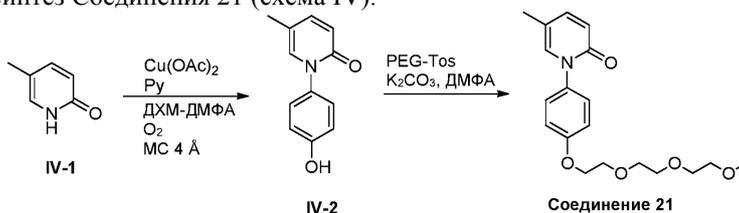
Соединение 19 (выход: 40%): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,18 (s, 1H), 8,46 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=9,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=7,6$, 0,8 Гц, 1H), 6,53 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 205 (s, 3H).

Соединение 20 получали согласно указанной общей методике, за исключением того, что растворитель заменяли на ацетонитрил (выход: 10%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,06 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=10$, 2,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,67 (d, $J=10$ Гц, 1H), 2,45 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 232,0.

Пример 3-А. Синтез Соединения 21 (схема IV).



К раствору 5-метил-2-пиридона добавляли Соединение IV-1 (643 мг, 5,9 ммоль) в ДХМ (71 мл) и ДМФА (23,5 мл), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,14 г, 11,784 ммоль), 4-гидроксибензойную кислоту (0,975 г, 7,07 ммоль), пиридин (0,95 мл, 11,784 ммоль) и активированные молекулярные сита 4 Å (7,1 г). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли концентрированный раствор NH_4OH , проводили фильтрование через целит. Фильтрат упаривали под вакуумом и полученное неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 ; ДХМ/MeOH) с получением Соединения IV-2, 600 мг чистого продукта (выход: 51%), в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

МС: m/z 202,2 ($\text{M}+\text{H}$).

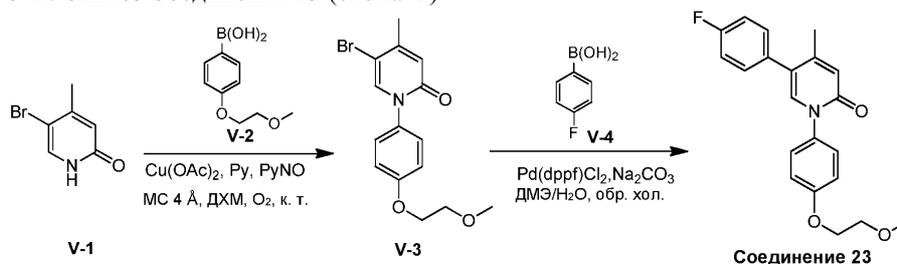
К суспензии Соединения IV-2 (250 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (9 мл) добавляли PEG-Tos (395 мг, 1,24 ммоль), K_2CO_3 (343 мг, 2,48 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и удаляли растворители под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 ; ДХМ/MeOH) с получением Соединения 21, 400 мг чистого продукта (выход: 93%), в виде бесцветного масла.

МС: m/z 348,4 ($\text{M}+\text{H}$).

Соединение 22 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 21, с использованием 1-(3-гидроксифенил)-5-метилпиридин-2(1H)-она вместо Соединения IV-2.

МС: $m/z=348,6$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 3-В. Синтез Соединения 23 (схема V)



Смесь Соединения V-1 (4,3 г, 22 ммоль), бороновой кислоты V-2 (2,75 г, 14 ммоль), пиридина (3,58 мл, 43,9 ммоль), пиридин-N-оксида (4,2 г, 43,9 ммоль), молекулярного сита 4 Å (300 мг) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7,95 г, 43,9 ммоль) в безводном ДХМ (200 мл) дегазировали путем продувания O_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Полученную суспензию фильтровали и полученный фильтрат промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с ПЭ/ЭтОAc

(10:1→2:1) с получением V-3 (1,76 г, выход: 36%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,48 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,14 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,76 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

К раствору Соединения V-3 (510 мг, 1,51 ммоль) в 12 мл ДМЭ/Н₂О (об./об. = 5/1) добавляли Na₂CO₃ (320 мг, 3,02 ммоль), Соединение V-4 (317 мг, 2,26 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (110 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (30 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с ПЭ/EtOAc (10:1→1:1) с получением Соединения 23 (300 мг, выход: 56%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,33-7,30 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,15 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,76 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

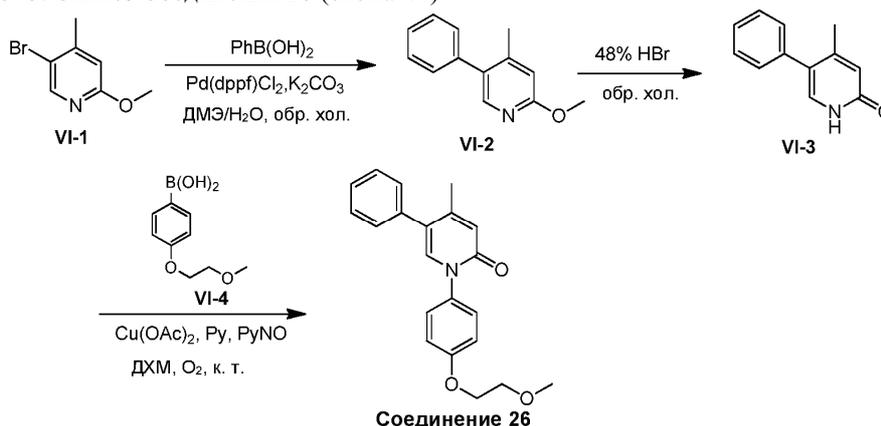
Соединение 24 получали в виде масла желтого цвета согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 23, с использованием трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата вместо Соединения V-4.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,58 (s, 2H), 7,30 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,01 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,15 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,76 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Соединение 25 получали в виде масла желтого цвета согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 23, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения V-4.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,14 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Пример 3-С. Синтез Соединения 26 (схема VI)



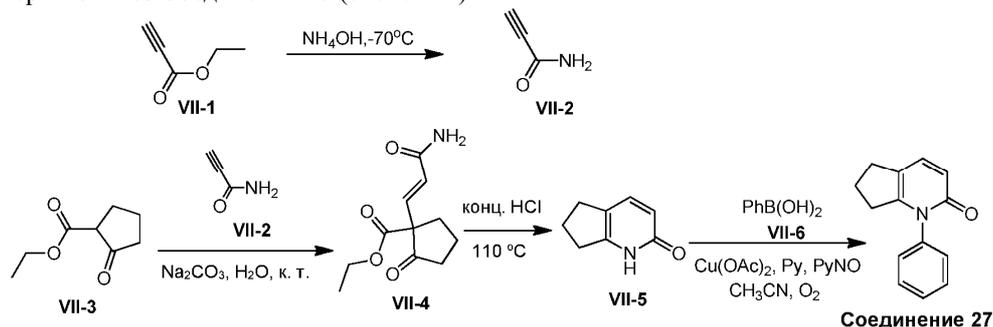
К перемешиваемой смеси Соединения VI-1 (600 мг, 2,97 ммоль), фенилбороновой кислоты (435 мг, 3,56 ммоль) и K₂CO₃ (409 мг, 8,91 ммоль) в ДМЭ/Н₂О (22 мл, об./об. = 10/1) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (436 мг, 0,594 ммоль). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением ДМЭ, разбавляли посредством Н₂О (50 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением Соединения VI-2 (226 мг, выход: 38%).

Смесь Соединения VI-2 (226 мг, 1,13 ммоль) с водн. HBr (48%, 10 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь нейтрализовывали путем добавления насыщенного водн. NaHCO₃ и затем подвергали экстракции посредством EtOAc (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением Соединения VI-3 (180 мг, выход: 85%).

К перемешиваемой смеси Соединения VI-3 (180 мг, 0,972 ммоль), бороновой кислоты VI-4 (285 мг, 1,46 ммоль), ацетата меди(II) (528 мг, 2,92 ммоль) и пиридина (231 мг, 2,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли пиридин-N-оксид (277 мг, 2,92 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в атмосфере кислорода в течение ночи. После завершения реакции, по данным ТСХ, полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), фильтровали и полученный фильтрат промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества желтоватого цвета. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 26 (48,8 мг, выход: 15%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,42-7,28 (m, 7H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,14 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,76 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Пример 4. Синтез Соединения 27 (схема VII)



К аммиаку (7 мл) по каплям добавляли Соединение VII-1 (2 г, 20 ммоль) при -70°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа, и затем реакционную смесь нагревали до к.т. в течение еще 1 ч. Органический слой отделяли и упаривали с получением Соединения VII-2, которое непосредственно использовали для следующей стадии.

Смесь Соединения VII-2 (0,69 г, 10 ммоль), Соединения VII-3 (1,56 г, 10 ммоль) и Na_2CO_3 (1,06 г, 10 ммоль) в воде (25 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Далее полученную смесь подвергли экстракции посредством EtOAc (3×50 мл).

Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с ПЭ/ EtOAc (4/1) с получением Соединения VII-4 (0,55 г, выход: 24%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,13 (s, 1H), 6,63 (d, $J=10$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J=10$ Гц, 1H), 5,39 (ушир. s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 3H).

Раствор VII-4 (1,13 г, 5 ммоль) в конц. HCl (30 мл) перемешивали в запаянной пробирке при 110°C в течение ночи. Растворитель упаривали под вакуумом с получением неочищенного Соединения VII-5 (0,95 г, выход: 111% неочищенного вещества).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 7,85 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H).

К смеси Соединения VII-5 (0,513 г, 3 ммоль) и фенилбороновой кислоты VII-6 (0,732 г, 6 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,64 г, 9 ммоль), пиридин (1,42 г, 18 ммоль) и пиридин-N-оксид (0,86 г, 9 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере кислорода при к.т. в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергли экстракции посредством CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром/ EtOAc (8:1-1:1) с получением Соединения 27 (0,38 г, выход: 60%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,51-7,41 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,51 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H).

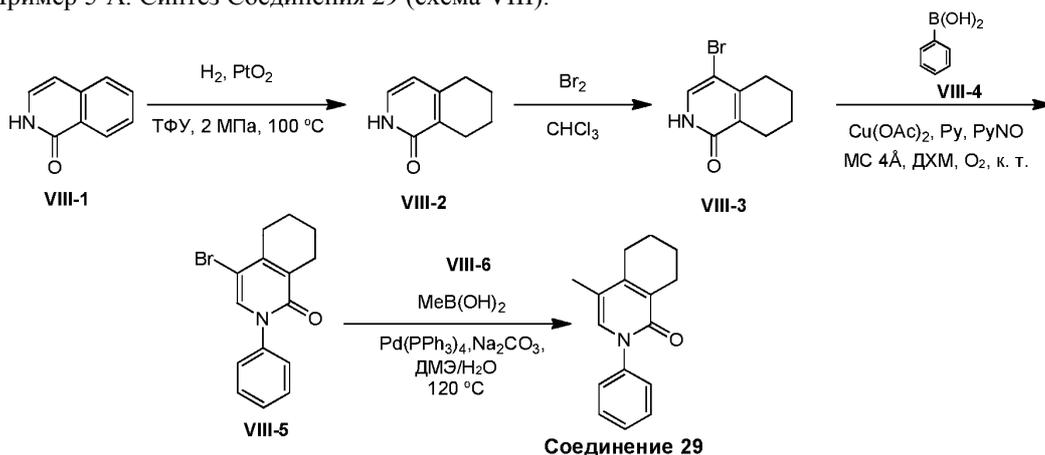
МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 212,0.

Соединение 28 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 27, с использованием (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты (VII-6).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,37-7,26 (m, 5H), 6,50 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 295,9.

Пример 5-А. Синтез Соединения 29 (схема VIII).



В автоклав вносили Соединение VIII-1 (4,0 г, 27,6 ммоль), PtO₂ (400 мг) и 50 мл ТФУ. Полученную смесь перемешивали при 110 °С в атмосфере водорода (давление 2,0 МПа) в течение 1 дня, затем раствор фильтровали, и полученное твердое вещество промывали посредством MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром/EtOAc (10:1→5:1→1:1→1:5→EtOAc) с получением Соединения VIII-2 (2,1 г, выход: 51%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 12,85 (ушир. s, 1H), 7,16 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,02 (d, J=6,4 Гц, 1H), 2,60-2,50 (m, 4H), 1,81-1,71 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 149,8.

К раствору Соединения VIII-2 (1,04 г, 7 ммоль) в CHCl₃ (20 мл) по каплям добавляли Br₂ (1,12 г, 7 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Далее полученную реакционную смесь приливали к ледяной воде, и полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, фильтрат подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл), полученное твердое вещество повторно растворяли в EtOAc (40 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного Соединения VIII-3 (1,3 г, выход: 61%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,44 (s, 1H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 227.

Соединение VIII-3 (500 мг, 2,2 ммоль, 1,0 экв.), Соединение VIII-4 (405 мг, 3,3 ммоль, 1,5 экв.), Cu(OAc)₂ (1,2 г, 6,6 ммоль, 3 экв.), пиридин-N-оксид (630 мг, 6,6 ммоль, 3 экв.) и пиридин (520 мг, 6,6 ммоль, 3 экв.) и молекулярное сито 4 Å (500 мг) добавляли в 150 мл безводного ДХМ. Полученную смесь перемешивали в атмосфере кислорода при к.т. в течение ночи. Полученную реакционную смесь фильтровали; объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток перекристаллизовывали из EtOAc с получением Соединения VIII-5 (550 мг, выход: 83%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,49-7,30 (m, 6H), 2,64-2,58 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 303,9.

В колбу вносили Соединение VIII-5 (300 мг, 1 ммоль, 1 экв.), MeB(OH)₂ (240 мг, 4,0 ммоль, 4 экв.) и Na₂CO₃ (418 мг, 3,0 ммоль, 3 экв.) в ДМЭ/Н₂О (24 мл, об./об. = 5/1). Полученную смесь продували посредством N₂ и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (115 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь снова продували посредством N₂ и затем перемешивали при 110 °С в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и затем ее разбавляли посредством H₂O (30 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл), объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2,5:1) с получением Соединения 29 (190 мг, выход: 79%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,47-7,42 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 240,1.

Соединение 30 получали в виде твердого вещества белого цвета согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 29, с использованием (4-фторфенил)бороновой кислоты вместо метилбороновой кислоты (VIII-6).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,48-7,37 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 3H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 320,0.

Соединение 31 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 29, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола вместо метилбороновой кислоты (VIII-6).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,45 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,2.

Соединение 32 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 30, с использованием (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты (VIII-4).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,45 (m, 2H), 7,31 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,2.

Соединение 33 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 31, с использованием (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты (VIII-4).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,46-7,43 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,54-2,51 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,2.

Соединение 34 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 30, с использованием (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты (VIII-4) и (4-фторфенил)бороновой кислоты вместо метилбороновой кислоты (VIII-6).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,45 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 3H), 7,10-6,97 (m, 4H), 2,64 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,41 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,0.

Соединение 35 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 29, с использованием (4-этокси-2-метилфенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты (VIII-4) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола вместо метилбороновой кислоты (VIII-6).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 4,04 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,42 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1.

Соединение 36 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 29, с использованием (4-этокси-2-метилфенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты (VIII-4) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата вместо метилбороновой кислоты (VIII-6).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,72 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 2H), 4,05 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,35 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

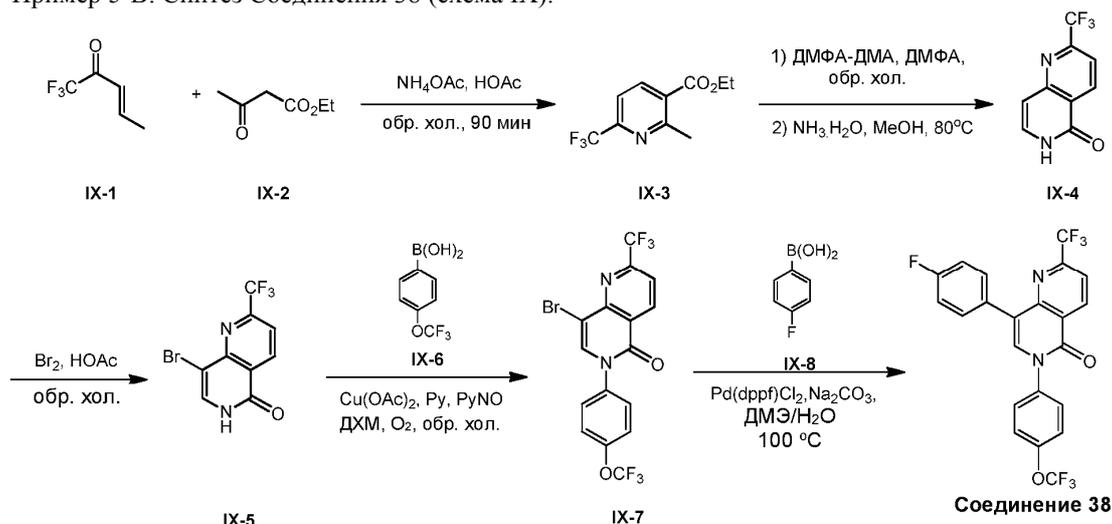
МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350,1.

Соединение 37 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 29, с использованием (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты (VIII-4) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата вместо метилбороновой кислоты (VIII-6) в виде твердого вещества белого цвета. Na_2CO_3 заменяли на K_3PO_4 .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,60-7,52 (m, 2H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,14 (s, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,52-2,49 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376,0.

Пример 5-В. Синтез Соединения 38 (схема IX).



Смесь Соединения IX-1 (14,2 г, 84,6 ммоль), IX-2 (10,0 г, 76,9 ммоль), NH_4OAc (12,0 г, 153,8 ммоль) в HOAc (18,6 г, 307,6 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. Полученной смеси позволяли остыть до к.т. Добавляли воду (30 мл), и полученную реакционную смесь подвергали экстракции посредством ДХМ (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с петролейным эфиром/ EtOAc (5:1→1:1) с получением Соединения IX-3 (12 г, выход: 67%) в виде твердого вещества желтого цвета.

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,1.

Смесь Соединения IX-3 (12 г, 52 ммоль) и ДМФА-диметилацетата (6,2 г, 52 ммоль) в ДМФА (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Далее смеси позволяли остыть до к.т. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали 18% аммиаком в метаноле (50 мл) при 80°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с петролейным эфиром/ EtOAc (2:1→1:2) выход: IX-4 (2,3 г, выход: 21%) в виде твердого вещества желтого цвета.

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 214,9.

К перемешиваемому раствору Соединения IX-4 (1 г, 4,67 ммоль) в HOAc (10 мл) по каплям добавляли Br_2 (747 мг, 4,67 ммоль) в HOAc (5 мл). После окончания добавления полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 30 мин, а после этого нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения полученной реакционной смеси до к.т. добавляли воду (20 мл), полученный остаток отфильтровывали и сушили на воздухе. Полученный продукт помещали в EtOAc (100 мл), органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с петролейным эфиром/ EtOAc (2:1→1:2) с получением Соединения IX-5 (1,3 г, выход: 95%) в виде твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.

К перемешиваемому раствору Соединения IX-5 (500 мг, 1,7 ммоль), IX-6 (380 мг, 1,88 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (923 мг, 5,1 ммоль) и пиридина (408 мг, 5,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли пиридин-N-оксид (484 мг, 5,1 ммоль). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в атмосфере кислорода в течение ночи. После завершения реакции, по данным ТСХ, полученную реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), фильтровали и полученный фильтрат промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества желтоватого цвета. Полученный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с петролейным эфиром/ EtOAc (5:1→1:1) с получением Соединения IX-7 (600 мг, выход: 78%) в виде твердого вещества желтого цвета.

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.

К перемешиваемой смеси IX-7 (250 мг, 0,55 ммоль), IX-8 (116 мг, 0,83 ммоль) и Na_2CO_3 (117 мг, 1,1 ммоль) в ДМЭ/ H_2O (5 мл, об./об. = 5:1) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (41 мг, 0,055 ммоль). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением растворителя, разбавляли водой (30 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с ПЭ/ЭА (5:1→1:1) с получением Соединения 38 (176,5 мг, выход:

68%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H).

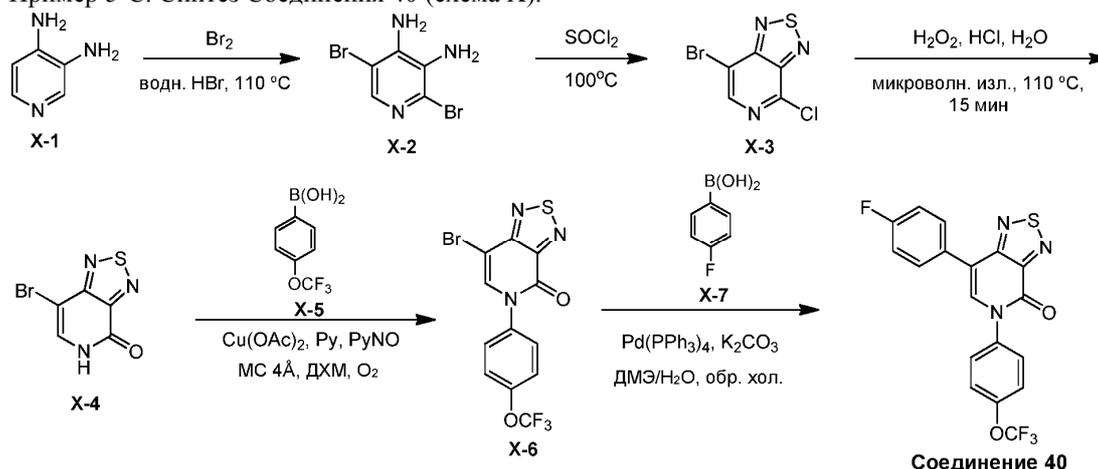
МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,1.

Соединение 39 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 38, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения IX-8.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455,0.

Пример 5-С. Синтез Соединения 40 (схема X).



К смеси Соединения X-1 (10,0 г, 10 ммоль), растворенного в HBr 48% (200 мл), по каплям добавляли Br_2 (12,5 мл, 13,4 ммоль) в охлаждающей бане с ледяной водой, поддерживая температуру ниже 40°C . После этого полученную смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали и промывали небольшим количеством воды. Остаток на фильтре подщелачивали до pH 7-8 насыщенным водн. NaHCO_3 и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением Соединения X-2 (17,2 г, выход: 71%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,95 (s, 1H), 5,20 (ушир. s, 4H).

Соединение X-2 (5,0 г, 18,9 ммоль) растворяли в SOCl_2 (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Избыток растворителя удаляли, полученный остаток разбавляли посредством EtOAc (200 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . Проводили фильтрование, концентрирование и полученный остаток представляли собой Соединение X-3 (4,64 г, выход: 100%). Соединение 3 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,55 (s, 1H).

Соединение X-3 (1,0 г, 4 ммоль) растворяли в воде (10 мл) и затем добавляли две капли H_2O_2 (30%) и 2 капли конц. HCl. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 мин под действием микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. полученную реакцию смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл).

Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением Соединения X-4 (700 мг, выход: 75%). Соединение X-4 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 11,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

К раствору Соединения X-4 (330 мг, 1,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (800 мг, 4,4 ммоль), Соединение X-5 (500 мг, 2 ммоль), пиридин (1 мл), пиридин-N-оксид (400 мг, 4 ммоль) и тонкоизмельченные активированные молекулярные сита 4Å (300 мг). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч в атмосфере O_2 . Полученную смесь разбавляли посредством EtOAc (100 мл) и фильтровали, фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 5/1) с получением X-6 (280 мг, выход: 50%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,67 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H).

Соединение X-6 (230 мг, 0,58 ммоль), Соединение X-7 (100 мг, 0,71 ммоль) и K_2CO_3 (300 мг, 2,17 ммоль) вносили в 22 мл ДМЭ/ H_2O (об./об. = 10/1). Полученную реакцию смесь трижды дегазировали посредством N_2 и затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 мг, 0,052 ммоль). Полученную реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством EtOAc (60 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором, сушили

над Na_2SO_4 , концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЕтОАс= 5/1) с получением Соединения 40 (150 мг, выход: 63%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,77-7,73 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,41 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H).

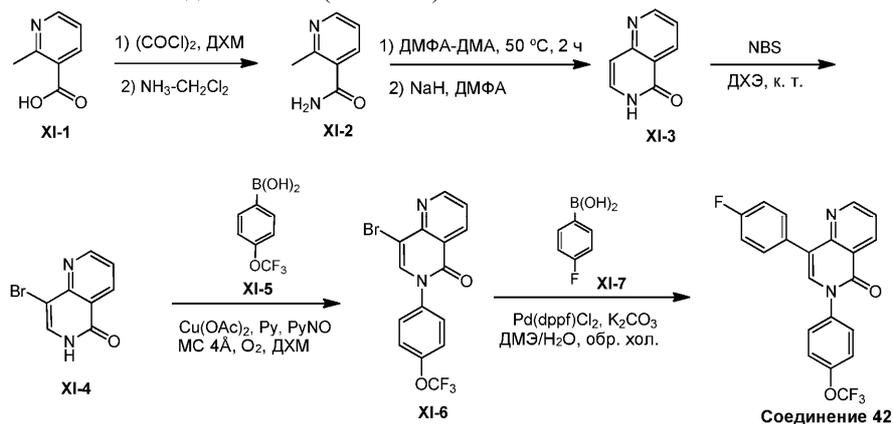
МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 407,8.

Соединение 41 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 40, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения X-7.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,00 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 393,8.

Пример 5-D. Синтез Соединения 42 (схема XI)



К раствору Соединения XI-1 (10 г, 73 ммоль, 1 экв.) в 50 мл ДХМ добавляли 15 мл оксалилхлорида (добавляя каплю ДМФА). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток сушили и использовали непосредственно на следующей стадии (11,3 г, выход: 100%). Полученное твердое вещество растворяли в 30 мл ДХМ и добавляли в 200 мл $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_3$ при -30°C . Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением Соединения XI-2 (7 г, выход: 71%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,45 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

Смесь Соединения XI-2 (13 г, 95,6 ммоль, 1 экв.) и 18,2 мл N,N-диметилформамиддиметилацетата нагревали при 50°C в течение 2 ч. В течение второго часа удаляли все летучие вещества. Полученный остаток охлаждали до к.т., разбавляли 100 мл безводного N,N-диметилформамида и затем тщательно обрабатывали периодически вносимыми порциями гидрида натрия (5 г, 124,3 ммоль, 1,3 экв., 60%-ная дисперсия в масле; внимание: интенсивное выделение водорода). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2,5 ч и затем охлаждали при помощи льда, аккуратно обрабатывали 25 мл 2-пропанола и затем выдерживали при $0-5^\circ\text{C}$ в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали и затем растворяли в 10 мл горячей воды. Полученный раствор фильтровали, фильтрат охлаждали при помощи льда и затем по каплям обрабатывали концентрированной соляной кислотой до pH $\sim 7,0$. После выдерживания при $0-5^\circ\text{C}$ в течение 3 ч осажденные твердые вещества собирали, промывали ледяной водой и сушили под вакуумом с получением Соединения XI-3 (3 г, выход: 32%).

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,90 (s, 1H), 8,49 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,61 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

Суспензию Соединения XI-3 (2,36 г, 15,7 ммоль, 1 экв.), N-бромсукцинимида (3,1 г, 17,3 ммоль, 1 экв.) и 50 мл 1,2-дихлорэтана перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч. Смесь фильтровали, полученные твердые вещества последовательно промывали небольшими количествами хлороформа, воды и диэтилового эфира и затем сушили с получением Соединения XI-4 (0,8 г, выход: 23%).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 226,8.

В колбу вносили Соединение XI-4 (0,6 г, 2,67 ммоль, 1 экв.), XI-5 (1,1 г, 5,33 ммоль, 2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,45 г, 8 ммоль, 3 экв.), пиридин (2,1 г, 26,7 ммоль, 10 экв.), пиридин-N-оксид (0,76 г, 8,01 ммоль, 3 экв.), 200 мг молекулярных сит 4А и 45 мл CH_2Cl_2 . Полученную смесь перемешивали в атмосфере кислорода при к.т. в течение 18 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой, подвергали экстракции этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым

раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром/EtOAc (3:1→1:1) с получением Соединения XI-6 (0,5 г, выход: 50%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 386,8.

В колбу вносили Соединение XI-6 (140 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), Соединение XI-7 (76 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.), K₂CO₃ (100 мг, 0,72 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (13 мг, 0,018 ммоль, 0,05 экв.), 10 мл ДМЭ и 2 мл H₂O и затем полученную смесь трижды продували азотом. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой, подвергали экстракции этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением Соединения 42 (102,4 мг, выход: 71%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,93 (m, 1H), 8,74 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,09 (t, J=9,0 Гц, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 400,9.

Соединение 43 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 42, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения XI-7.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,04 (m, 1H), 8,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 386,9.

Соединение 45: В колбу вносили Соединение 42 (500 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (50 мг), 30 мл MeOH и 3 мл H₂O. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч в атмосфере водорода (примерно 310 кПа (45 Psi)). Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением Соединения 45 в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, выход: 59%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,67 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,93 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 404,9.

Соединение 44 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 45.

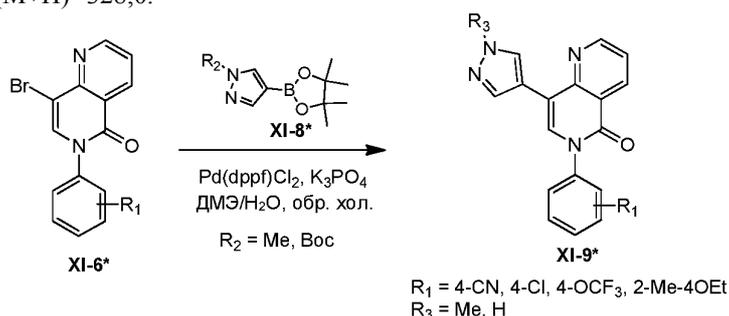
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,41 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,41 (ушир. s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 390,9.

Соединение 395 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 43, с использованием (4-цианофенил)бороновой кислоты вместо Соединения XI-5.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,10 (dd, J=1,6 Гц, 4,4 Гц, 1H), 8,79 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 328,0.



Соединение XI-6* с различными группами R¹ может быть получено согласно методике, аналогичной методике Соединения XI-6. Последнюю стадию - сочетание по Сузуки - проводили с использованием либо Способа 1, либо Способа 2, описанных в настоящем документе. Соединения 571, 572 и 579-581 получали путем сочетания по Сузуки Соединения XI-6* с соответствующим Соединением XI-8* с использованием стандартной методики, описанной в Способе А, с использованием K₃PO₄ вместо K₂CO₃. Соли HCl получали путем взаимодействия Соединений с водн. HCl (1,0M, 1,1 экв.) при 0°C в диоксане в течение 20 мин, затем концентрировали и сушили под вакуумом.

Соединение 571: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,03 (dd, J=2,0, 5,2 Гц, 1H), 8,79 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,43 (d, J=6,8 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 385,0.

Соединение 572: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,90 (s, 1H), 9,09 (dd, J=2,0, 4,8 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 5H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 322,9.

Соединение 579: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,88 (s, 1H), 9,09 (dd, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,64 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 373,1.

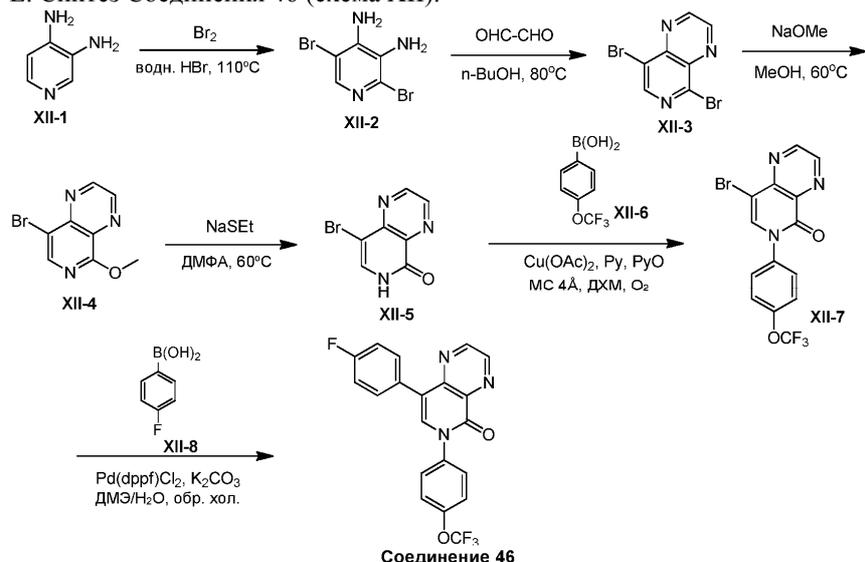
Соединение 580: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 12,86 (s, 1H), 9,09 (dd, J=1,8, 4,5 Гц, 1H), 8,65 (dd, J=1,8, 8,1 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,09 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 347,1.

Соединение 581: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 12,90 (s, 1H), 9,09 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,66 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 4H), 7,85 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,67-7,64 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 314,1.

Пример 5-Е. Синтез Соединения 46 (схема XII).



К полученной смеси Соединения XII-1 (10,0 г, 10 ммоль), растворенного в HBr 48% (200 мл), по каплям добавляли Br₂ (12,5 мл, 13,4 ммоль) в охлаждающей бане с ледяной водой, поддерживая температуру ниже 40°C. После этого полученную смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали и промывали небольшим количеством воды. Остаток на фильтре подщелачивали до pH 7-8 насыщенным водн. NaHCO₃ и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением Соединения XII-2 (17,2 г, выход: 71%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,95 (s, 1H), 5,20 (ушир. s, 4H).

Соединение XII-2 (5,0 г, 18,9 ммоль) и водный глиоксаль (40%, 5 мл) растворяли в n-BuOH (15 мл), полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., осаждалось твердое вещество, его фильтровали, промывали ПЭ и сушили под вакуумом с получением Соединения XII-3 (5,0 г, выход: 92%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H).

Соединение XII-3 (5,0 г, 17,3 ммоль) и NaOMe (1,4 г, 26 ммоль) растворяли в MeOH (60 мл) и затем полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч. Растворитель удаляли, остаток разбавляли посредством EtOAc (100 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением Соединения XII-4 (3,7 г, выход: 89%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 9,05 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,88 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 4,17 (s, 3H).

Соединение XII-4 (2,0 г, 8,4 ммоль) и NaSEt (3,2 г, 38 ммоль) растворяли в DMF (30 мл), полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (30 мл) и подкисляли до pH 6~7 посредством конц. HCl. Полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили под вакуумом с получением XII-5 (1,9 г, выход: 100%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H).

К раствору Соединения XII-5 (2,0 г, 10 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ацетат меди(II) (3,6 г, 20 ммоль), XII-6 (2,0 г, 12 ммоль), пиридин (3 мл), пиридин-N-оксид (1,9 г, 20 ммоль) и тонкоизмельченные активированные молекулярные сита 4Å (3,0 г). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч в атмосфере O₂. Растворитель упаривали и полученный остаток разбавляли посредством AcOEt

(150 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром/ЕтОАс (1:1-1:2) с получением Соединения XII-7 (400 мг, выход: 12%) в виде твердого вещества желтого цвета.

МС (ИЭР) m/z ($M+H$)⁺ 386.

Соединение 46 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 42 (75 мг, выход: 72%).

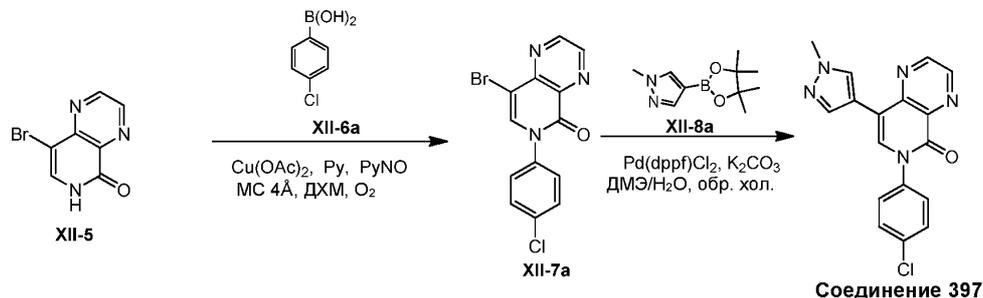
¹H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 9,01 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,51 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$)⁺ 401,9.

Соединение 47 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 46, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения XII-8.

¹H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 9,01 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$)⁺ 387,9.



Соединение 397 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 47, с использованием Соединения XII-6a вместо Соединения XII-6.

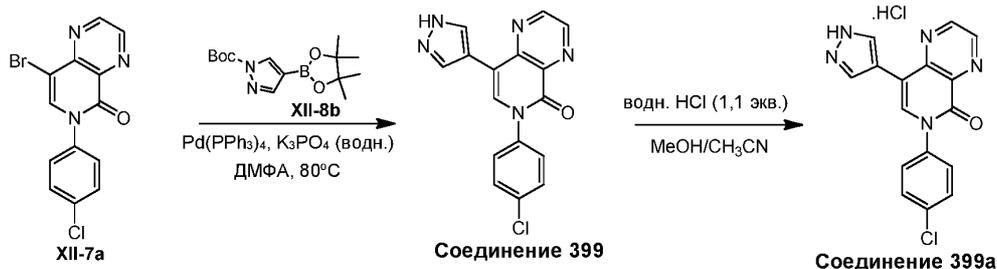
¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,98 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 4,00 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$]⁺ 337,9.

Соединение 398 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 397, с использованием (4-цианофенил)бороновой кислоты вместо Соединения XII-6a.

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,00 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$]⁺ 328,9.



К раствору Соединения XII-7a (400 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли водн. K_3PO_4 (2 М, 1,2 мл, 2,4 ммоль, 2 экв.), XII-8b (425 мг, 1,44 ммоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (67 мг, 0,06 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (20 мл), подвергали экстракции посредством ЕтОАс (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 1/3) с получением Соединения 399 (90 мг, выход: 24%).

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,99 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$]⁺ 323,9.

К полученной смеси Соединения 399 (85 мг, 0,365 ммоль) в МеОН (5 мл) и CH_3CN (5 мл) добавляли водн. НСl (0,2 М, 2 мл, 0,4 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания в течение 0,5 ч удаляли растворитель при пониженном давлении, а полученный остаток сушили под вакуумом с получением гидрохлоридной соли Соединения 399a в виде твердого вещества желтого цвета (120 мг, выход: 91%).

¹H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 9,12 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 323,9.

Соединение 400 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 399 путем взаимодействия Соединения XII-7 с Соединением XII-8b.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 9,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,35-8,20 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 374,2.

Гидрохлоридную соль Соединения 400 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 399a в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 9,12 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 374,0.

Соединения 573 и 574 получали согласно аналогичной методике, описанной для синтеза Соединения 399. Соответствующие соли HCl также получали согласно аналогичной методике, описанной для синтеза Соединения 399a.

Соединение 573: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 12,93 (s, 1H), 9,11 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,93 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 4H), 7,84-7,82 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 315,0.

Соединение 574: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 12,93 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,10 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,37 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

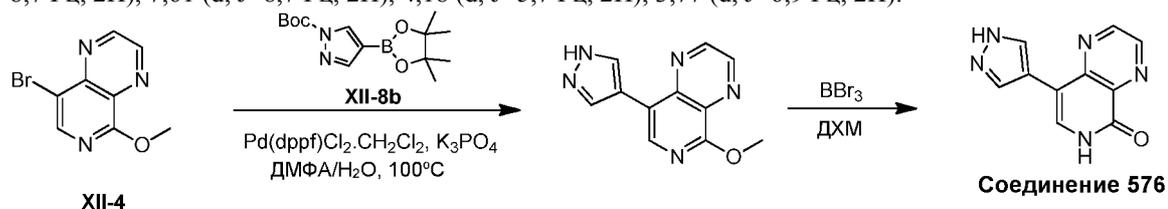
МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 348,1.

Соединение 575: К раствору Соединения XII-7 (300 мг, 0,78 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 мг, 0,039 ммоль), Et_3N (240 мг, 2,4 ммоль), HCOOH (72 мг, 1,5 ммоль) и PPh_3 (20,4 мг, 0,078 ммоль). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 60°C в атмосфере азота в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали, полученный остаток распределяли между H_2O и EtOAc . Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле при использовании ЭА в качестве элюента с получением Соединения 575 (146 мг, выход: 61%).

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 9,02 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,88 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=7,5$ Гц, 1H).

Соединение 577 получали путем сочетания по Сузуки Соединения XII-7 с Соединением XII-8b в ДМФА/ H_2O при 100°C в течение 12 ч с последующим взаимодействием с 1,3-диоксолан-2-оном в присутствии NaOH.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,18 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,77 (d, $J=6,9$ Гц, 2H).



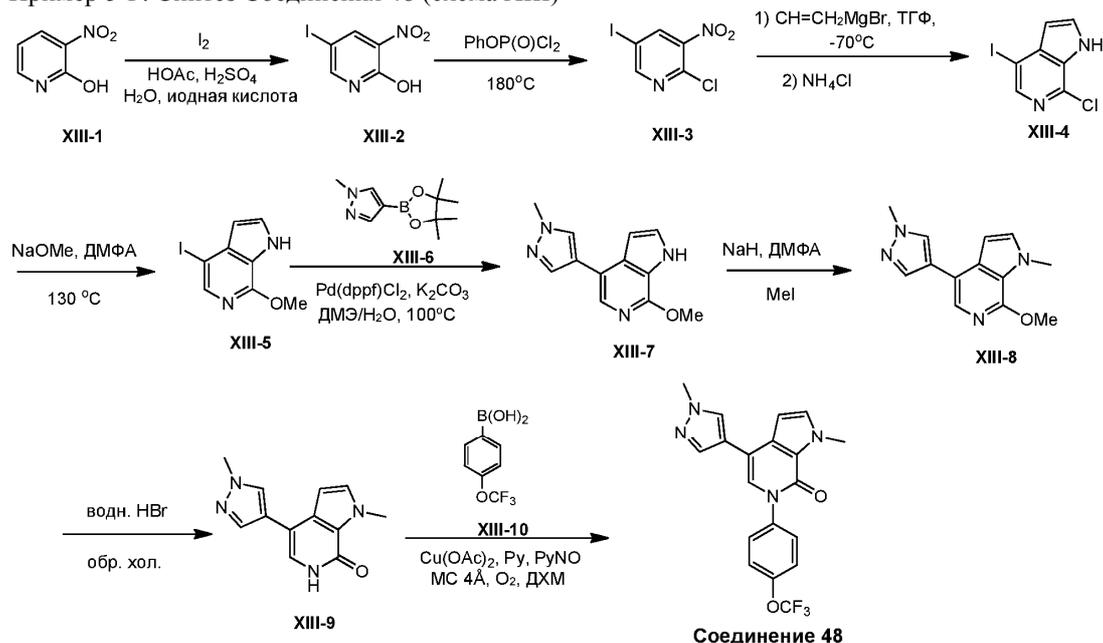
Соединение 576 получали путем Сочетания по Сузуки Соединения XII-4 и Соединения XII-8b, с использованием стандартной методики, описанной в настоящем документе, с последующей реакцией с BBr_3 в ДХМ.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 12,83 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

Соединение 578 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 576, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо XII-8b.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,99 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

Пример 5-Ф. Синтез Соединения 48 (схема XIII)



Суспензию Соединения XIII-1 (10,3 г, 73,4 ммоль, 1 экв.) в 46 мл уксусной кислоты, 20 мл воды, 1,4 мл концентрированной серной кислоты и йодной кислоты (3,5 г, 18 ммоль, 0,25 экв.) перемешивали при 90°C в течение 15 мин, в результате чего получали раствор. Порциями добавляли кристаллы йода (7,7 г, 30,1 ммоль, 0,4 экв.), и через 20 мин образовывался плотный осадок желтого цвета. Полученную смесь охлаждали и добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (50 мл), а после этого - водой. Полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением Соединения XIII-2 (14 г, выход: 72%).

Суспензию Соединения XIII-2 (15 г, 56,4 ммоль, 1 экв.) в 35 мл фенилдихлорфосфата нагревали при 180°C в течение 30 мин, в результате чего получали раствор коричневого цвета. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1) показал, что реакция завершилась. Раствору позволяли остыть и затем его налили на лед/воду, нейтрализовывали путем порционного добавления твердого NaHCO₃, подвергали экстракции этилацетатом (3×150 мл), а затем промывали водн. NaHCO₃ (5%, 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества коричневого цвета. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром/EtOAc (5:1→2:1) с получением XIII-3 в виде твердого вещества желтого цвета (14 г, выход: 87%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 284,7.

К раствору бромида винилмагния (66 мл, 66 ммоль, 3,4 экв., 1,0 М раствор в 2-метилтетрагидрофуране) при -70°C в атмосфере азота по каплям в течение 45 мин добавляли раствор Соединения XIII-3 (5,5 г, 19,3 ммоль, 1 экв.) в 120 мл сухого тетрагидрофурана. Через 30 мин при -70°C анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показал, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Полученное масло очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром/EtOAc (5:1→2:1) с получением Соединения XIII-4 (0,5 г, выход: 9%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 278,8.

В колбу вносили Соединение XIII-4 (450 мг, 1,6 ммоль, 1 экв.), NaOMe (864 мг, 16 ммоль, 10 экв.) и 8 мл ДМФА. Полученную смесь нагревали при 130°C в течение 18 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением Соединения XIII-5 (0,2 г, выход: 46%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 274,8.

Соединение XIII-7 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 42, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (XIII-6) вместо Соединения XI-7 (150 мг, выход: 51%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 228,9.

К раствору Соединения XIII-7 (100 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaN (60% в минеральном масле, 35 мг, 0,88 ммоль, 2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин добавляли MeI (75 мг, 0,53 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Далее смесь медленно гасили водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1:2) с получением Соединения XIII-8 (90 мг, выход: 85%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 243,0.

Смесь Соединения XIII-8 (90 мг, 0,374 ммоль) в 10 мл водн. HBr (48%) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь нейтрализовывали путем добавления насыщенного водн. NaHCO₃, подвергали экстракции посредством ДХМ/i-PrOH (3×30 мл, об./об. = 9/1). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного Соединения XIII-9 (70 мг, выход: 82%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 229,0.

Соединение 48 получали согласно методике, аналогичной методике получения XII-7 (51,9 мг, выход: 43%).

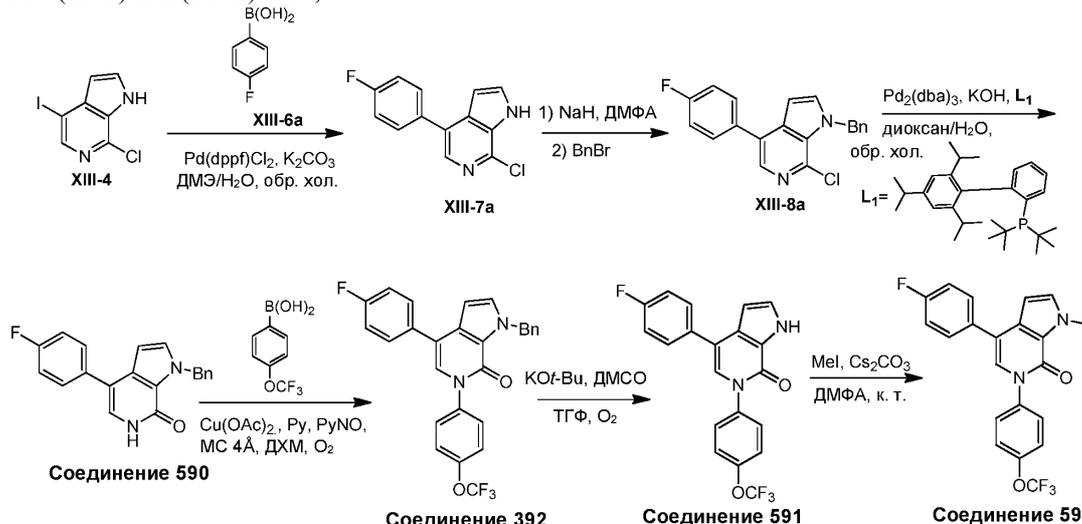
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,03 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,39 (d, J=3 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 388,9.

Соединение 49 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 48, с использованием бромида 1-пропенилмagnия вместо бромида винилmagnия и (4-фторфенил)бороновой кислоты вместо Соединения XIII-6.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,43 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,02 (t, J=8,4 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 416,9.



Соединение XIII-7a получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 42.

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 246,9.

К раствору Соединения XIII-7a (400 мг, 1,63 ммоль, 1 экв.) в 10 мл ДМФА добавляли NaN (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 98 мг, 2,44 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого в колбу добавляли BnBr (417 мг, 2,44 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Анализ посредством ТСХ (ПЭ/ЭА = 5/1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением Соединения XIII-8a (250 мг, выход: 46%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 336,9.

В колбу вносили Соединение XIII-8a (250 мг, 0,74 ммоль, 1 экв.), KOH (499 мг, 8,9 ммоль, 12 экв.), L₁ (97 мг, 0,23 ммоль, 0,3 экв.), 10 мл диоксана и 10 мл H₂O. Колбу продували азотом и затем добавляли Pd₂(dba)₃ (37 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь снова продували азотом и нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (20 мл), подвергали экстракции этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Проводили очистку посредством преп. ТСХ

(ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения 590 (200 мг, выход: 85%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 318,9.

Соединение 392 получали путем сочетания по Сузуки Соединения 590 с Соединением XIII-10 согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 48 (выход: 19%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,53-7,50 (m, 4H), 7,36-7,27 (m, 7H), 7,19 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,14 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,86 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 479,1.

К раствору Соединения 392 (220 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.) и ДМСО (400 мг, 5,14 ммоль, 10 экв.) в 20 мл ТГФ добавляли КО-t-Bu (1,15 г, 10,28 ммоль, 20 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. в атмосфере кислорода. Реакционную смесь гасили водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Проводили очистку посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения 591 в виде твердого вещества белого цвета (140 мг, выход: 70%).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,37 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 4H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (t, J=2,8 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 3H), 6,48 (t, J=2,4 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 388,9.

К раствору Соединения 591 (200 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.) в 5 мл ДМФА добавляли Cs₂CO₃ (336 мг, 1,03 ммоль, 2 экв.) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. В колбу со смесью добавляли MeI (146 мг, 1,03 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 18ч при к.т. Смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения 592 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (90 мг, выход: 43%).

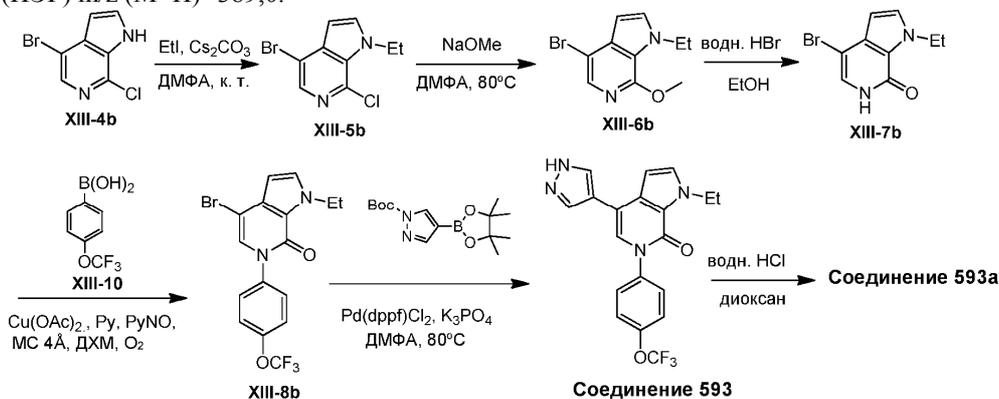
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,68-7,64 (m, 4H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 6,42 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 403,1.

Соединение 394 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 392, с использованием 4-бром-7-хлор-1H-пирроло [2,3-c]пиридина вместо Соединения XIII-4, Соединения XIII-6 вместо Соединения XIII-6а и метилйодида вместо BnBr.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 389,0.



Соединение 593 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 48, с использованием Соединения XIII-4b вместо Соединения XIII-4. Этилирование посредством EtI и обработку посредством NaOMe проводили согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 592 и Соединения XIII-5. После гидролиза посредством Соединение XIII-7b подвергали двум реакциям сочетания по Сузуки с получением Соединения 593 в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,94 (s, 1H), 8,05~7,98 (m, 2H), 7,63~7,61 (m, 2H), 7,52~7,49 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 389,1.

Соль HCl Соединения 593а: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,01 (s, 2H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 389,1.

Соединение 595 получали посредством сочетания по Сузуки Соединения XIII-4b с Соединением XIII-6а с последующим дехлорированием согласно той же методике, которая описана выше для дехлорирования Соединения XIII-8а.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 11,18 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,41 (d,

J=3,2 Гц, 1H), 4,66 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,52 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 257,1.

Соединение 594 получали путем сочетания по Сузуки Соединения 595 с Соединением XIII-10 согласно той же методике, по которой получали Соединение 48.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,54-7,51 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,62 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,51 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 417,2.

Соединение 615 получали в виде твердого вещества белого цвета путем взаимодействия Соединения 593 с 2-(2-бромэтоксигидро)тетрагидро-2H-пираном в присутствии Cs₂CO₃ в ДМФА при 50°C с последующим снятием защиты с гидроксигруппы с использованием TsOH в MeOH при 60°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,12 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 4,92 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,57 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,16 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,76 (q, J=4,6 Гц, 2H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 433,0.

Соединение 596 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 48.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 5H), 6,68 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 465,1.

Соль HCl Соединения 596a: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 5H), 6,66 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 465,1.

Соединение 614 получали путем снятия защиты с аминогруппы Соединения 596 с использованием KO-t-Bu с последующей реакцией с 2-(2-бромэтоксигидро)тетрагидро-2H-пираном в присутствии Cs₂CO₃ в ДМФА и дальнейшим снятием защиты с гидроксигруппы с использованием TsOH в MeOH.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,60 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,54 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (t, J=5,6 Гц, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 419,1.

Соединение 597 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 48, с использованием (4-цианофенил)бороновой кислоты вместо Соединения XIII-10.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,60 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Соль HCl Соединения 597a: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Соединение 600 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 597, с использованием Вос-защищенного сложного эфира бороновой кислоты вместо Соединения XIII-6.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H).

Соль HCl Соединения 600a: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,00 (m, 4H), 7,74 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H).

Соединение 599 получали посредством сочетания по Сузуки 4-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-7(6H)-она с (4-хлорфенил)бороновой кислотой, а затем сочетания по Сузуки с Соединением XIII-6 согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения XIII-8b и Соединения 593.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,58 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Соединение 598 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 599, с использованием Вос-защищенного сложного эфира бороновой кислоты вместо XIII-6.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,62 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H).

Соль HCl Соединения 598a: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,05 (d, J=2 Гц, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,6 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H).

Соединения 601 и 602 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 598, с использованием соответствующих ароматических бороновых кислот. Соответствующие соли HCl Соединений 601a и 602a также получали путем взаимодействия с водн. HCl в ацетонитриле.

Соединение 601: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,07 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,34 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 349,0.

Соединение 601a: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,04 (s, 2H), 7,42 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,93 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,09-4,05 (m, 5H), 2,04 (s, 3H), 1,35 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 348,9.

Соединение 602: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,62 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H).

Соединение 602а: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,06 (s, 2H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,62 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 374,9.

Соединение 603 получали путем снятия бензильной защиты с 1-бензил-4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6H)-она с получением промежуточного соединения, представляющего собой 4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6H)-он с последующим сочетанием по Сузуки с Соединением XIII-6 с получением конечного продукта.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 375,0.

Соединение 604 получали путем Сочетания по Сузуки 4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6H)-она с Соединением XII-8b.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,93 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,67 (d, J=2,4 Гц, 1H).

Соль HCl Соединения 604а: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,28 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,67 (d, J=2,4 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 361,0.

Соединение 609 получали путем гидрогенирования с использованием Pd/C 4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6H)-она с использованием Pd/C в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,15 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,35 (t, J=2,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,37 (d, J=2,0 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 295,0.

Соединение 610 получали путем этилирования Соединения 609 с использованием EtI в присутствии Cs₂CO₃ в ДМФА.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,57-7,55 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,56 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,33 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,46 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 322,9.

С использованием различных методик, описанных в примере 5-F, также были получены другие соединения.

Соединение 605: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 10,73 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 324,9.

Соединение 606: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,95 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,68 (d, J=2,0 Гц, 1H).

Соль HCl: МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 310,9.

Соединение 607: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,93 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,1-7,89 (m, 2H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,96-6,86 (m, 2H), 6,68 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,08 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,36 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 334,9.

Соединение 608: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,37 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 4H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,70 (d, J=2,4 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 301,9.

Соединение 611: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10,97 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,50 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,51 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,33 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 242,9.

Соединение 612: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,08 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,58 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 215,0.

Соединение 613: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,91 (s, 1H), 11,00 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,54 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,36 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 229,1.

Соединение 616: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,93 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 7,96 (ушир. s, 2H), 7,35 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,60 (d, J=2,8 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 201,1.

Соединение 647 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 593, с использованием бензилобромида вместо этилбромида в реакции с Соединением XIII-4b. После сочета-

ния по Сузуки с Соединением XIII-10 бензил заменяли изопропилом посредством реакции с KO-t-Bu с последующей заменой изопропилиодидом. Проводили второе сочетание по Сузуки с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом с получением конечного продукта.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,67 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 417,1.

Соединение 648 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 647, с использованием Вос-защищенного сложного эфира бороновой кислоты в последней реакции сочетания.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 12,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,67 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 403,1.

Соединения 649 и 650 получали путем сочетания по Сузуки 4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-7(6H)-она с циклопропилбороновой кислотой с последующим вторым сочетанием по Сузуки с соответствующими сложными эфирами бороновых кислот.

Соединение 649: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,57 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,07-0,96 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 415,0.

Соединение 650: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 12,95 (ушир. s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,58 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 401,1.

Соединения 651 и 654 получали путем взаимодействия 4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-7(6H)-она с 1-хлор-2-метоксиэтаном в присутствии Cs_2CO_3 в ДМФА с последующим сочетанием по Сузуки с соответствующими сложными эфирами бороновых кислот.

Соединение 651: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,61 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 433,1.

Соединение 654: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 12,96 (ушир. s, 1H), 8,03 (ушир. s, 2H), 7,63 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,61 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4,66 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,65 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 419,1.

Соединения 652 и 653 получали путем взаимодействия 4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-7(6H)-она с 1-бром-2-фторэтаном в присутствии Cs_2CO_3 в ДМФА с последующим сочетанием по Сузуки с соответствующими сложными эфирами бороновых кислот.

Соединение 652: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 12,96 (ушир. s, 1H), 8,03 (ушир. s, 2H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,66 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 4,69 (m, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 407,1.

Соединение 653: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,65 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,84-4,77 (m, 3H), 4,69 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 421,1.

Соединение 655 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 593, в которой 1-(дифторметокси)-4-йодбензол использовали вместо XIII-10, а в качестве катализаторов реакции использовали CuI, Cs_2CO_3 и 8-гидроксихинолин в ДМСО/диоксане. Реакционную смесь продували N_2 и перемешивали при 110°C в течение ночи. На последней стадии реакции сочетания Pd-118 и K_3PO_4 использовали вместо Pd(dppf) Cl_2 и K_2CO_3 .

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 3H), 7,32-7,14 (m, 4H), 6,59 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 691 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 593, с использованием 4-бром-1-(2-этоксиэтил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-7(6H)-она вместо Соединения XIII-8b.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,83 (ушир. s, 2H), 7,51 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,29 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,47 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,76 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,81 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,45 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,15 (t, J=6,9 Гц, 3H).

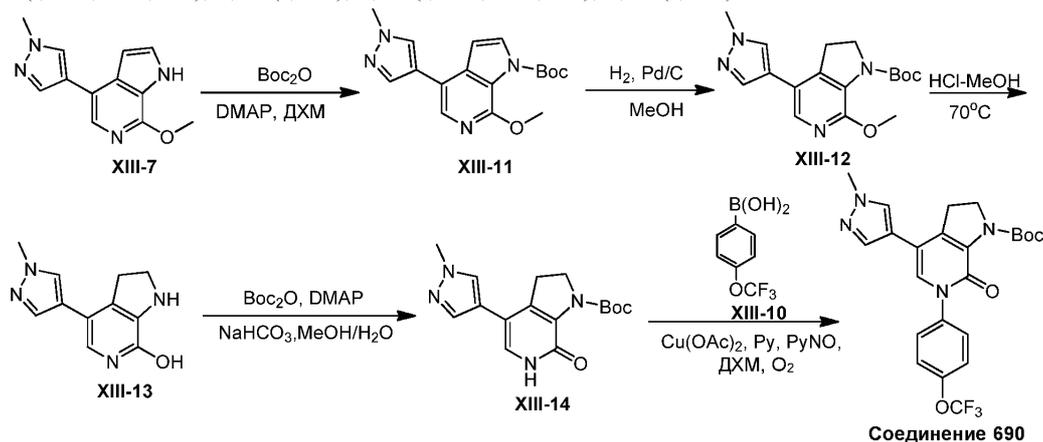
МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 433,1.

Соединение 692 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 593, с использованием 4-бром-1-(2-изопропоксиэтил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6Н)-она вместо Соединения XIII-8b.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,85 (ушир.с., 2H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,46 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,74 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,79 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 1,09 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

Соединение 693 получали путем сочетания по Сузуки 4-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7(6Н)-она с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирразолом, катализируемого посредством Pd-118/ K_3PO_4 в смеси диоксан/ H_2O , с последующей реакцией с ацетилхлоридом с получением конечного продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,53 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,28 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,04 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,36 (s, 3H).



Соединение XIII-7 (2,5 г, 11 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), затем добавляли DMAP (98 мг, 0,66 ммоль) и Woc_2O (2,87 г, 13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем растворитель удаляли под вакуумом с получением Соединения XIII-11 (3,3 г, выход: 91,6%).

Соединение XIII-11 (4 г, 12,2 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл), затем добавляли Pd/C (400 мг, 10%). Полученную смесь трижды продували азотом и затем перемешивали при 70°C в течение 40 ч. Далее растворитель удаляли под вакуумом с получением Соединения XIII-12 (3,1 г, выход: 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение XIII-12 (3,3 г, 10,3 ммоль) растворяли в HCl-MeOH (4 М, 30 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Далее растворитель удаляли под вакуумом с получением Соединения XIII-13 (2,1 г, выход: 97%) в виде твердого вещества белого цвета.

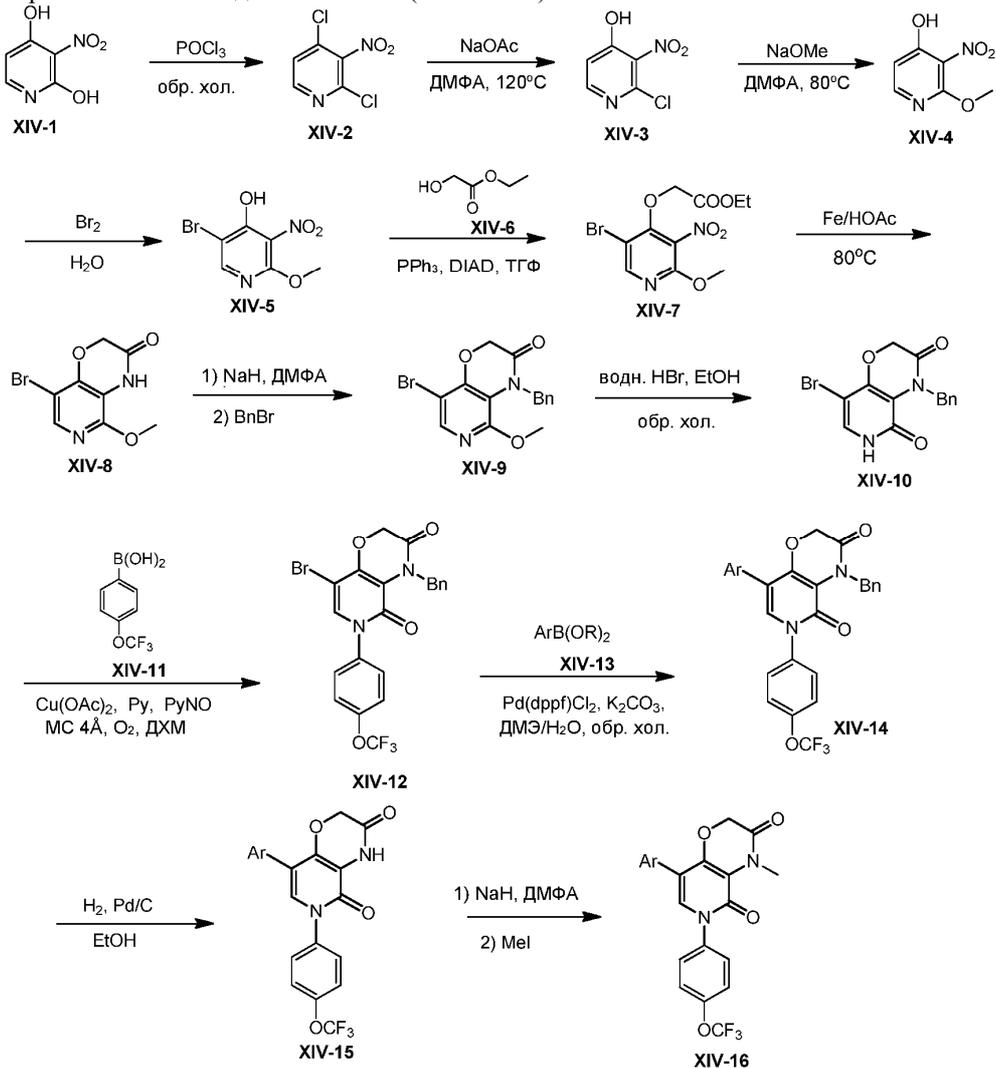
Соединение XIII-13 (1,5 г, 6,9 ммоль) растворяли в нас. водн. NaHCO_3 (20 мл) и MeOH/ H_2O (об./об. = 1/1, 20 мл), затем добавляли DMAP (102 мг, 0,69 ммоль) и Woc_2O (2,27 г, 1,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Далее полученную смесь подвергали экстракции посредством ЭА, объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества желтоватого цвета. Полученный неочищенный продукт очищали с получением Соединения XIII-14 (380 мг, 16,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение XIII-14 подвергали взаимодействию с Соединением XIII-10 согласно стандартной методике, описанной в настоящем документе, с получением Соединения 690 (230 мг, 41,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,51 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,11 (t, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05 (t, $J=8,3$ Гц, 2H), 1,52 (s, 9H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 477,2.

Пример 5-G. Синтез Соединений 50-53 (схема XIV)



Соединение XIV-1 (10 г, 64,1 ммоль) добавляли в POCl_3 (20 мл), полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и приливали к насыщенному водному раствору Na_2CO_3 , полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc . Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением Соединения XIV-2 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (10 г, выход: 83%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,45 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=5,4$ Гц, 1H).

К раствору Соединения XIV-2 (10 г, 52,1 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли NaOAc (10,3 г, 125 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и приливали к воде, подвергали экстракции посредством EtOAc . Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения XIV-3 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (5,4 г, выход: 60%).

^1H ЯМР (CD_3OD , 300 МГц): δ 8,14 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=6,0$ Гц, 1H).

К раствору Соединения XIV-3 (5,4 г, 31,03 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaOMe (8,4 г, 155,17 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Смесь охлаждали до к.т., приливали к воде и подвергали экстракции посредством EtOAc . Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения XIV-4 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (4,5 г, выход: 85%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 11,48 (ушир. s, 1H), 8,10 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,11 (s, 3H).

К суспензии Соединения XIV-4 (4,5 г, 26,47 ммоль) в воде (30 мл) по каплям добавляли Br_2 (5,3 г, 33,35 ммоль) при к.т., полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем нагревали при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением Соединения XIV-5 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

(3,0 г, выход: 46%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,29 (s, 1H), 4,08 (s, 3H).

В колбу вносили Соединение XIV-5 (2,49 г, 10 ммоль, 1 экв.), XIV-6 (1,25 г, 12 ммоль, 1,2 экв.), PPh_3 (3,14 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) и 30 мл безводного ТГФ, трижды проводили продувку азотом. В полученную смесь по каплям добавляли DIAD (2,42 г, 12 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После этого полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение еще 16 ч. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии с получением Соединения XIV-7 (3 г, выход: 89%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,33 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,27 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

В колбу вносили Соединение XIV-7 (3 г, 8,96 ммоль, 1 экв.), порошок Fe (2 г, 35,82 ммоль, 4 экв.) и 40 мл AcOH . Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь охлаждали до к.т., доводили pH до 7-8 насыщенным водн. K_3PO_4 , проводили экстракцию посредством EtOA (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии с получением Соединения XIV-8 (1,5 г, выход: 65%).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 260,8.

К раствору Соединения XIV-8 (1 г, 3,86 ммоль, 1 экв.) в 15 мл ДМФА добавляли NaH (60%, 185 мг, 4,63 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого добавляли VnBr (792 мг, 4,63 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOA (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии с получением XIV-9 (1,2 г, выход: 89%).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 350,9.

К раствору Соединения XIV-9 (50 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в 6 мл EtOH добавляли 1 мл водн. NBr (40%). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Анализ посредством ТСХ (ЭА) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь охлаждали до к.т., доводили pH до 7-8 насыщенным водн. NaHCO_3 , проводили экстракцию посредством EtOA (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением Соединения XIV-10 (45 мг, выход: 95%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,49 (ушир. s, 1H), 7,26-7,22 (m, 6H), 5,64 (s, 2H), 4,73 (s, 2H).

Получение Соединения XIV-12 проводили согласно общей методике, описанной для синтеза Соединения X-6.

Соединение 50 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 40, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения X-7.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30-7,17 (m, 11H), 5,58 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 496,9.

Соединение 51 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 40.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,29-7,19 (m, 11H), 7,05-7,02 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 4,60 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 511,2.

Соединение 52: В колбу вносили Соединение 51 (340 мг, 0,67 ммоль), Pd/C (34 мг, 10% моль) и 10 мл EtOH . Полученную смесь перемешивали в течение 30 ч в атмосфере водорода (примерно 345 кПа (50 psi)). Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь фильтровали; фильтрат концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ с получением Соединения 52 (190 мг, выход: 68%).

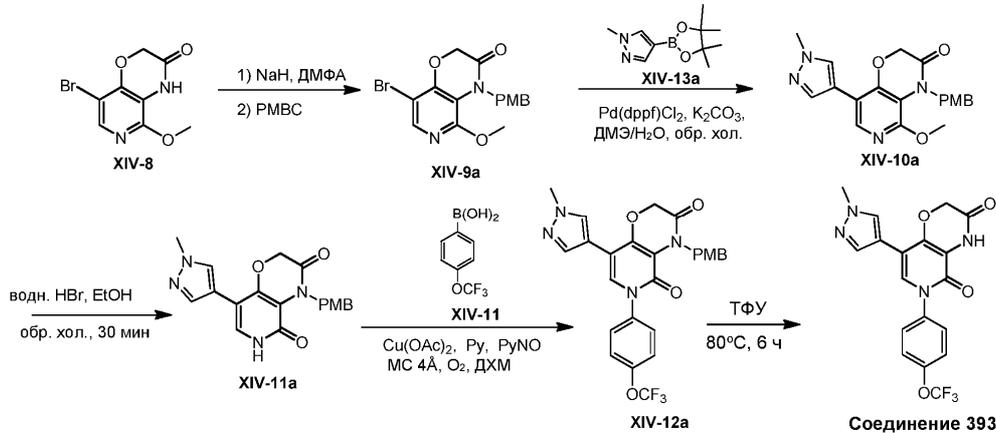
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,40-7,38 (m, 4H), 7,12-7,10 (m, 3H), 4,74 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 421,2.

Соединение 53: К раствору Соединения 52 (100 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в 5 мл ДМФА добавляли NaH (14 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого в колбу добавляли MeI (50,7 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали

с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ с получением Соединения 53 (55,5 мг, выход: 54%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).



К раствору Соединения XIV-8 (200 мг, 0,77 ммоль, 1 экв.) в 10 мл ДМФА добавляли NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 60 мг, 1,16 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого в колбу добавляли PMBC (181 мг, 1,16 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение еще 16 ч при к.т. Анализ посредством ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь добавляли водой (20 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением Соединения XIV-9а (245 мг, выход: 85%).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 379,0.

Соединение XIV-12а получали согласно схеме, представленной выше.

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 526,9.

Полученную смесь Соединения XIV-12а (100 мг, 0,19 ммоль) и 5 мл ТФУ нагревали при 80°C в течение 6 ч. Анализ посредством ТСХ (ЭА) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь охлаждали до к.т., большую часть ТФУ упаривали, полученный остаток нейтрализовывали насыщенным водн. NaHCO_3 , подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ (ЭА) с получением Соединения 393 (72,3 мг, выход: 93%).

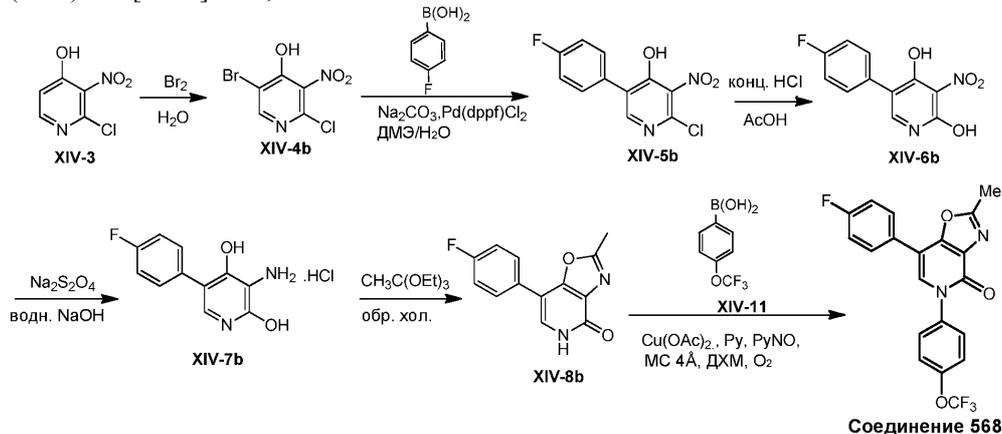
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,06 (ушир. s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 406,9.

Соединение 396 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XIV-12а, с использованием метилйодида вместо PMBC.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,64-7,61 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 420,9.



Соединение XIV-5b получали из Соединения XIV-3 в две стадии путем бромирования и сочетания по Сузуки с (4-фторфенил)бороновой кислотой с использованием стандартной методики, описанной в настоящем документе.

Раствор Соединения XIV-5b (1,5 г, 5,6 ммоль) в конц. HCl/AcOH (14 мл, об./об. = 1/1) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения XIV-6b без дополнительной очистки (1,1 г, выход: 78%).

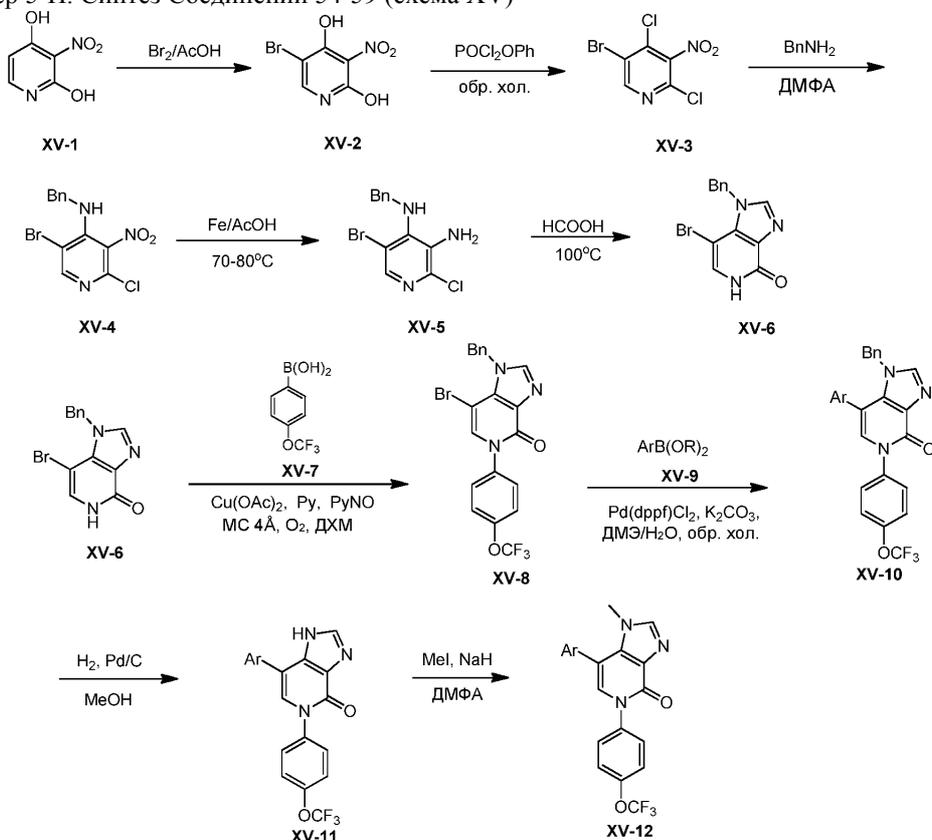
Соединение XIV-6b (1,1 г, 4,4 ммоль) добавляли в водн. NaOH (15 мл, 1 М). Далее добавляли Na₂S₂O₄ (1,5 г, 8,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в темноте в течение 1 ч. После завершения реакции по данным ТСХ (ПЭ/ЭА = 1:2) полученную смесь подкисляли до pH 5-6, затем подвергали экстракции посредством ЭА. Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом с получением Соединения XIV-7b без дополнительной очистки (0,8 г, выход: 83%).

Смесь Соединения XIV-7b (0,8 г, 3,6 ммоль) в CH₃C(OEt)₃ (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали ЭА/ПЭ (1:1) с получением неочищенного Соединения XIV-8b (340 мг, выход: 39%).

Соединение 568 получали посредством сочетания по Сузуки Соединения XIV-8b с Соединением XIV-11 с использованием стандартной методики, описанной в настоящем документе.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 300 МГц): δ 7,78 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 2,59 (s, 3H).

Пример 5-Н. Синтез Соединений 54-59 (схема XV)



К раствору Соединения XV-1 (15 г, 96,2 ммоль) в AcOH (120 мл) добавляли Br₂ (16,7 г, 105,8 ммоль). После добавления полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Далее полученную реакционную смесь приливали к ледяной воде, полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением Соединения XV-2 в виде твердого вещества желтого цвета (14 г, выход: 60%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 7,85 (s, 1H).

Соединение XV-2 (2 г, 8,5 ммоль) добавляли в POCl₂OPh (10 мл) и затем полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и нейтрализовывали насыщенным водн. Na₂CO₃, полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением Соединения XV-3 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. (1,5 г, выход: 65%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,71 (s, 1H).

К раствору Соединения XV-3 (544 мг, 2 ммоль) в 10 мл DMF добавляли BnNH₂ (268 мг, 2 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции по-

средством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии с получением Соединения XV-4 в виде твердого вещества белого цвета (400 мг, выход: 58%).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 342,2.

К раствору Соединения XV-4 (200 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) в 6 мл AcOH добавляли порошок Fe (131 мг, 2,34 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь нагревали при 70-80°C и перемешивали в течение 3 ч. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь охлаждали до к.т., нейтрализовывали насыщенным водн. K₃PO₄, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением масла желтого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ с получением неочищенного Соединения XV-5 (182 мг, выход: 100% неочищенного вещества).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 313,9.

Смесь Соединения XV-5 (1,5 г, 4,8 ммоль, 1 экв.) и 20 мл муравьиной кислоты нагревали при 100°C в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., нейтрализовывали насыщенным водн. K₃PO₄, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением Соединения XV-6 (1,2 г, выход: 82%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 304,0.

Получение Соединения XV-8 проводили согласно методике, аналогичной методике получения Соединения X-6 (1,1 г, выход: 61%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 465,9.

Соединение 54 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 40.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,75 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,26-6,90 (m, 10H), 6,55-6,50 (m, 2H), 4,92 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 480,2.

Соединение 55 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 40, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения X-7.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,73 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32-7,19 (m, 6H), 6,92 (s, 1H), 6,73-6,63 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 466,0.

Соединение XV-11: В колбу вносили Соединение XV-10, Pd/C (10% моль) и EtOH. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч в атмосфере водорода (примерно 345 кПа (50 psi)). Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь фильтровали; фильтрат концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ с получением Соединения XV-11.

Соединение 56 получали в результате каталитического гидрогенирования Соединения 54 с использованием Pd/C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 13,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 390,0.

Соединение 57 получали в результате каталитического гидрогенирования Соединения 55.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 12,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 3,99 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 376,0.

Соединение XV-12: К раствору Соединения XV-11 (1 экв.) в ДМФА добавляли NaN (1,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого добавляли MeI (1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Анализ посредством ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) показал, что реакция завершилась. Полученную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения XV-12.

Соединение 58 получали путем взаимодействия Соединения 56 с NaN в ДМФА, а после этого с MeI.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,90-7,75 (m, 3H), 7,56-7,13 (m, 7H), 4,19 (s, 3H).

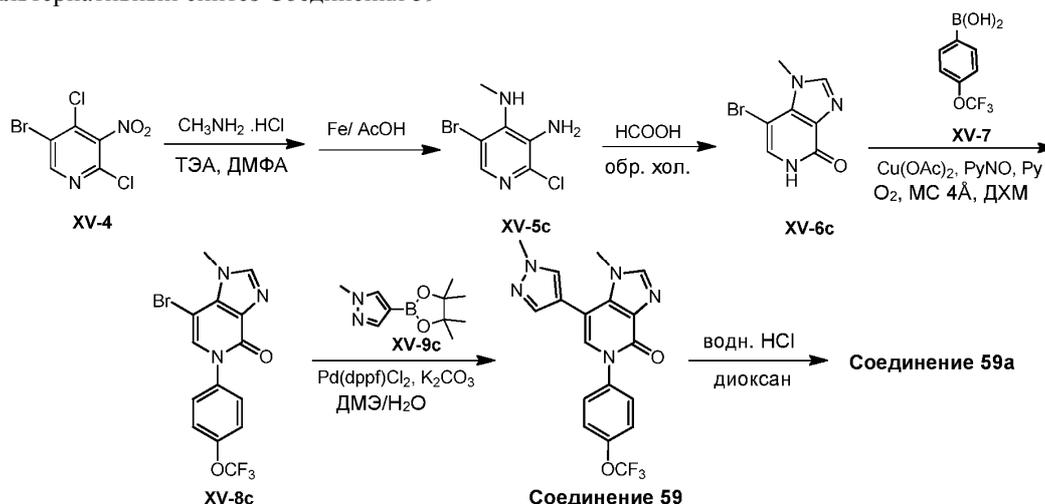
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 404,0.

Соединение 59 получали из Соединения 57.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 4,17 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 390,1.

Альтернативный синтез Соединения 59



Альтернативный синтез Соединения 59 проводили согласно стандартной методике, описанной в настоящем документе. Соль HCl Соединения 59а: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,43 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,38 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 390,1.

Соединение 636 получали согласно модифицированному способу синтеза, где XV-3 подвергали реакции с этиламино вместо бензиламина с последующими реакциями сочетания по Сузуки. Вместо Pd(dppf)Cl $_2$ и K $_2$ CO $_3$ использовали Pd-118, K $_3$ PO $_4$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,01 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,06 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 637 получали путем сочетания по Сузуки модифицированного Соединения XV-5 (где бензил заменен этилом) с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом с последующим взаимодействием с HCOOH.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 12,2 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,04 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,11 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 638 получали согласно той же методике, которую использовали для синтеза Соединения 637, с использованием Вос-защищенного сложного эфира бороновой кислоты.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,41 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,16 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,28 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 640 получали согласно той же методике, которую использовали для синтеза Соединения 636, с Вос-защищенным сложным эфиром бороновой кислоты вместо последней реакции сочетания по Сузуки.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 13,07 (ушир. s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,97 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,02 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соль HCl Соединения 640а: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,76 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,65 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,05 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,08 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соединение 641 получали путем гидрогенирования (примерно 345 кПа (50 psi)) Соединения XV-8 в этаноле с использованием Pd/C при 40°C в течение ночи.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,58 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 6H), 6,78 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соль HCl Соединения 641а: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,01 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 6H), 6,83 (d, $J=6,4$ Гц, 1H).

Соединение 639 получали путем гидрогенирования модифицированного Соединения XV-8 (где бензил заменен этилом) с использованием Pd/C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,55 (m, 5H), 6,83 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,23 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,40 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соль HCl Соединения 639а: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,69 (s, 1H), 7,69 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 4H), 6,96 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,31 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,43 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

В качестве альтернативы Соединение 639 может быть получено в результате взаимодействия Соединения 641 с NaH с последующим взаимодействием с этилийодидом.

Соединение 642 получали путем сочетания по Сузуки Соединения XV-8 с 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом с последующим снятием защиты с бензильной группы с использованием KO-t-Bu в ДМСО.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,17 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,41 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 643 получали путем сочетания по Сузуки Соединения XV-8 с 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом с последующим снятием защиты с бензильной группы с использованием КО-t-Bu в ДМСО.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 13,63 (ушир. s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,52 (m, 2H), 1,44 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Соединение 644 получали путем сочетания по Сузуки модифицированного Соединения XV-8 (где бензил заменен метилом) с 1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом с использованием Pd-118 и K_3PO_4 в диоксане/ H_2O при нагревании в течение 8 ч.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,40 (t, J=8,8 Гц, 3H).

Соединение 645 получали путем Сочетания по Сузуки модифицированного Соединения XV-8 (где бензил заменен метилом) с 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом с использованием Pd-118 и K_3PO_4 в диоксане/ H_2O при нагревании с обратным холодильником в течение 8 ч.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,04 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Соединение 646 получали путем сочетания по Сузуки Соединения XV-8 с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом, затем снятия защиты с бензильной группы посредством КО-t-Bu с последующим депротонированием посредством NaN в ДМФА, а затем реакции с 1-бром-2-фторэтаном.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Соединение 665 получали путем сочетания по Сузуки Соединения XV-8 с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом, затем снятия защиты с бензильной группы посредством КО-t-Bu с последующим депротонированием посредством NaN в ДМФА, а затем взаимодействия с MeI.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,1.

Соединение 669 получали путем взаимодействия 7-бром-3-этил-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5Н)-она с Соединением XV-7 согласно стандартной реакции, катализируемой ацетатом меди/пиридином/пиридин-N-оксидом, в ДМФА при 100°C с получением 7-бром-3-этил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5Н)-она с последующим сочетанием по Сузуки с трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилатом, катализируемым Pd-118/ K_3PO_4 в смеси диоксан/ H_2O в условиях нагревания с обратным холодильником с получением конечного продукта.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 12,86 (ушир. s, 1H), 8,43 (ушир. s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (ушир. s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,45 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,1.

Соединение 670 получали путем взаимодействия Соединения 642 с этилийодидом в присутствии NaN в растворе в ДМФА при к.т. в течение 2 ч.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,29 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,56 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,24 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,59-1,51 (m, 6H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,1.

Соединение 671 получали путем взаимодействия Соединения 643 с этилийодидом в присутствии NaN в растворе в ДМФА при к.т. в течение 2 ч.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,33 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 9H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,9.

Соединение 673 получали путем взаимодействия Соединения 643 с метилиодидом в присутствии NaN в растворе в ДМФА при к.т. в течение 2 ч.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, J=10,0 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,38-7,34 (m, 3H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,1.

Соединение 672 получали путем взаимодействия Соединения XV-8 с трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилатом, катализируемого посредством Pd-118/ K_3PO_4 в смеси диоксан/ H_2O в условиях нагревания с обратным холодильником в течение ночи с последующим удалением защитной группы с бензильной группы с использованием t-BuOK в ДМСО/ТГФ при к.т. в течение 1 ч в атмосфере кислорода.

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361,9.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 13,66 (ушир. s, 1H), 12,87 (ушир. s, 1H), 8,45 (ушир. s, 1H), 8,31

(ушир. s, 1H), 8,19 (ушир. s, 1H), 7,79 (ушир. s, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H).

Соединение 674 получали путем взаимодействия 7-бром-1,2-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-она с Соединением XV-7 согласно стандартной реакции, катализируемой ацетатом меди/пиридином/пиридин-N-оксидом, в ДМФА при 100°C с получением 7-бром-1,2-диметил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5H)-она с последующим сочетанием по Сузуки с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом, катализируемым Pd-118/K₃PO₄ в смеси диоксан/H₂O в условиях нагревания с обратным холодильником с получением конечного продукта.

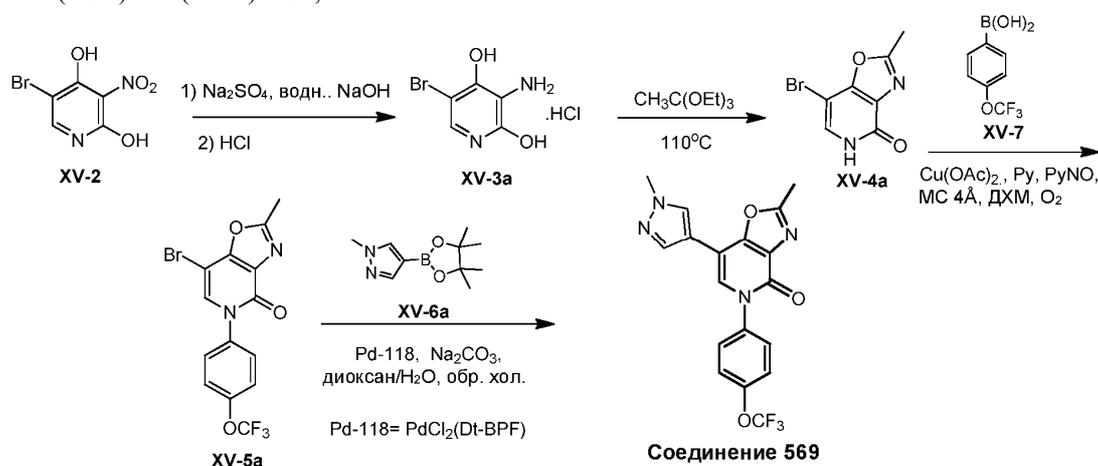
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 404,1.

Соединение 675 получали согласно методике, аналогичной методике синтеза Соединения 674, с использованием трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата вместо 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13,07 (ушир. s, 1H), 7,98 (ушир. s, 1H), 7,69 (ушир. s, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

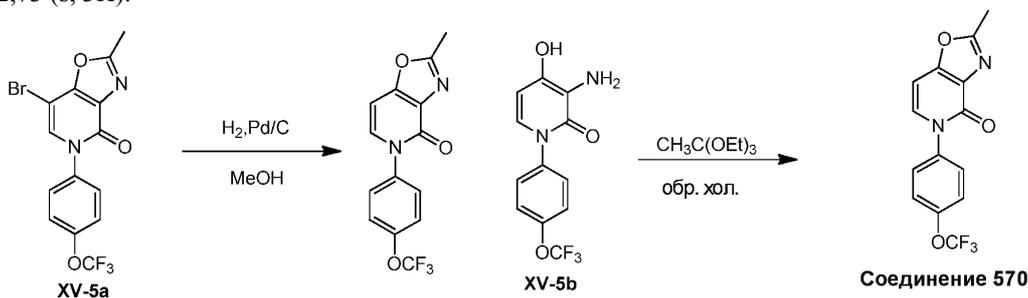
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 390,0.



Соединение XV-4a получали в две стадии из Соединения XV-2 согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения XIV-7b и Соединения XIV-8b. Соединение XV-5a получали посредством сочетания по Сузуки Соединения XV-4a и Соединения XV-7 с использованием стандартной методики, описанной в настоящем документе.

Соединение 569 получали посредством сочетания по Сузуки Соединения XV-5a и Соединения XV-6a согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 209.

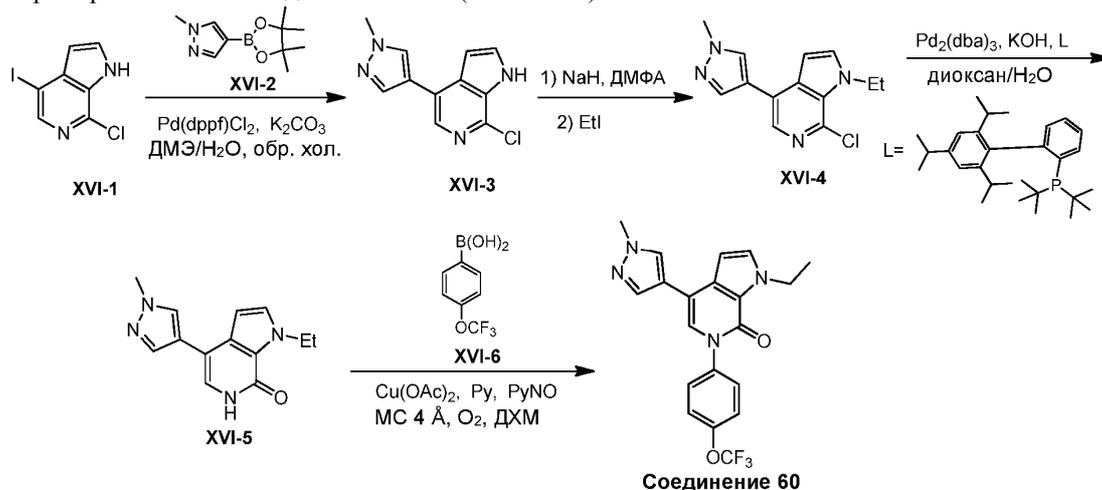
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,40 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).



К раствору Соединения XV-5a (150 мг, 0,39 моль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (20 мг), полученную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ в течение ночи. После завершения реакции, по данным анализа посредством ТСХ (ЭА:ПЭ = 1:1), смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом с получением смеси Соединения 570 и Соединения XV-5b. Полученную смесь добавляли в CH₃C(OEt)₃ (10 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь фильтровали, полученный остаток на фильтре собирали и очищали посредством преп. ТСХ (ЭА:ПЭ = 1:1) с получением Соединения 570 (50 мг, выход: 41%).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,77 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 6,94 (d, J=7,2 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H).

Пример 5-1. Синтез Соединений 60-63 (схема XVI).



Соединение XVI-3 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XIII-7.

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 233,0.

Соединение XVI-4 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XV-12, с использованием этилйодида вместо метилйодида.

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 261,1.

Соединение XVI-5: В колбу вносили Соединение XVI-4 (150 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (285 мг, 0,46 ммоль, 0,8 экв.), KOH (383 мг, 6,84 ммоль, 12 экв.), лиганд (252 мг, 0,57 ммоль, 1 экв.), 10 мл диоксана и 10 мл H_2O , трижды проводили продувку азотом. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 10 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции посредством этилацетата (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Проводили очистку посредством преп. ТСХ с получением Соединения XVI-5 (130 мг, выход: 72%).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 243,1.

Соединение 60 получали согласно методике, аналогичной методике получения X-6.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,47 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,61 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,48 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 403,1.

Соединение 61 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XII-7, с использованием (4-этоксифенил)бороновой кислоты вместо Соединения XII-6.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 9,03 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,86 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 4,07 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 359,9.

Соединение 62 получали из Соединения 61 согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 46.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 2H), 4,07 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

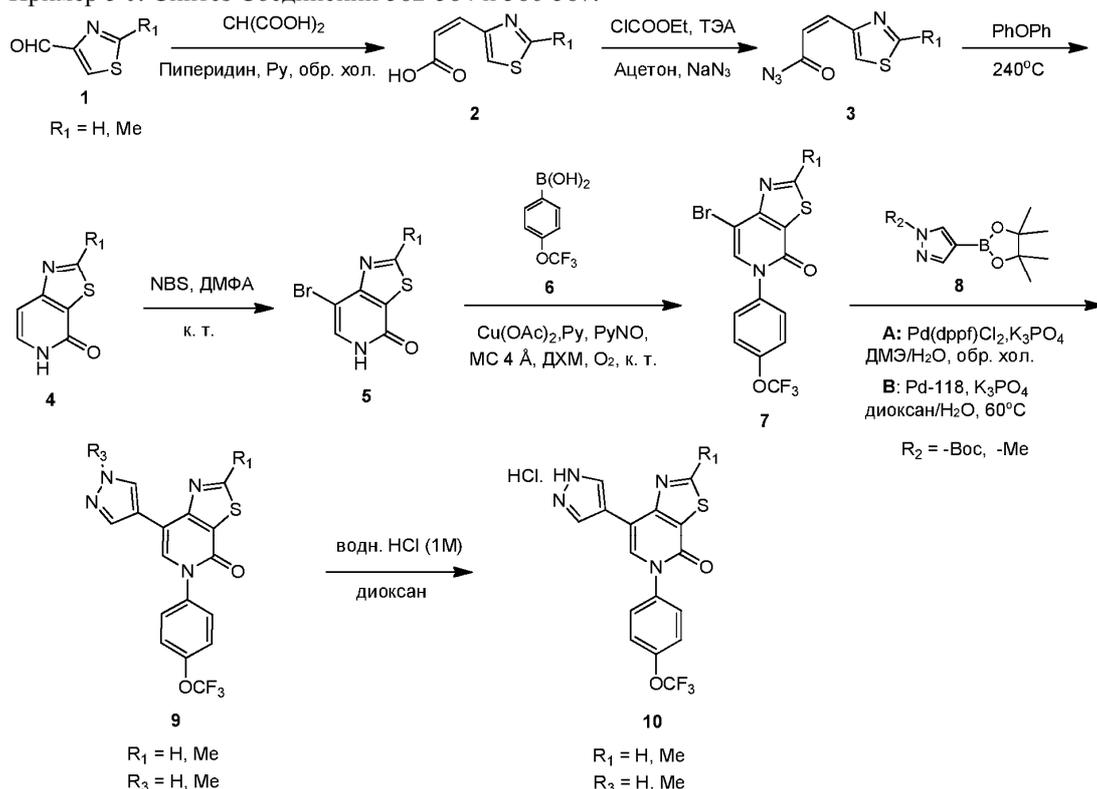
МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 376,0.

Соединение 63 получали из Соединения 61 согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 47.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,08 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 362,0.

Пример 5-Ж. Синтез Соединений 582-584 и 586-587.



В колбу вносили соединение 1 (3,0 г, 1 экв.), малоновую кислоту (1,2 экв.), пиридин (20 мл), пиперидин (1,56 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч, охлаждали, концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток разбавляли водой и доводили pH ~5 путем добавления водн. HCl, твердое вещество фильтровали и промывали водой, полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением Соединения 2.

К раствору Соединения 2 (1,0 г, 1,0 экв.) и ТЭА (1,3 экв.) в 20 мл ацетона по каплям добавляли ClCOOEt (1,2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли в раствор азид натрия (4 экв.) в 30 мл ацетона и воды (об./об. = 1:1) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением Соединения 3.

Соединение 3 добавляли в 10 мл оксидибензола. Полученную смесь перемешивали при 240°C в течение 2 ч, полученную смесь охлаждали до к.т. и перемешивали в течение ночи, полученное твердое вещество коричневого цвета фильтровали и промывали посредством EtOAc с получением Соединения 4 в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета.

Суспензию Соединения 4 (1 экв.), N-бромсукцинимид (1,1 экв.) и 50 мл ДМФА перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали; полученные твердые вещества последовательно промывали небольшими количествами ДХМ и сушили с получением Соединения 5 в виде твердого вещества коричневого цвета.

Соединение 7 получали в результате взаимодействия Соединения 5 с Соединением 6 с использованием Способа 1, описанного в настоящем документе.

Соединение 9 получали путем сочетания по Сузуки Соединения 7 с соответствующим сложным эфиром 8 бороновой кислоты с использованием стандартной методики А или В, описанной в настоящем документе.

Соединение 582 получали согласно методике А.

$^1\text{H ЯМР}$ (ДМСO- d_6 , 300 МГц): δ 12,96 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,7 Гц, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 378,9.

Соединение 583 получали согласно методике А.

$^1\text{H ЯМР}$ (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ 9,72 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,6 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 393,0.

Соединение 584 получали согласно методике В.

$^1\text{H ЯМР}$ (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (d, J=9,2 Гц, 3H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 407,0.

Соединение 586 получали согласно методике А.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,35-7,24 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 2,90 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 483,0.

Соединение 587 получали согласно методике В.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 12,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,7 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 392,7.

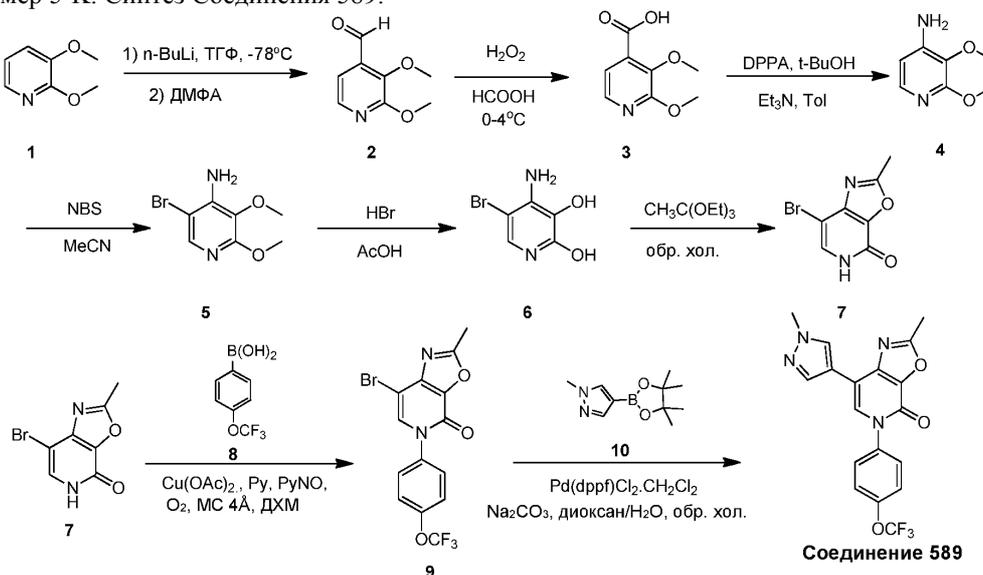
Соединение 585 получали путем сочетания по Сузуки 2-метилтиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-она с (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислотой с использованием того же способа, который описан для синтеза Соединения 7.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ

7,76 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,65 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (d, J=7,2 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 326,8.

Пример 5-К. Синтез Соединения 589.



К раствору Соединения 1 (5 г, 36 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 31,5 мл, 79 ммоль) при -78°C, затем полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли ДМФА (12 мл, 157,5 ммоль) при -78°C, и затем полученную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 1 ч. После завершения реакции полученную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl. Смесь концентрировали под вакуумом, полученный остаток распределяли между H₂O и EtOAc. Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 4:1) с получением Соединения 2 (1,5 г, выход: 25%).

К раствору Соединения 2 (1,5 г, 9,0 ммоль) в HCOOH (20 мл) добавляли H₂O₂ (3,1 г, 27 ммоль) при 0-4°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь гасили посредством водн. NaHSO₃. Смесь концентрировали под вакуумом, полученный остаток распределяли между H₂O и EtOAc. Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения 3 (1,5 г, выход: 94%).

К раствору Соединения 3 (1,5 г, 8,2 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Et₃N (2,1 г, 20,5 ммоль), молекулярное сито 4Å (3,0 г). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 0,5 ч. Далее по очереди добавляли t-BuOH (0,73 г, 9,8 ммоль), DPPA (2,4 г, 8,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь фильтровали, полученный фильтрат распределяли между H₂O и EtOAc. Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1) с получением Соединения 4 (500 мг, выход: 42%).

Соединение 6 получали путем бромирования Соединения 4 с использованием NBS с последующим гидролизом посредством HBr. Смесь Соединения 6 (300 г, 1,5 ммоль) в CH₃C(OEt)₃ (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь фильтровали,

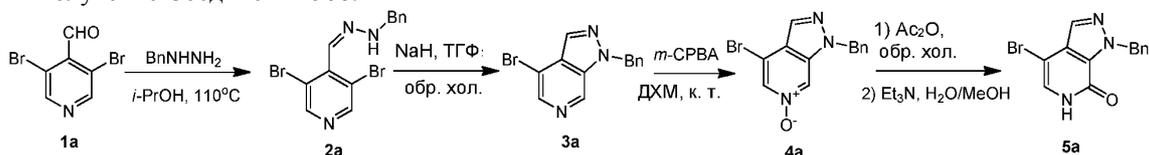
остаток на фильтре промывали ЭА/ПЭ (об./об. = 1/1) с получением Соединения 7 (150 мг, выход: 44%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 230,8.

Соединение 589 получали из Соединения 7 в результате двух стадий сочетания по Сузуки, как показано на приведенной выше схеме.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, J=4,5 Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Получение Соединения 588.



Полученную смесь Соединения 1a (16 г, 60,4 ммоль, 1 экв.), BnNHNH₂ (15 г, 129,3 ммоль, 2 экв.) в 100 мл *i*-PrOH запаивали и нагревали под действием микроволнового излучения при 110°C в течение 20 мин. Анализ посредством ТСХ (ПЭ/ЭА = 5/1) показал, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до к.т. Полученный осадок фильтровали и промывали холодным *i*-PrOH с получением Соединения 2a в виде твердого вещества светло-желтого цвета. (16,5 г, выход: 74%).

Соединение 2a (12 г, 32,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1200 мл ТГФ, обрабатывали NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 1,56 г, 39,02 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. Реакцию медленно гасили водой, проводили экстракцию посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили очистку на колонке (ПЭ/ЭА = 20/1-5/1) с получением Соединения 3a (5,5 г, выход: 59%).

К раствору Соединения 3a (5,5 г, 19,1 ммоль, 1 экв.) в 100 мл ДХМ добавляли *m*-CPBA (6,5 г, 38,2 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили очистку на колонке (ПЭ/ЭА = 5/-1/1) с получением Соединения 4a (5,2 г, выход: 89%).

Раствор Соединения 4a (4 г, 13,1 ммоль, 1 экв.) в 70 мл Ac₂O нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Все летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученный остаток разбавляли посредством MeOH, и доводили pH до 7-8 посредством Et₃N. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 5/1-1/1) с получением Соединения 5a (0,6 г, выход: 15%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 305,9.

Соединение 588 получали из Соединения 5a в три стадии путем сочетания по Сузуки с Соединением 8 с последующим сочетанием по Сузуки с Соединением 10 и затем снятия защиты с бензильной группы с использованием КО-*t*-Bu в ДМСО.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 14,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57-7,51 (m, 3H), 3,88 (s, 3H).

Соль HCl - Соединение 588a: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

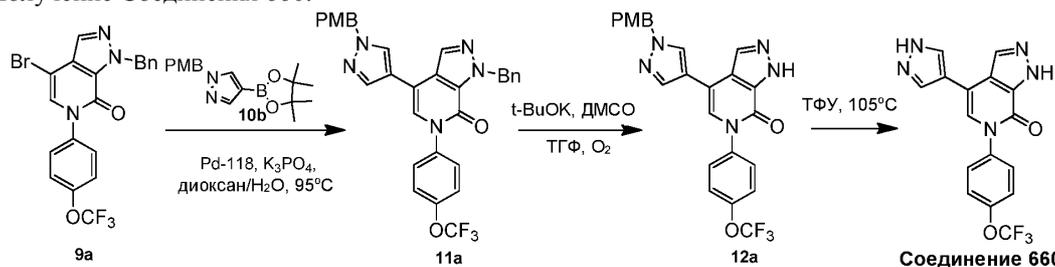
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 376,0.

Соединения 657 и 658 получали путем взаимодействия Соединения 588 с этилийодидом и NaH в ДМФА.

Соединение 657: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,44 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,53 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 658: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,72 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,40 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Получение Соединения 660.



К раствору Соединения 9а (1,8 г, 3,88 ммоль, 1 экв.) в диоксане/Н₂О (72 мл, об./об. = 5/1) добавляли К₃РО₄ (1,6 г, 7,76 ммоль, 2 экв.), Соединение 10b (1,47 г, 4,66 ммоль, 1,2 экв.) и Pd-118 (125 мг, 0,19 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали при 95°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения 11а в виде твердого вещества белого цвета (1,3 г, выход: 59%).

К раствору Соединения 11а (1,3 г, 2,27 ммоль, 1 экв.), ДМСО (1,77 г, 22,76 ммоль, 10 экв.) в ТГФ (75 мл) добавляли t-BuOK (5,1 г, 45,4 ммоль, 20 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в атмосфере кислорода при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 1/3) с получением неочищенного Соединения 12а (1,1 г, выход: 100%).

Раствор Соединения 12а (320 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (5 мл) нагревали при 105°C в течение 3ч. Смесь охлаждали до к.т. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализовывали насыщенным водн. NaHCO₃, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии с получением Соединения 660 (180 мг, выход: 75%).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 14,27 (ушир. s, 1H), 13,00 (ушир. s, 1H), 8,38 (ушир. s, 1H), 8,25 (ушир. s, 1H), 8,01 (ушир. s, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+Na)⁺ 383,9.

Соединения 659 и 661 получали путем взаимодействия Соединения 12а с этилйодидом и NaH в ДМФА, разделения полученных двух промежуточных Соединений и последующей обработки каждого из них посредством ТФУ с получением конечных продуктов.

Соединение 659: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13,01 (ушир. s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (ушир. s, 2H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,43 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,51 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 389,9.

Соединение 661: ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13,04 (br, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27-8,14 (br, 2H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,72 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

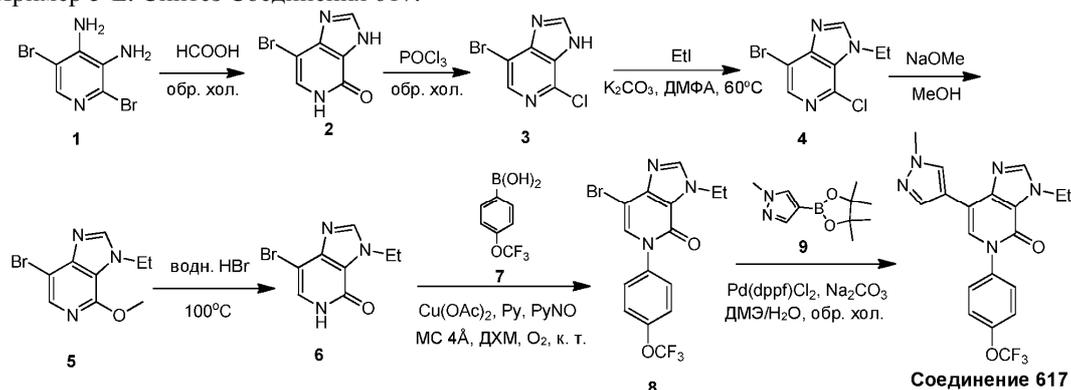
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 389,9.

Соединение 689 получали путем взаимодействия Соединения 9а с (4-фторфенил)бороновой кислотой, катализируемого посредством Pd-118/К₃РО₄ в диоксане/Н₂О при 90°C с последующим снятием защиты с бензильной группы посредством t-BuOK с получением конечного продукта.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,08 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 4H), 7,39 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 390,0.

Пример 5-L. Синтез Соединения 617.



К раствору Соединения 1 (10 г, 37,8 ммоль) добавляли 20 мл НСООН. Полученную смесь нагревали

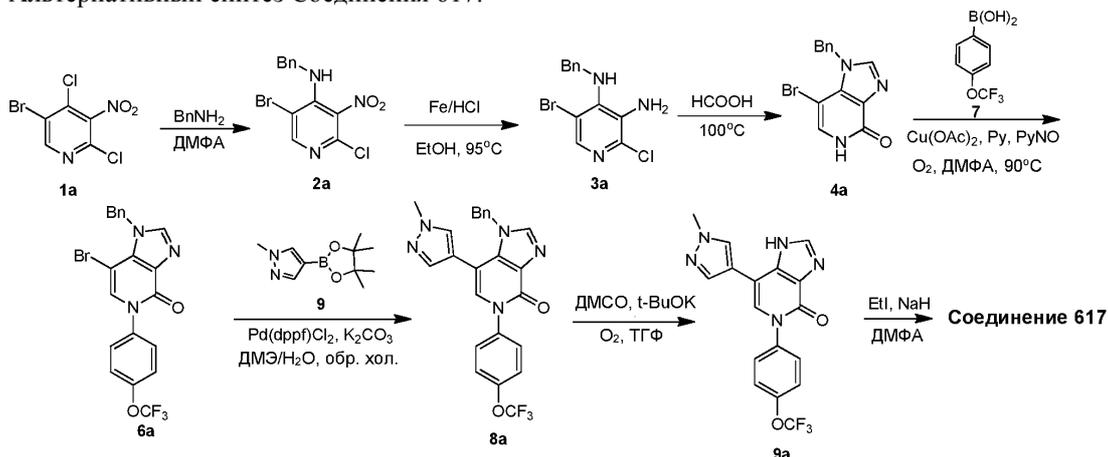
с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали, очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 5:1) с получением Соединения 2 (8 г, выход: 99%).

Смесь Соединения 2 (8,0 г, 37,4 ммоль) в POCl₃ (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. Затем смесь медленно приливали к воде, доводили pH до 7-8 насыщенным водн. NaHCO₃, проводили экстракцию посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1-1:1) с получением Соединения 3 (4,57 г, выход: 53%).

Соединения 4-8 получали согласно методикам, аналогичным описанным в примере 5-F.

Соединение 617 получали в виде твердого вещества белого цвета путем сочетания по Сузуки Соединения 8 с Соединением 9 согласно стандартной методике, описанной в настоящем документе.

Альтернативный синтез Соединения 617.



Подробная методика альтернативного синтеза Соединения 617 описана выше.

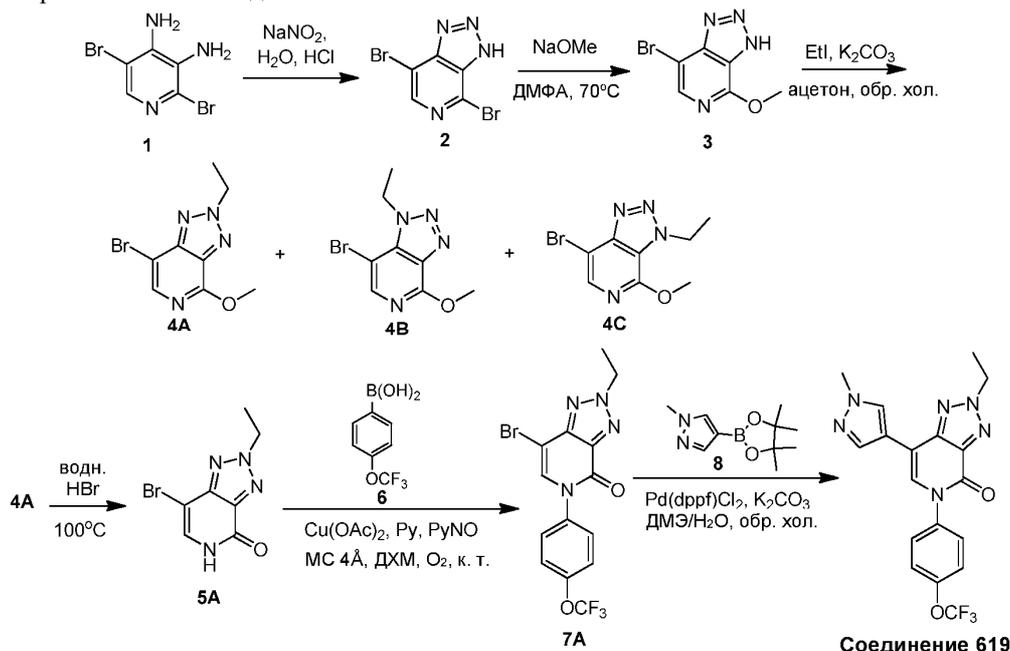
¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,45 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 618 получали путем сочетания по Сузуки Соединения 6 с Соединением 9 с последующим кислотным гидролизом посредством HBr.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,20 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,56 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,53 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 244,1.

Пример 5-M. Синтез Соединения 619.



Раствор NaNO₂ (7,8 г, 113,3 ммоль) в воде (30 мл) по каплям добавляли в раствор Соединения 1 (20 г, 75,5 ммоль) в 2н. соляной кислоте (100 мл) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученный осадок фильтровали, промывали ледяной водой и сушили под вакуумом с получением Соединения 2 (17 г, выход: 82%) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета.

Соединения 3, 4А-4С, 5А и 7А получали согласно методикам, аналогичным описанным в примере 5-Ф.

Соединение 619 получали путем сочетания по Сузуки Соединения 7а с Соединением 8 согласно стандартной методике, описанной в настоящем документе.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 3H), 4,78 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,74 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение 620 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 619, с использованием Вос-защищенного сложного эфира бороновой кислоты вместо Соединения 8.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,79 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,63 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 624 получали из Соединения 4В согласно общей методике, описанной выше.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 4,42 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,1.

Соединение 633 получали из Соединения 4В согласно общей методике, описанной выше, с получением промежуточного Соединения 7В с последующим гидрогенированием с использованием Pd/C с получением конечного продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,46 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,37-7,33 (m, 3H), 6,50 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,60 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,64 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,9.

Соединение 625 получали из Соединения 4С согласно общей методике, описанной выше.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,86 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,1.

Соединение 630 получали из Соединения 4С согласно общей методике, описанной выше с получением промежуточного Соединения 7С с последующим гидрогенированием с использованием Pd/C с получением конечного продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,46 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,92 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,63 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,1.

Соединение 634 получали путем сочетания по Сузуки Соединения 7С с трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилатом с использованием Pd-118, K_3PO_4 в диоксане/ H_2O .

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 13,1 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,86 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,53 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,1.

Соль HCl Соединения 634а: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,36 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,86 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,53 (t, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,0.

Соединение 621 получали путем Сочетания по Сузуки Соединения 4С с Соединением 8 с последующим гидролизом посредством HBr.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 11,8 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,85 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 622 получали путем Сочетания по Сузуки Соединения 4В с Соединением 8 с последующим гидролизом посредством HBr.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 11,66 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 623 получали в виде твердого вещества белого цвета путем защиты аминогруппы Соединения 3 с использованием SEMCl и NaH в ДМФА с последующим сочетанием по Сузуки с Соединением 8 и затем гидролизом посредством HCl в MeOH.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 11,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216,9.

Соединение 631 получали из Соединения 623 путем сначала защиты триазольного водорода посредством Trt-Cl, затем сочетания по Сузуки с (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислотой с использованием стандартной методики, описанной в настоящем документе, с последующим снятием защиты в растворе HCl/MeOH.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,38 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376,9.

Соединение 632 получали путем взаимодействия 3-бензил-7-бром-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4(5Н)-она с Соединением 6 с последующим снятием защиты с Vz-группы с использованием

Pd/C в атмосфере водорода (примерно 310 кПа (45 Psi)) при к.т. в течение ночи.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,67-7,60 (m, 3H), 7,55 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,82 (ушир. s, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 296,9.

Соединение 635 получали согласно схеме синтеза, аналогичной описанной для синтеза Соединения 619, с использованием изопропилйодида вместо этилийодида в реакции с Соединением 3.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,19-5,12 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,75 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Соединение 676 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 619. Сначала получали 7-бром-3-изопропил-4-метокси-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин путем взаимодействия Соединения 3 с изопропилйодидом с последующим сочетанием по Сузуки с Соединением 8, катализируемым Pd(dppf)Cb, и последующим кислотным гидролизом с получением 1-изопропил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин-4(5H)-она. На последней стадии проводили реакцию сочетания с Соединением 6, катализируемую ацетатом меди, с получением указанного конечного продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,41 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (s, 1H), 5,73~5,66 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,75 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 418,9.

Соединение 677 получали аналогично получению Соединения 676 с использованием 7-бром-1-изопропил-4-метокси-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,67~4,57 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,55 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 418,8.

Соединение 679 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 676, с использованием 7-бром-2-(2-фторэтил)-4-метокси-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина в качестве исходного вещества в виде твердого вещества белого цвета.

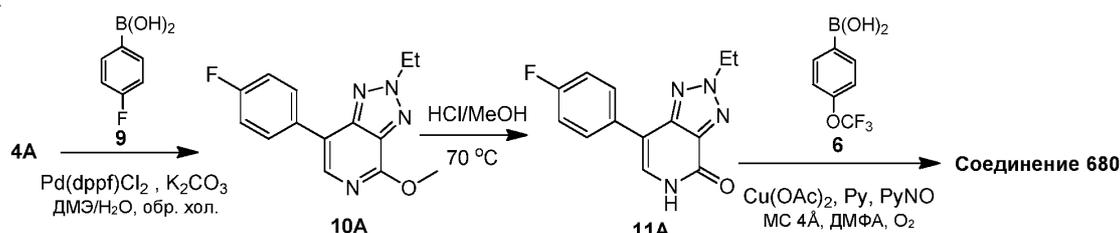
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,09-5,06 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

Соединение 684 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 676, с использованием 7-бром-3-(2-фторэтил)-4-метокси-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,47 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 5,27 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,22 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,04 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,92 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).

Соединение 687 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 676, с использованием 7-бром-1-(2-фторэтил)-4-метокси-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридина в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,85 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,73 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,65 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,60 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).



Смесь Соединения 4А (1,0 г, 3,906 ммоль, 1 экв.), Соединения 9 (820 мг, 5,859 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (287 мг, 0,391 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (1,08 г, 7,812 ммоль, 2 экв.) в ДМЭ/Н₂О (20 мл, об./об. = 5/1) продували посредством N₂. Далее полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Добавляли 30 мл воды и проводили экстракцию посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали с получением Соединения 10А (750 мг, выход: 71%).

Смесь Соединения 10А (650 мг, 2,39 ммоль) в HCl/MeOH (4M, 50 мл) перемешивали при 70 °С в течение ночи. Смесь концентрировали и доводили pH до 7-8 насыщенным водн. NaHCO₃. Смесь фильтровали и остаток на фильтре сушили под вакуумом с получением Соединения 11А (570 мг, выход: 92%).

В колбу вносили соединение 11А (250 мг, 0,97 ммоль, 1 экв.), соединение 6 (260 мг, 1,26 ммоль, 1,3 экв.), Cu(OAc)₂ (351 мг, 1,94 ммоль, 2 экв.), Py (230 мг, 2,91 ммоль, 3 экв.), пиридин-N-оксид (184 мг, 1,94 ммоль, 2 экв.) и молекулярные сита 4Å (150 мг) в ДМФА. Полученную смесь перемешивали в атмосфере O₂ при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали и добавляли 50 мл воды. Полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали с получением Соединения 680 (300 мг, выход: 74%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 3 (18 г, 60,84 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому PBr_3 (46 мл) при 0-5°C. Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение примерно 7 ч и затем ее наливали на раздробленный лед и подвергали экстракции посредством ЭА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) с получением Соединения 4 (10 г, выход: 59%).

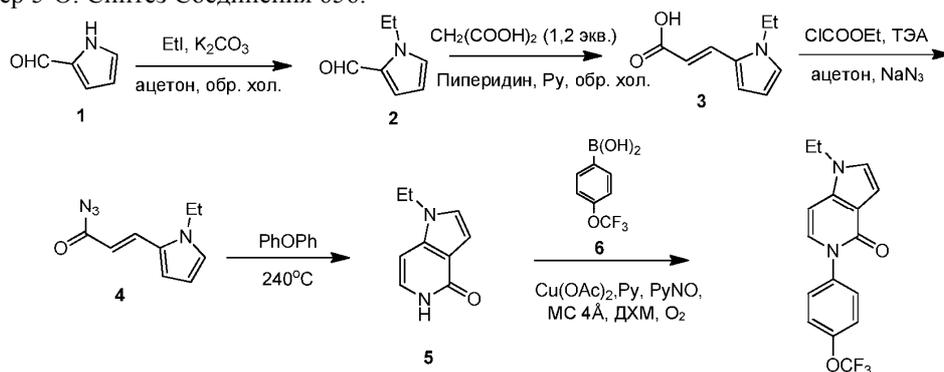
Соединения 5-10 получали согласно общей методике, описанной для синтеза Соединения 48.

Соединение 626 получали путем Сочетания по Сузуки Соединений 10 и 11.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,51 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,44~7,41 (m, 2H), 7,32 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,14 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,94 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,91~6,89 (m, 2H), 3,67 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,10 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 417,1.

Пример 5-О. Синтез Соединения 656.



Соединение 656

К раствору Соединения 1 (60 г, 0,63 моль) в ацетоне (500 мл) добавляли Cs_2CO_3 (124 г, 0,38 моль). Далее к полученной перемешиваемой смеси добавляли йодэтан (118 г, 0,76 моль, 61 мл). Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и выпаривали растворитель. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА = 200:1-100:1) с получением Соединения 2 (30 г, выход: 39%).

В колбу вносили Соединение 2 (23 г, 187 ммоль), малоновую кислоту (23,3 г, 224 ммоль), пиридин (100 мл) и пиперидин (22 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Далее смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и доводили pH до ~5 посредством водн. HCl (2 н), полученное твердое вещество фильтровали и промывали некоторым количеством воды, полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением Соединения 3 (26,3 г, выход: 85%).

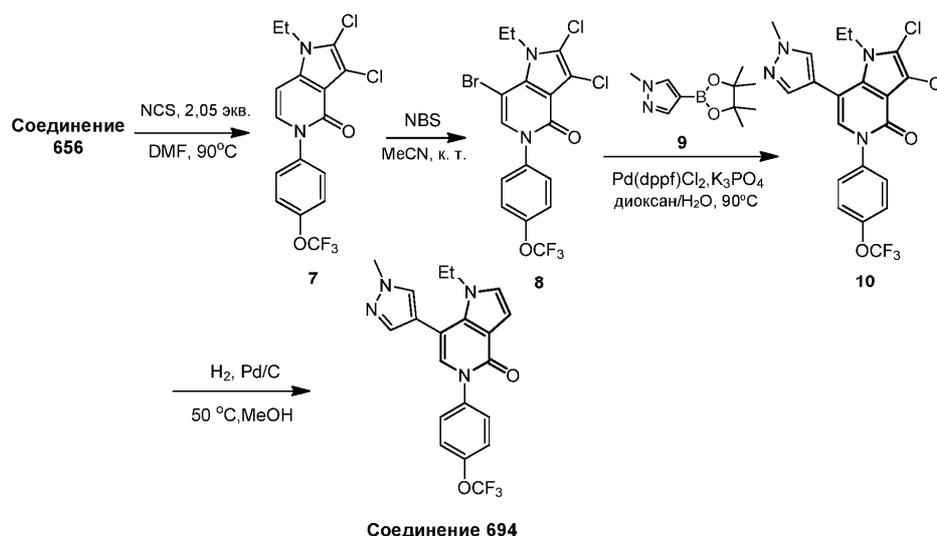
В раствор Соединения 3 (10 г, 73 ммоль) и ТЭА (11,1 г, 109,5 ммоль) в 100 мл ацетона по каплям добавляли этилхлорформат (10 г, 87,6 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь добавляли в раствор азид натрия (14,3 г, 219 ммоль) в 30 мл ацетона и воды (об./об. = 1/1) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Далее полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение еще 2 ч. Полученную смесь наливали на ледяную воду и полученный осадок собирали путем фильтрования. Полученное твердое вещество промывали некоторым количеством воды и сушили под вакуумом с получением Соединения 4 (2,87 г, выход: 21%).

Соединение 4 (2,8 г, 15 ммоль) добавляли в 20 мл дифенилового эфира, и полученную смесь перемешивали при 240°C в течение 3 ч. Далее смесь охлаждали до к.т. и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (от ПЭ:ЭА = 1:1 до ЭА:MeOH = 100:1) с получением Соединения 5 (1,1 г, выход: 46%).

К раствору Соединения 5 (200 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Соединение 6 (306,5 мг, 1,49 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (743 мг, 2,48 ммоль), пиридин (1,17 г, 12,4 ммоль, 1,2 мл) и пиридин-N-оксид (295 мг, 3,1 ммоль) с последующим добавлением молекулярного сита 4 Å (100 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали при 30°C в атмосфере кислорода в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и промывали EtOAc ; фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1:1) с получением Соединения 656 (80 мг, выход: 20%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,46 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,10 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,48 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 323,0.



Соединение 694

К раствору Соединения 656 (1,8 г, 5,6 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NCS (1,53 г, 11,5 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Далее полученную смесь промывали водой и подвергали экстракции посредством ЭА. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный осадок очищали с получением Соединения 7 (1,6 г, выход: 73%).

К раствору Соединения 7 (1,0 г, 2,56 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли NBS (543 мг, 3,07 ммоль) при 0-5°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Далее смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали с получением Соединения 8 (0,5 г, выход: 42%).

К перемешиваемой смеси Соединения 8 (800 мг, 1,7 ммоль) и Соединения 9 (530 мг, 2,55 ммоль) в диоксане/ H_2O (30 мл, об./об. = 5:1) добавляли K_3PO_4 (720 мг, 3,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (125 мг, 0,17 ммоль) в защитной атмосфере N_2 . Полученную реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Полученную смесь приливали к воде, подвергали экстракции посредством EtOAc. Полученный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, полученный остаток очищали с получением Соединения 10 (310 мг, выход: 38,8%).

Соединение 10 (250 мг, 0,53 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), добавляли Pd/C (30 мг) в защитной атмосфере N_2 , полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи с помощью баллона с H_2 при 50°C. Полученную суспензию фильтровали через слой целита. Остаток на фильтре промывали MeOH, объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали с получением Соединения 694 (95 мг, выход: 45%).

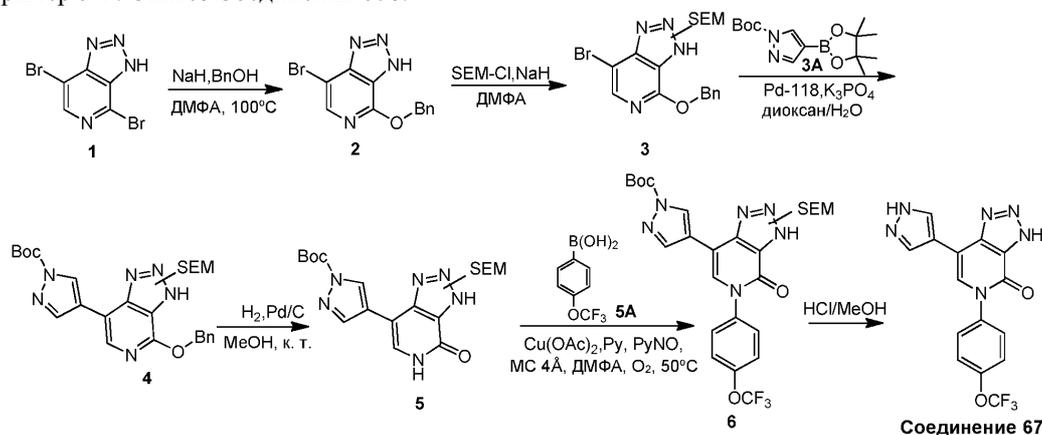
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,18 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,1.

Соединение 695 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 694, с использованием 1-бензил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4(5H)-она в качестве исходного вещества.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 11,5 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Пример 5-Р. Синтез Соединения 678.



Соединение 678

К раствору BnOH (2,3 г, 21,7 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 1,5 г, 36,2 ммоль) при 0°C, полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т.,

добавляли Соединение 1 (5 г, 18,1 ммоль), полученный раствор нагревали до 100°C в течение 3-4 ч, затем гасили посредством водн. HCl (1н), подвергали экстракции посредством ЭА, объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с получением Соединения 2 (4 г, выход: 72%).

К раствору Соединения 2 (4 г, 13,2 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaN (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 1 г, 26,4 ммоль) при 0°C, полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. и затем добавляли SEM-C1 (3,3 г, 19,8 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к.т. Полученную смесь гасили водой, подвергали экстракции посредством ЭА, объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта, полученный остаток очищали с получением Соединения 3 (3,7 г, выход: 65%).

К перемешиваемой смеси Соединения 3 (4 г, 9,2 ммоль) и Соединения 3А (4,2 г, 18,4 ммоль) в диоксане/Н₂O (100 мл, об./об. = 5/1) добавляли K₃PO₄ (3,9 г, 18,4 ммоль) и Pd-118 (600 мг, 0,92 ммоль) в защитной атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь нагревали до 60-70°C в течение ночи. Полученную смесь приливали к воде, подвергали экстракции посредством EtOAc, полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5:1) с получением Соединения 4 (3 г, выход: 62,5%).

К раствору Соединения 4 (3 г, 5,7 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (600 мг) в защитной атмосфере N₂, полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при помощи баллона с H₂ при к.т., затем смесь фильтровали через слой целита. Остаток на фильтре промывали MeOH (50 мл), объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный продукт очищали с получением Соединения 5 (1,2 г, выход: 48%).

К раствору Соединения 5 (400 мг, 0,93 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли Соединение 5А (288 мг, 1,4 ммоль), Cu(OAc)₂ (336,7 мг, 1,86 ммоль), Ru (367,4 мг, 4,65 ммоль) и пиридин-N-Оксид (176,7 мг, 1,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и затем ее приливали к воде, подвергали экстракции посредством ЭА, объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали с получением Соединения 6 (300 мг, выход: 54%).

Соединение 6 (700 мг, 1,18 ммоль) растворяли в HCl/MeOH (4М, 20 мл), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 ч при к.т. и затем упаривали растворители. Полученный остаток нейтрализовывали насыщенным водн. NaHCO₃ и подвергали экстракции посредством ЭА. Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом и полученный неочищенный продукт промывали ЭА с получением Соединения 678 (260 мг, выход: 61%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,28 (ушир. s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,0 Гц, 2H).

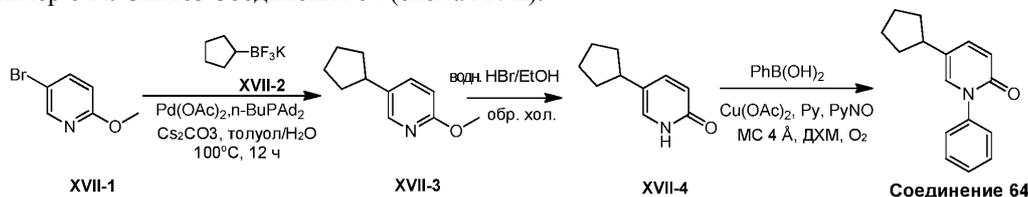
МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 362,9.

Соединение 681 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 678, с использованием (4-фторфенил)бороновой кислоты вместо Соединения 3А.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,84-7,80 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 391,0.

Пример 6-А. Синтез Соединения 64 (схема XVII).

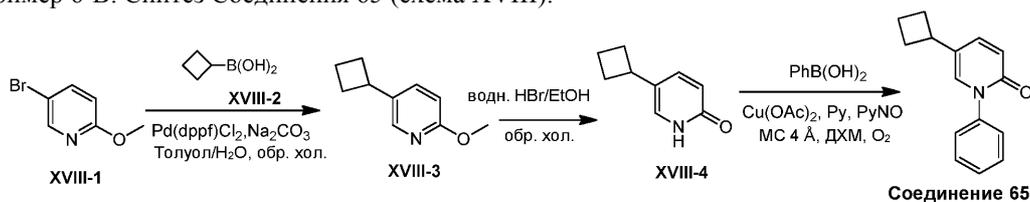


Смесь Соединения XVII-1 (1,57 г, 8,35 ммоль), Соединения XVII-2 (1,61 г, 9,19 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,187 г, 0,835 ммоль), ди-(1-адамантил)-н-бутилфосфина (n-BuPAd₂) (0,298 г, 0,835 ммоль) и Cs₂CO₃ (8,17 г, 25,05 ммоль) в толуоле/Н₂O (50 мл/10 мл) дегазировали путем продувания азотом. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли водой (30 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 100:1→40:1) с получением Соединения XVII-3 в виде масла желтого цвета (0,8 г, выход: 54%).

Соединение 64: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,12 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,64 (d, J=6,9 Гц, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,52-1,47 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 240,1.

Пример 6-В. Синтез Соединения 65 (схема XVIII).



К раствору Соединения XVIII-1 (2,1 г, 10,9 ммоль) в толуоле/Н₂О (60 мл, об./об. = 5/1) добавляли Na₂CO₃ (1,4 г, 14,71 ммоль), XVIII-2 (1,2 г, 11,99 ммоль), а после этого Pd(dppf)Cl₂ (812 мг, 1,11 ммоль). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (50 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 100:1→40:1) с получением Соединения XVIII-3 в виде масла желтого цвета (0,4 г, выход: 24%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,28-1,99 (m, 3H), 1,96-1,82 (m, 1H).

Соединение 65: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,51-7,47 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,08 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 3H), 1,87-1,83 (m, 1H).

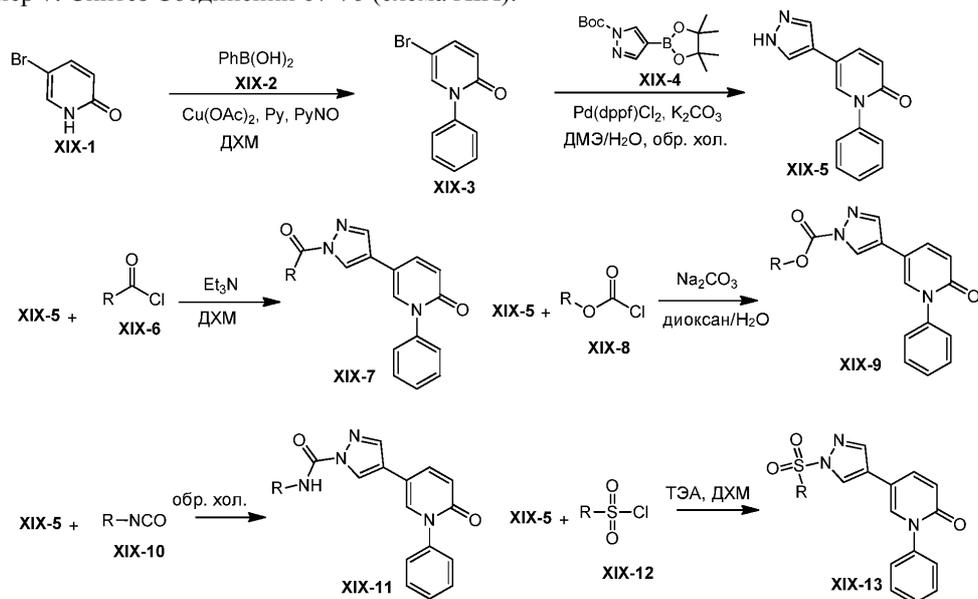
МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 226,0.

Соединение 66 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 64.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,51-7,46 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,63 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 5H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 254,1.

Пример 7. Синтез Соединений 67-76 (схема XIX).



Соединение XIX-3 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения V-3, с использованием Соединения XIX-2 вместо Соединения V-2 в виде твердого вещества желтого цвета.

Соединение XIX-5 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 23, с использованием Соединения XIX-4 вместо Соединения V-4.

Соединение XIX-7: К перемешиваемому раствору XIX-5 (1,0 экв.) и ТЭА (3 экв.) в ДХМ добавляли ацилхлорид (2,0 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., затем ее промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (EtOAc) с получением Соединения XIX-7.

Соединение 67: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,34 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59-7,41 (m, 7H), 6,77-6,74 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).

Соединение 68: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,66-7,43 (m, 10H), 6,78 (d, J=9,6 Гц, 1H).

Соединение 69: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59-7,28 (m, 12H), 6,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H).

Соединение 72: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 7H), 6,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,481-1,40 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 3H).

Соединение XIX-9: К раствору Соединения XIX-5 (1,0 экв.) в диоксане/H₂O (об./об. = 10:1) добавляли Na₂CO₃ (1,5 экв.) при перемешивании при 0°C в течение 10 мин. Далее по каплям добавляли Соединение XIX-8 (1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (EtOAc) с получением Соединения XIX-9.

Соединение 73: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,80 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 3H), 6,58 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,44 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,36 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение 74: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 6,58 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,40 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Соединение XIX-11: Смесь Соединения XIX-5 (1 экв.) и Соединения XIX-10 (0,5 ммоль/мл) перемешивали при 90-100°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ: EtOAc = 1:1) с получением Соединения XIX-11.

Соединение 75: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,70 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 2H), 8,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 5H), 6,53 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Соединение 76: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,70 (s, 1H), 8,51 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=9,6, 2,7 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 6,53 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 3H).

Соединение XIX-13: К раствору Соединения XIX-5 (1 экв.) в ДХМ (0,16 ммоль/мл) добавляли Соединение XIX-12 (1,25 экв.) и ТЭА (3 экв.) при 0°C. Далее полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2) с получением XIX-13

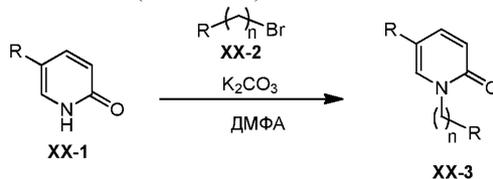
Соединение 70: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,19 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 6H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,72 (d, J=9,2 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 378,1.

Соединение 71: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 7H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+Na)⁺ 338,0.

Пример 8. Синтез Соединений 77-80 (схема XX).



Соединение XX-3: Соединение XX-1 (1 экв.), Соединение XX-2 (1,2 экв.) и K₂CO₃ (1,5 экв.) растворяли в ДМФА. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 6 ч в атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения XX-3.

Соединение 77 получали путем взаимодействия 5-(4-фторфенил)пиридин-2(1H)-она с (2-бромэтил)бензолом согласно общей методике, описанной выше.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,53 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,18-7,16 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,09-7,00 (m, 4H), 6,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,68-6,66 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 293,9.

Соединение 79 получали путем взаимодействия 5-(4-фторфенил)пиридин-2(1H)-она с (бромметил)бензолом согласно общей методике, описанной выше.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,57-7,55 (m, 1H), 7,42-7,41 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 7H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,72-6,70 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 280,1.

Соединение 78 получали путем взаимодействия 5-метилпиридин-2(1H)-она с (бромметил)бензолом согласно общей методике, описанной выше.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,36-7,27 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,58-6,56 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

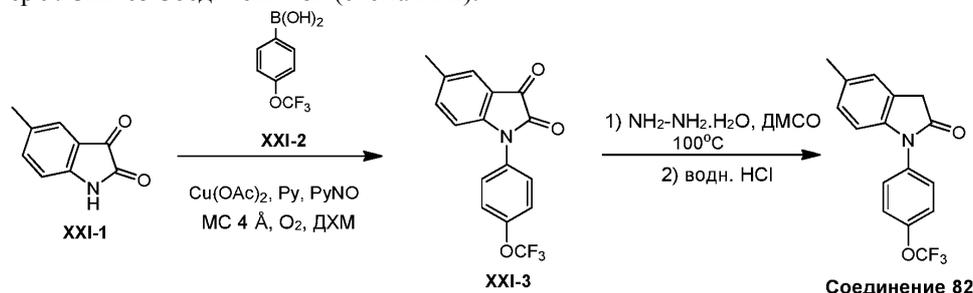
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 199,8.

Соединение 80 получали путем взаимодействия 5-метилпиридин-2(1H)-она с (2-бромэтил)бензолом согласно общей методике, описанной выше.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,31-7,21 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,54-6,52 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 1,96 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 213,9.

Пример 9. Синтез Соединения 82 (схема XXI).



Соединение XXI-3 получали в виде твердого вещества красного цвета согласно методике, аналогичной методике получения Соединения X-6.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,52-7,35 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 6,82 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H).

К раствору Соединения XXI-3 (500 мг, 1,56 ммоль) в 10 мл ДМСО добавляли гидрат гидразина (1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, после чего ее гасили водн. HCl (1M), перемешивали в течение 1 ч и подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20/1) с получением Соединения 82 (50 мг, выход: 11%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

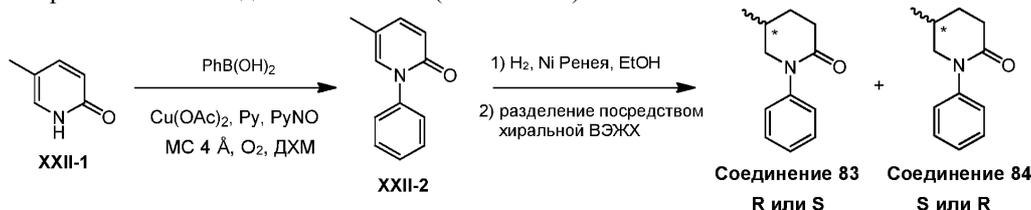
МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 308,1.

Соединение 81 в виде твердого вещества белого цвета получали путем взаимодействия индолин-2-она с (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислотой при нагревании с обратным холодильником в безводном ДХМ в атмосфере кислорода в течение ночи в присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и молекулярного сита 4Å.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,23 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,73 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 294,0.

Пример 10. Синтез Соединений 83 и 84 (схема XXII).



Соединение XXII-2 получали в виде твердого вещества белого цвета согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XIX-3.

Соединение XXII-2 (500 мг, 2,7 ммоль) растворяли в EtOH, полученный раствор трижды дегазировали посредством Ag и затем добавляли Ni Ренея. Полученную смесь по очереди трижды дегазировали посредством Ag и H_2 . Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч в атмосфере H_2 (примерно 103-138 кПа (15-20 psi)). Ход реакции контролировали посредством ЖХМС и ТСХ. Полученную реакционную смесь фильтровали и промывали посредством ЭА, фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 3/1) и затем разделяли посредством хиральной преп. В&ЖХ с получением двух оптически чистых энантиомеров: Соединения 83 (149 мг, выход: 30%) и Соединения 84 (30,3 мг, выход: 6%). Абсолютную хиральность указанных двух Соединений не идентифицировали.

Соединение 83: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,41-7,37 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,07 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 190,0.

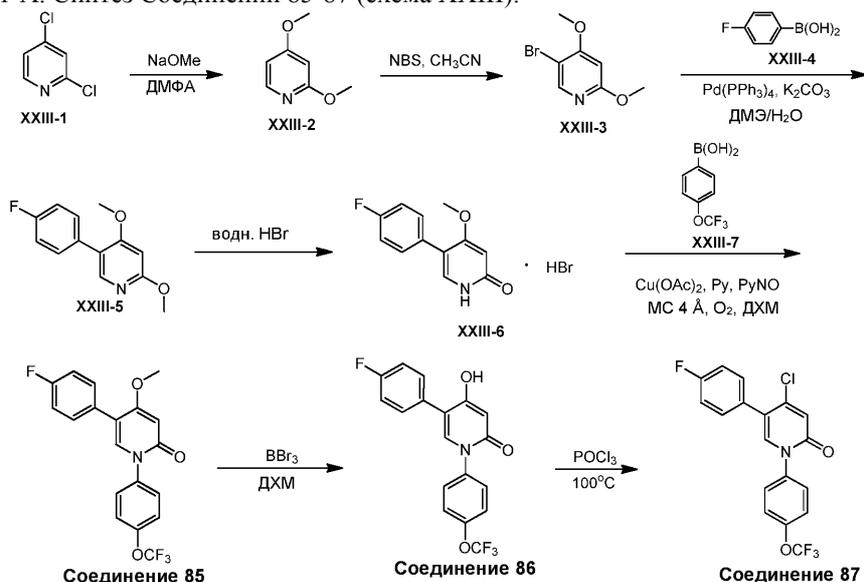
Время удерживания (ВУ) в сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) = 3,99.

Соединение 84: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,41-7,37 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,07 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 190,0.

ВУ (СФХ)=4,18.

Пример 11-А. Синтез Соединений 85-87 (схема XXIII).



Соединение XXIII-1 (15 г, 0,1 моль) растворяли в безводном ДМФА (80 мл) и затем добавляли свежеприготовленный метоксид натрия (24 г, 0,44 моль). Полученную смесь перемешивали при 110-120°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли посредством ЭА (800 мл) и промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 10:1) с получением Соединения XXIII-2 (7,5 г, выход: 54%) в виде бесцветного масла.

Смесь Соединения XXIII-2 (7,4 г, 53 ммоль) и N-бромсукцинимид (9,3 г, 52 ммоль) в безводном CH₃CN (250 мг) перемешивали при 70-85°C в течение 12 ч в темноте. Полученную смесь охлаждали до к.т., концентрировали и полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 50/1) с получением Соединения XXIII-3 (8,3 г, выход: 72%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение XXIII-3 (16,0 г, 38,2 ммоль), Соединение XXIII-4 (13,4 г, 95,9 ммоль) и K₂CO₃ (36,6 г, 265,3 ммоль) растворяли в смеси ДМЭ/Н₂O (250 мл/25 мл). Полученный раствор трижды дегазировали посредством N₂ и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (8,5 г, 7,37 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90-100°C в течение 10 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до к.т., разбавляли посредством AcOEt и фильтровали, полученный фильтрат промывали соевым раствором. Отделенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 20:1-5:1) с получением Соединения XXIII-5 (16,0 г, выход: 93%).

Раствор Соединения XXIII-5 (15,0 г, 64,4 ммоль) в водн. HBr (48%, 250 мл) перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Далее полученную смесь охлаждали до к.т., полученный осадок фильтровали, промывали водой с получением Соединения XXII-6 (17,6 г, выход: 91%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

К раствору Соединения XXII-6 (4,6 г, 21 ммоль) в ДХМ (180 мл) добавляли ацетат меди(II) (7,42 г, 41 ммоль), Соединения XXIII-7 (8,65 г, 42 ммоль), пиридин (10 мл), пиридин-N-оксид (7,8 г, 82 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (3,0 г). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 38 ч в атмосфере O₂. Смесь фильтровали; полученный фильтрат промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения 85 (3,7 г, выход: 46%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,57-7,55 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 4H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 380,0.

К раствору Соединения 85 (2,0 г, 5,26 ммоль) в сухом ДХМ (25 мл) по каплям добавляли BBr₃ (2,63 г, 10,52 ммоль) при -(65-70)°C. После добавления полученную смесь перемешивали при 5-8°C в течение 12 ч, но исходное вещество все еще оставалось. По каплям добавляли еще BBr₃ (5,26 г, 21 ммоль) при -(65-70)°C, после чего полученную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 24 ч. Далее смесь охлаждали до 0°C в бане с ледяной водой, гасили метанолом путем его добавления по каплям до исчезновения появления дыма. Далее смесь концентрировали, полученный остаток подщелачивали до pH 8-9 насыщенным водн. NaHCO₃, подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 1/2) с получением Соединения 86 (1,2 г, выход: 52%) в виде твер-

дого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,58-7,49 (m, 5H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,01 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 366,0.

К раствору Соединения 86 (3,3 г, 9,0 ммоль) в POCl_3 (60 мл) добавляли N,N -диметиланилин (1,5 г, 12,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до к.т., отгоняли большую часть POCl_3 , гасили ледяной водой, затем подщелачивали до pH 7-8 насыщенным водн. NaHCO_3 и подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением Соединения 87 (2,0 г, выход: 58%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,72 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,85 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 384,0.

Соединение 88: Соединение 87 растворяли в 4-метоксибензиламин (2 мл), полученную смесь перемешивали при 180°C в течение 2,5 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством ЭА (60 мл), промывали посредством водн. HCl (2 М) с соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:2) с получением промежуточного Соединения (47 мг, выход: 50%), которое далее растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Далее полученную смесь разбавляли водой и подщелачивали до pH 8-9 насыщенным водн. NaHCO_3 , подвергали экстракции посредством ЭА (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1/3) с получением Соединения 88 (30 мг, выход: 79%).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,53-7,51 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,78 (s, 1H).

Соединение 89: Смесь Соединения 87 (75 мг, 0,2 ммоль) в бензиламин (1 мл) перемешивали при 180°C в течение 4 ч, затем ее охлаждали до к.т. и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:АЕ = 1:1) с получением Соединения 89 (80 мг, выход: 90%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 5H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,59 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=5,2$ Гц, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 455,3.

Соединение 90 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 88, с использованием 1-(4-метоксифенил)- N -метилметанамина вместо 4-метоксибензиламина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 2,83 (d, $J=4,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 379,0.

Соединения 104 и 107-110 получали посредством взаимодействия Соединения 88 (1 экв.) с соответствующим ацилхлоридом (1,1 экв.) в ДХМ и пиридине (5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи.

Соединение 104: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,23-7,19 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 2,06 (s, 3H).

Соединение 107: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 2,22 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 108: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,79 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,12 (d, $J=6,8$ Гц, 2H).

Соединение 109: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,81 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 2,24 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,59 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,32-1,26 (m, 4H), 0,89 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

Соединение 110: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 2,20 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,93 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Соединение 106: К раствору Соединения 88 (120 мг, 0,33 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли пропионовый ангидрид (50 мг, 0,38 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с удалением толуола. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 106 (38,2 мг, выход: 28%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,78 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 2,27 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,11 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Соединения 105, 112 и 113 получали путем взаимодействия Соединения 88 с соответствующим хлорформиаом в LiHMDS и ТГФ.

Соединение 105: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,45 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,12 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Соединение 112: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,41 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 5,05-4,98 (m, 1H), 1,26 (d, $J=6,4$ Гц, 6H).

Соединение 113: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, $J=9,2$ Гц, 4H), 7,41-7,37 (m, 4H), 7,34 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,81 (s, 1H).

Соединение 91: К раствору Соединения 86 (250 мг, 0,7 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли VnBr (128 мг, 0,77 ммоль) и Na_2CO_3 (112 мг, 1,1 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Далее реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), подвергали экстракции этилацетатом (3×30 мл). Объединенный экстракт промывали солевым раствором и водой, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением Соединения 91 (60 мг, выход: 19%).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,59-7,56 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,23 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 456,1.

Соединения 92-100 получали путем взаимодействия Соединения 87 с соответствующим спиртом (1 экв.) в ДМФА и НАН (1,5 экв.) при к.т. в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции посредством ЭА, после чего органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ с получением конечного продукта.

Соединение 92: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 479,2.

Соединение 93: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,84 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 463,1.

Соединение 94: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 10H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 527,0.

Соединение 95: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 463,1.

Соединение 96: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,15 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,72 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,37 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 424,1.

Соединение 97: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,91-1,84 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 477,1.

Соединение 98: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,22-4,19 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 492,9.

Соединение 99: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 5H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,05-2,91 (m, 4H), 2,53-2,39 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 498,0.

Соединение 100: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,69 (brm, 4H), 2,49 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 492,1.

Соединение 102: К перемешиваемой смеси Соединения 87 (200 мг, 0,521 ммоль), фенола (59 мг, 0,625 ммоль) и K_3PO_4 (331 мг, 1,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 мг, 0,104 ммоль). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением ТГФ, разбавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 102 (158 мг, выход: 69%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,53-7,42 (m, 6H), 7,35-7,33 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 4H), 5,82 (s, 1H).

Соединение 541 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 85 путем взаимодействия 4-хлор-5-(4-фторфенил)пиридин-2(1H)-она с 2-метил-4-этокси бороновой кисло-

той.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,05 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,33 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 358,0.

Соединение 551 получали путем взаимодействия Соединения 541 с 2-метоксиэтанолом в ДМФА и КОН при 150°C в течение ночи.

^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 7,45-7,39 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 4H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,14 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,04 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,72 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

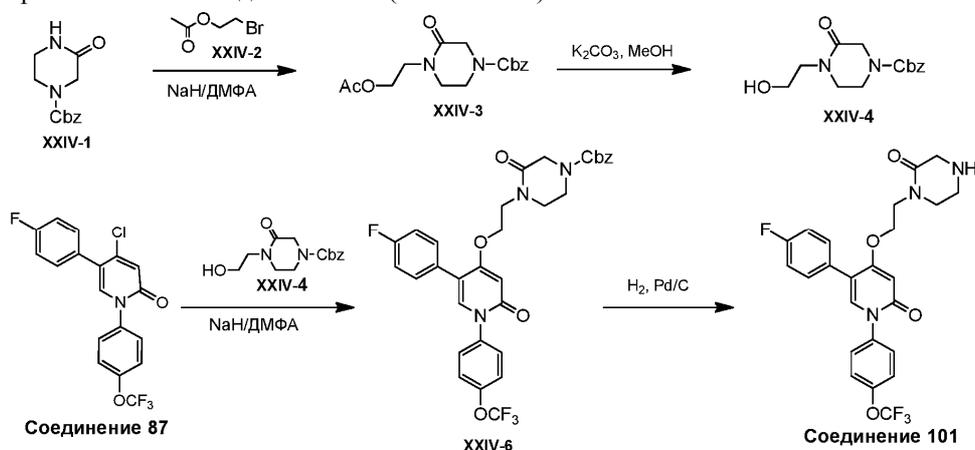
МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 398,2.

Соединение 550 получали согласно методике, аналогичной методике синтеза Соединения 551, с использованием 4-хлор-2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридина вместо Соединения XXII-5.

^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85-7,96 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,18 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,06 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,42 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 384,1.

Пример 11-В. Синтез Соединения 101 (схема XXIV).



К раствору Соединения XXIV-1 (20 г, 85,5 ммоль) в ДМФА (100 мл) порциями добавляли NaH (60%, 4,1 г, 103 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Далее добавляли Соединение XXIV-2 (14,3 г, 85,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию аккуратно гасили ледяной водой, и затем проводили экстракцию посредством EtOAc (100 мл \times 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na $_2$ SO $_4$ и концентрировали. Полученный остаток использовали на следующей стадии непосредственно (40 г, выход: 140% неочищенного вещества).

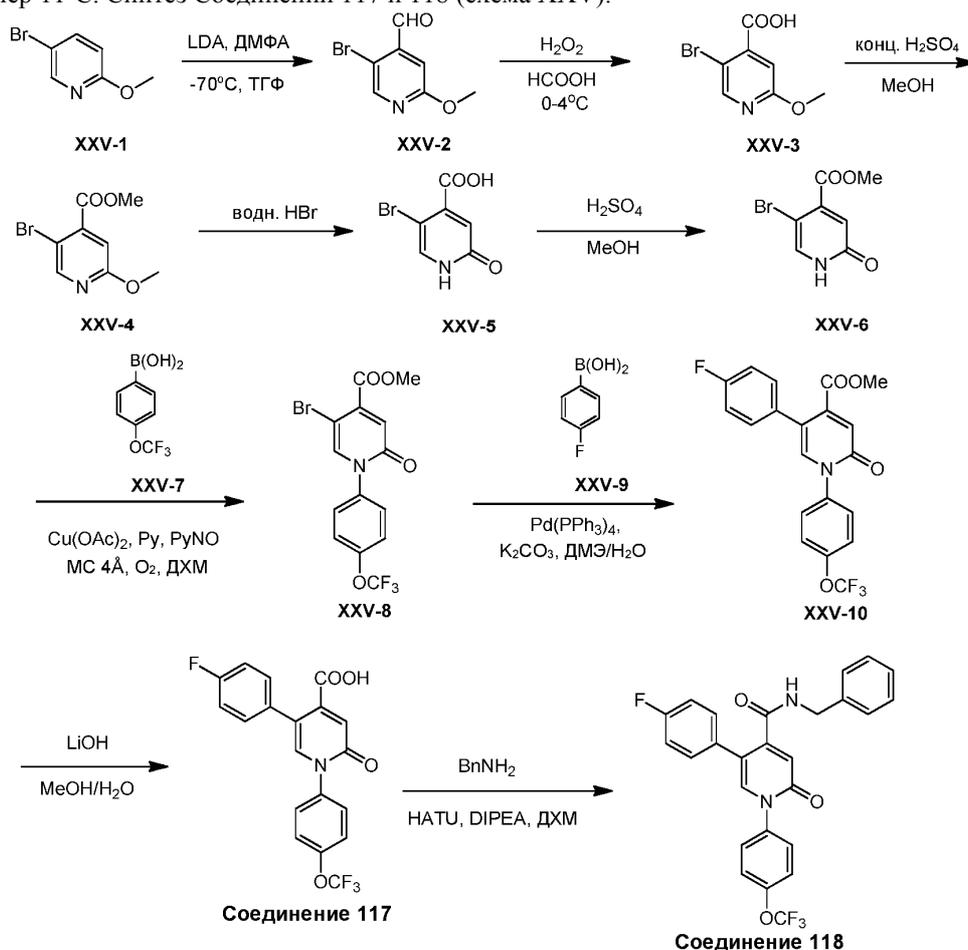
К раствору Соединения XXIV-3 (6,8 г, 21,25 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли K $_2$ CO $_3$ (8,8 г, 64 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Далее смесь концентрировали, добавляли посредством H $_2$ O, подвергали экстракции посредством EtOAc (2 \times 100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na $_2$ SO $_4$ и концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно (3,0 г, выход: 51%).

К раствору Соединения XXIV-4 (900 мг, 3,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (60%, 160 мг, 3,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Далее добавляли Соединение 87 (1,25 г, 3,24 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакцию аккуратно гасили ледяной водой, и затем проводили экстракцию посредством EtOAc (3 \times 30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na $_2$ SO $_4$ и концентрировали с получением Соединения XXIV-6 (140 мг, выход: 22%).

Смесь Соединения XXIV-6 (140 мг, 0,224 ммоль) и Pd/C в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере H $_2$ при к.т. в течение 4 ч. Полученную реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 101 (30,9 мг, выход: 28%).

^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (m, 2H).

Пример 11-С. Синтез Соединений 117 и 118 (схема XXV).



Соединение XXV-6 получали согласно схеме синтеза, описанной выше.

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 231,95.

Соединение XXV-10 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 40.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 3,73 (s, 3H).

Соединение 117: Смесь Соединения XXV-10 (1,0 г, 2,5 ммоль), LiOH·H₂O (1,0 г, 24 ммоль) в MeOH/H₂O (15 мл/3 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь упаривали и затем подкисляли посредством водн. HCl (2 М) до pH 4-5 и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 117 (806 мг, выход: 83%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,80 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,75 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 394,0.

Соединение 118: К раствору Соединения 117 (98,2 мг, 0,25 ммоль) в сухом ДХМ (40 мл) добавляли бензиламин (29 мг, 0,28 ммоль) с последующим добавлением HATU (105 мг, 0,28 ммоль) и DIEA (65 мг, 0,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением растворителя, разбавляли посредством EtOAc (50 мл), промывали 5%-ной лимонной кислотой, нас. водн. NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением Соединения 118 (10 мг, выход: 8,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34-7,26 (m, 5H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,38 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 483,1.

Общая методика получения Соединений 103, 111 и 114: К смеси Соединения 117 (1 экв.) в толуоле добавляли ТЭА (2,6 экв.) и молекулярное сито 4Å. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, затем добавляли DPPA (1,05 экв.) и соответствующий спирт (1,2 экв.) в защитной атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь концентрировали, раз-

бавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением конечного продукта.

Соединение 103: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,52 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,44-7,26 (m, 9H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,18 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 499,0.

Соединение 111: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,47-7,45 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 422,0.

Соединение 114: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,50-7,45 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,28 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 436,1.

Общая методика получения Соединений 115 и 116: К раствору Соединения 117 (1 экв.) в толуоле добавляли ТЭА (2,5 экв.) и молекулярное сито 4\AA (100 мг). Полученную смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение 30 мин. Далее проводили охлаждение до $80^\circ C$, добавляли соответствующий амин (1,2 экв.) и DPPA (1,2 экв.). Полученную смесь нагревали до $110^\circ C$ в течение 3 ч. Смесь фильтровали, разбавляли водой, подвергали экстракции посредством $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением конечного продукта.

Соединение 115: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,46-7,44 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 5H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,09 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,13 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,90 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 116: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,33 (s, 2H), 7,26-7,22 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 6H), 7,03-6,97 (m, 3H), 6,90 (ушир. s, 1H), 4,24 (d, $J=5,2$ Гц, 2H).

Соединение 119 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 85, с использованием (4-этоксигидрокси-2-метилфенил)бороновой кислоты вместо XXII-7.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,38-7,34 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,04 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 353,9.

Соединения 120 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 85, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо XXIII-4 в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,61 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 365,9.

Соединение 121 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 86.

1H ЯМР ($DMCO-d_6$, 400 МГц): δ 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 352,0.

Соединение 122 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 87.

1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,90 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 370,1.

Общая методика получения Соединений 123, 126-129, 131-135, 160 и 161: Смесь Соединения 122 (200 мг, 0,542 ммоль) в соответствующем амине (1 мл) перемешивали при $130-160^\circ C$ в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством $EtOAc$, органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:АЭ = 1:3) с получением конечного продукта.

Соединение 123: 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 5H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,45 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,97 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 441,1.

Соединение 126: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,55 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 455.

Соединение 127: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 1,56 (m, 6H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 419.

Соединение 128: 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 2,96 (m, 4H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 421,1.

Соединение 129: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 3H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,77 (t, J=6,0 Гц, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 467,1.

Соединение 131: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 6H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,43 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,93 (t, J=6,4 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 454,0.

Соединение 132: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 3H), 3,91 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 508,0.

Соединение 133: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,79 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 477,1.

Соединение 134: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,51 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,70 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 471,2.

Соединение 135: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,56 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 485,0.

Соединение 160: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,56-8,55 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,82 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,37 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 442,0.

Соединение 161: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,53 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,10 (t, J=4,4 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,44 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 442,0.

Соединение 124: Соединение 134 (200 мг, 0,42 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 дней в атмосфере N₂. После того как исходное вещество было израсходовано, большую часть ТФУ упаривали, оставшуюся смесь разбавляли водой и нейтрализовывали насыщенным водн. NaHCO₃, подвергали экстракции посредством ЭА (3×30 мл), органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/3) с получением Соединения 124 (50 мг, выход: 34%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,54 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,39 (ушир. s, 2H), 3,96 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 350,9.

Соединение 125 получали из Соединения 135 согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 124.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,50 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,83 (d, J=4,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 364,9.

Соединение 130: К перемешиваемой смеси Соединения 122 (100 мг, 0,271 ммоль, 1 экв.), анилина (76 мг, 0,81 ммоль, 3,0 экв.), Ксантофоса (8 мг, 0, ммоль, 0,05 экв.) и K₃PO₄ (57 мг, 0,271 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0, ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством H₂O (10 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 130 (20 мг, выход: 18%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,22-7,18 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

Соединение 158 в виде твердого вещества белого цвета получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 117, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения XXV-9.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,71 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 380,1.

Соединение 159 в виде твердого вещества белого цвета получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 118, с использованием пропан-1-амина вместо бензиламина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,85 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,22 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,45 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,82 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,1.

Соединения 136-140 получали из Соединения 158 согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 103.

Соединение 136: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,42-1,23 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,1.

Соединение 137: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,1.

Соединение 138: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,51 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 4H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,1.

Соединение 139: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,28 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,1.

Соединение 140: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49 (s, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,14.

Соединение 141: Соединение 124 (150 мг, 0,43 ммоль) растворяли в 6 мл смеси ДХМ/пиридин (об./об. = 1/1) и затем добавляли ацетилхлорид (36 мг, 0,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Далее смесь разбавляли посредством ДХМ (50 мл), промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения 141 (70 мг, выход: 42%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 392,9.

Соединение 142 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 141, с использованием бензоилхлорида вместо ацетилхлорида.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 3H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 5H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 455.

Соединение 143 получали из Соединения 121 согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 91.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 7,83 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,54-7,37 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 442,1.

Соединения 144-152 получали путем взаимодействия Соединения 121 с соответствующим спиртом (1 экв.) в ДМФА и НАН (1,5 экв.) при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции посредством ЭА, после чего органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ с получением конечного продукта.

Соединение 144: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

Соединение 145: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

Соединение 146: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,15 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,39 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,36 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H).

Соединение 147: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,80 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,16 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 2,85 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,56 (m, 4H).

Соединение 148: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,17-4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,11-3,03 (m, 10H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 513,1.

Соединение 149: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,55 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 2H), 3,03-2,09 (m, 2H), 2,59-2,45 (m, 4H).

Соединение 150: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,93-3,91 (m, 5H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 479,1.

Соединение 151: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 449,0.

Соединение 152: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,16 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,87 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,61-2,49 (m, 8H), 2,31 (s, 3H).

Соединение 153: Соединение 122 (1,5 г, 4,06 ммоль), фенол (763 мг, 8,12 ммоль) и K_3PO_4 (2,6 г, 12,2 ммоль) добавляли в ДМФА (15 мл). Полученный раствор трижды дегазировали посредством N_2 и затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (570 мг, 0,81 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 14 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством ЭА (80 мл) и фильтровали; фильтрат промывали солевым раствором. Отделенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения 153 (848 мг, выход: 49%).

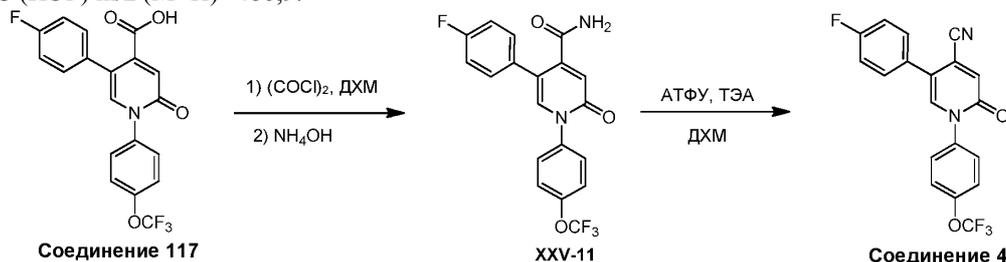
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 5H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 428.

Соединение 156 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 153, с использованием 3-хлор-5-гидроксибензонитрила вместо фенола.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,64-7,59 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 3H), 5,82 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 486,9.



К перемешиваемой смеси Соединение 117 (350 мг, 0,89 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли оксалилхлорид (335 мг, 2,63 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в ДХМ (10 мл), и полученную смесь добавляли к тщательно перемешиваемому раствору аммиака (5 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего полученную реакционную смесь подвергали экстракции посредством ЭА (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$) с получением Соединения XXV-11 (220 мг, выход: 63%).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 393,1.

К раствору Соединения XXV-11 (220 мг, 0,56 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли ТЭА (85,3 мг, 0,84 ммоль) и АТФУ (81,6 мг, 0,84 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 в течение 3 ч и затем разбавляли посредством ДХМ (30 мл) и фильтровали. Полученный фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 401 (180 мг, выход: 86%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,37 (m, 7H), 7,19-7,14 (m, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 375,1.

Соединение 402 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 401, с использованием Соединения 158 вместо Соединения 117.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,61 (s, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,12 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

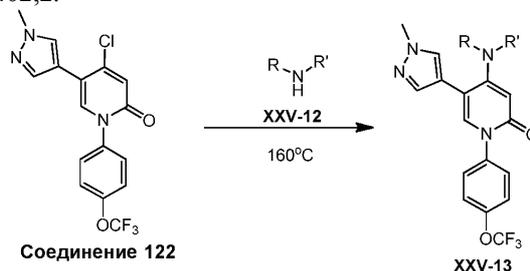
МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 361,1.

Соединение 403 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 153, с использованием 4-хлор-1-(4-этокси-2-метилфенил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2(1H)-она вме-

сто Соединения 122.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,04 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 402,2.



Смесь Соединения 122 в соответствующем амине (1 ммоль/1 мл) перемешивали при 160°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством EtOAc , органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии ($\text{ПЭ}/\text{EtOAc}$ = 1/1) с получением конечных продуктов.

В качестве альтернативы к раствору Соединения 122 (1,355 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли соответствующий амин (2,71 ммоль), NaOtBu (520 мг, 5,42 ммоль), Xphos (64,9 мг, 0,136 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30,5 мг, 0,136 ммоль). Полученную смесь дегазировали под вакуумом и продували N_2 три раза. Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C или до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции посредством ЭА. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле при элюировании посредством ДХМ:МеОН (50:1-10:1) с получением конечного продукта.

Соединения 404-407, 411, 526-531 и 546-549 получали согласно общей схеме, как проиллюстрировано выше.

Соединение 404: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,50 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,85 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 477,1.

Соединение 405: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,54 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,92 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 510,1.

Соединение 406: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,52 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,35-7,20 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,97 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 475,1.

Соединение 407: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,52 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 4,77 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 458,9.

Соединение 411: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,74 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,52 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,98 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 443,0.

Соединение 526: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,58 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,87 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,89 (s, 3H).

Соединение 527: ^1H ЯМР (Метанол- d_6 , 300 МГц): δ 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 7,50-7,41 (m, 5H), 7,34 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Соединение 528: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,89 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,80-6,83 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=12,4$ Гц), 6,74-6,77 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,8$ Гц), 6,63 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,32 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,00 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,29 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соединение 529: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,65 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,10 (t, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,50 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,92 (s, 3H).

Соединение 530: МС (ИЭР) т/г [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 485,0.

Гидрохлоридная соль: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,51 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,28 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,99 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,31 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 531: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 9,11 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, $J=9,3$ Гц, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,80 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,0.

Получение различных солей Соединения 531: Соединение 531 растворяли в MeOH, после чего добавляли водный раствор соли. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали досуха. Оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением конечной соответствующей соли Соединения 531.

Гидрохлоридная соль: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 9,10 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,80 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,45 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

Цитратная соль: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 12,22 (ушир. s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,56 (t, $J=6$ Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,41 (d, $J=6$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (d, $J=15,6$ Гц, 2H), 2,65 (d, $J=15,6$ Гц, 2H).

Соль p-TsOH: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 9,11 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45-7,56 (m, 7H), 7,10 (d, $J=8$ Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,47 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Соль уксусной кислоты: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,87 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,06 (s, 1H).

Соединения 546-549 получали путем взаимодействия 4-бром-1-(4-(трифторметокси)фенил)пиридин-2(1H)-она с соответствующими аминами.

Соединение 546: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,83 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 7,49-7,44 (m, 6H), 7,37 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,01 (dd, $J=1,8, 7,5$ Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,49 (d, $J=5,7$ Гц, 2H).

Соединение 547: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,55 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,44-7,43 (m, 7H), 6,02 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,38 (d, $J=5,7$ Гц, 2H).

Соединение 548: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 9,12 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,45-7,37 (m, 6H), 6,90 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,39 (d, $J=5,7$ Гц, 2H).

Соединение 549: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300 МГц): δ 8,68-8,63 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 6H), 5,98 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,48 (d, $J=5,1$ Гц, 2H).

Соединение 538 получали из Соединения 403 в три стадии: сначала Соединение 403 (3,6 г, 11 ммоль) перемешивали в водном растворе NBr (40%, 30 мл) при 90°C в течение 12 ч. После стандартной обработки полученное промежуточное соединение повторно растворяли в POCl_3 (20 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч с получением соответствующего хлорида (520 мг, выход: 18%). Далее по частям добавляли ацетон (10 мл), K_2CO_3 (342 мг, 2,48 ммоль) и йодметан (387 мг, 2,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением Соединения 538 (252 мг, 43%).

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18~7,16 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,05 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,33 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 344,1.

Соединение 543: Соединение 538 (100 мг, 0,29 ммоль) растворяли в BnNH_2 (5 мл), полученную смесь перемешивали при 160°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc . Согласно стандартной методике обработки и очистки получали Соединение 543 (53 мг, выход: 44%).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 414,9.

Альтернативный способ получения Соединения 543: Сначала 5-бром-4-хлор-2-метоксипиридин подвергали взаимодействию с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозолом в условиях стандартного сочетания по Сузуки с получением 4-хлор-2-метокси-5-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиридина; затем проводили гидролиз посредством NBr с последующим вторым сочетанием по Сузуки с (4-этокси-2-метилфенил)бороновой кислотой, затем проводили реакцию с BnNH_2 , как описано в настоящем документе.

Гидрохлоридная соль: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц).

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,01 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,04 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соединения 699-704 и 706 получали путем взаимодействия 4-хлор-1-(4-этокси-2-метилфенил)-5-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиридин-2(1H)-она с соответствующими аминами согласно аналогичной методике, описанной выше. Соли HCl указанных Соединений также получали согласно аналогичной методике, описанной выше.

Соединение 699: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,54 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dt, $J=1,8$, 7,7 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J_1=5,3$, $J_2=6,8$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J_1=2,9$, $J_2=8,7$ Гц, 1H), 6,49 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,42 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,03 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 416,2.

Соль HCl Соединения 699: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,74 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,23 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,64 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,65 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 416,2.

Соединение 700: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,56-8,50 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,85 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J_1=2,8$, $J_2=8,5$ Гц, 1H), 6,46 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,38 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,02 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 416,2.

Соль HCl Соединения 700: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,85 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,98 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J_1=2,8$, $J_2=8,5$ Гц, 1H), 6,73 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,66 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,03 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 3H), 1,32 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 416,2.

Соединение 701: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,59 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J_1=1,6$, $J_2=4,9$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd, $J_1=4,8$, $J_2=7,8$ Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,85 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J_1=2,8$, $J_2=8,5$ Гц, 1H), 6,42 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,38 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,02 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 416,2.

Соль HCl Соединения 701: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,90 (s, 1H), 8,78 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J_1=2,5$, $J_2=8,5$ Гц, 1H), 6,74 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,56 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 416,2.

Соединение 702: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,87 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45~7,40 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,85 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,35 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,02 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соль HCl Соединения 702: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,39 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,03 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соединение 703: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,12-7,03 (m, 5H), 6,85 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,46 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,36 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,02 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соль HCl Соединения 703: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,98 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 4H), 6,88 (ушир. s, 2H), 6,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,41 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,03 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,32 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соединение 704: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=2,8$, 8,4 Гц, 1H), 6,50 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,44 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,03 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соль HCl Соединения 704: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,99 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=2,8$, 8,8 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,48 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,02 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,31 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение 705: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,16 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,11 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,02 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,31 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соль HCl Соединения 705: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,87 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 4H), 7,19 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=2,8$, 8,5 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,26-4,13 (m, 2H), 4,05 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,34 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Соединение 706: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,80-6,72 (m, 3H), 5,97 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,22 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,06-3,98 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 6H).

Соль HCl Соединения 706: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,97 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (dd, $J=8,5$, 17,3 Гц, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,84 (dd, $J=2,8$, 8,5 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (dd, $J=2,6$,

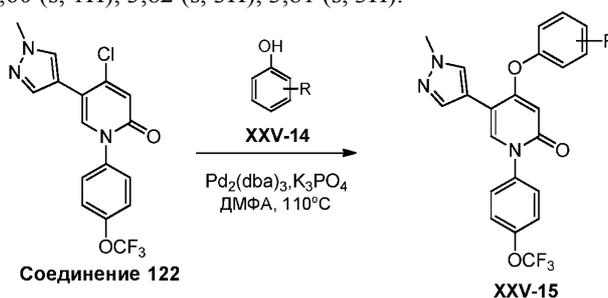
8,4 Гц, 1H), 5,66 (ушир. s., 1H), 4,31 (d, J=5,3 Гц, 2H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 6H).

Соединение 707: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (t, J=2,4 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,76 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,24 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (t, J=4,8, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,31 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Соль HCl Соединения 707: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,71 (ушир. s, 1H), 4,34 (ушир. s, 2H), 4,09-4,02 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Соединение 708 получали путем гидролиза 2-метокси-4,5-бис-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридина посредством HBr с последующей стандартной реакцией, катализируемой ацетатом меди/пиридином/пиридин-N-оксидом в ДМФА при 90°C с получением указанного конечного продукта.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,71 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



Соединение 122 (1 экв.), фенол (XXV-14, 2 экв.) и K_3PO_4 (3 экв.) добавляли в ДМФА. Полученный раствор трижды дегазировали азотом и затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 14 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством ЭА и фильтровали; полученный фильтрат промывали солевым раствором. Отделенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА =1/1) с получением конечного продукта.

Соединения 408-410 и 412-414 получали согласно общей схеме, как проиллюстрировано выше.

Соединение 408: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 446,1.

Соединение 409: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 445,9.

Соединение 410: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 445,9.

Соединение 412: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 462,1.

Соединение 413: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 462,1.

Соединение 414: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 462,1.

Соединения 533 и 535 получали путем взаимодействия Соединения 122 с соответствующим замещенным фенолом в ДМФА и KOH при 130°C в течение ночи.

Соединение 533: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,06 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,69 (d, J=9,2 Гц, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,15 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,48 (s, 3H).

Соединение 535: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,05~8,01 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 457,2.

Получение Соединения 664: К раствору Соединения 122 (210 мг, 0,569 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли пиридазин-3-илметанамина гидрохлорид (165 мг, 1,14 ммоль), NaOtBu (218 мг, 2,28 ммоль),

Ксантофос (Xphos) (27,2 мг, 0,057 ммоль), предкатализатор 13 (44,8 мг, 0,057 ммоль). Полученную смесь дегазировали под вакуумом и трижды продували N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 14 ч. Смесь охлаждали до к.т. Полученную смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством ЭА. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании посредством ДХМ:МеОН (50:1-10:1) с получением Соединения 664 (50 мг, выход: 20%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,15 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,67 (t, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,62 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

Соединение 696 получали путем взаимодействия 4-хлор-1-(4-этокси-2-метилфенил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2(1H)-она с 2-изопропоксиэтанолом в присутствии NaH в растворе в ДМФА при к.т. в течение 12 ч с получением конечного продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 4,10-4,05 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,85 (dd, $J=3,6, 5,6$ Гц, 2H), 3,77-3,74 (td, $J=6,1, 12,2$ Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (t, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,27 (d, $J=6,3$ Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H^+$) 412,3.

Соединение 697 получали путем взаимодействия 4-хлор-1-(4-этокси-2-метилфенил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2(1H)-она с 2-(2-метоксизитоки)этанолом в присутствии NaH в растворе в ДМФА при к.т. в течение 12 ч с получением конечного продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,11-4,03 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,96-3,90 (m, 5H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

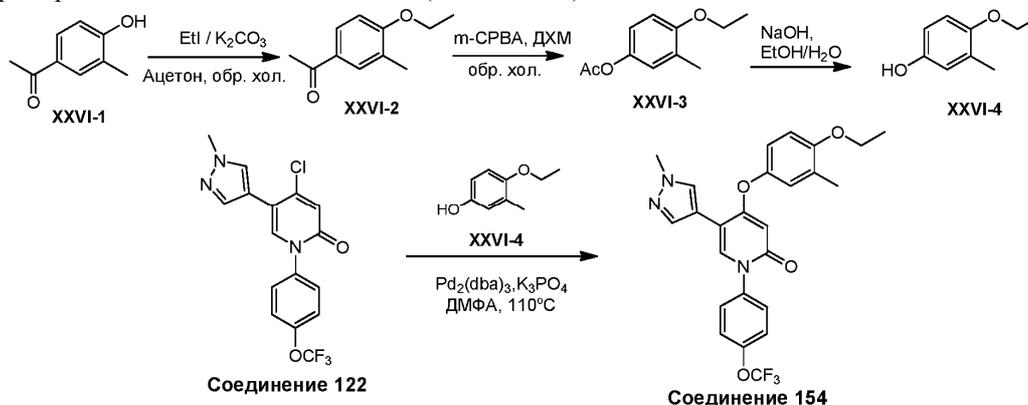
МС (ИЭР) m/z ($M+H^+$) 428,3.

Соединение 698 получали путем взаимодействия 4-хлор-1-(4-этокси-2-метилфенил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2(1H)-она с тетрагидро-2H-пиран-4-олом в присутствии NaH в растворе в ДМФА при к.т. в течение 16 ч с получением конечного продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,64 (t, $J=3,9, 8,0$ Гц, 1H), 4,07 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (dt, $J=1,8, 8,8$ Гц, 2H), 2,21-2,12 (m, 5H), 1,91 (ttd, $J=4,0, 8,4, 12,8$ Гц, 2H), 1,45 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H^+$) 410,2.

Пример 11-D. Синтез Соединения 154 (схема XXVI)



Соединение XXVI-1 (1,0 г, 6,67 ммоль) и K_2CO_3 (1,38 г, 10 ммоль) добавляли в ацетон (25 мл). Далее добавляли EtI (1,14 г, 7,33 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь охлаждали до к.т. и удаляли растворитель. Далее полученный неочищенный продукт разбавляли посредством ЭА (100 мл), промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом с получением Соединения XXVI-2 (870 мг, выход: 73%), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Смесь Соединения XXVI-2 (1,2 г, 6,74 ммоль) и m-CPBA (1,5 г, 8,76 ммоль) в ДХМ (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли посредством ДХМ (100 мл), промывали насыщенным водн. $Na_2S_2O_3$ и водн. K_2CO_3 , сушили над Na_2SO_4 . Проводили концентрирование под вакуумом с получением Соединения XXVI-3 (1,0 г, выход: неочищенного продукта 77%), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Соединение XXVI-3 (1 г, 5 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), затем медленно проводили обработку раствором NaOH (2,6 г) в H_2O (3 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (10 мл). Полученную смесь обрабатывали HCl (водн) с обеспечением кислой реакции и подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством

флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5:1→2:1) с получением Соединения XXVI-4 (800 мг, выход: ~100%).

Соединение 154 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 153 (101 мг, выход: 20%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,46 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 486.

Соединение 155 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 154, с использованием 3-хлор-4-этоксифенола вместо Соединения XXVI-4.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,14 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,51 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 505,9.

Соединение 157 получали путем согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 154, с использованием 2-этокси-5-гидроксибензонитрила вместо Соединения XXVI-4.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,67 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,03 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,19 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,52 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 497.

Соединение 162 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 85, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения XXII-4 и с использованием (4-этокси-2-метилфенил)бороновой кислоты вместо Соединения XXII-7.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,04 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,33 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 340,1.

Соединение 532 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 154, с использованием 4-хлор-1-(4-фторфенил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2(1H)-она вместо Соединения 122 и с использованием фенола вместо Соединения XXIV-4.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

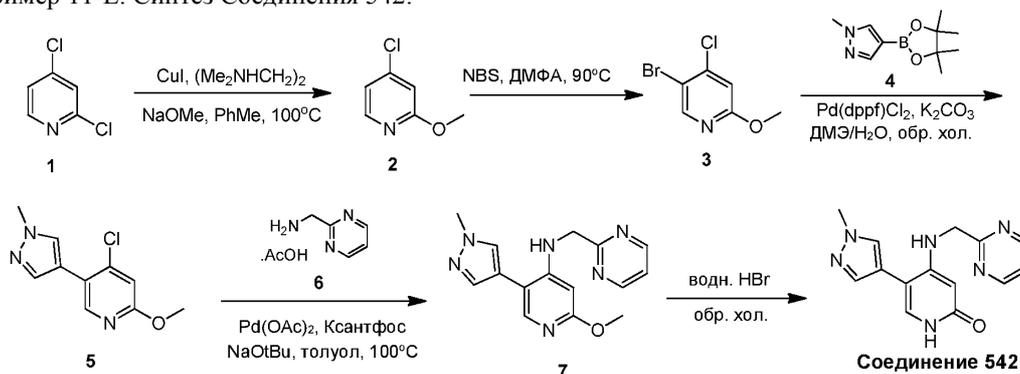
МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 362,1.

Соединение 534 получали согласно методике, аналогичной методике синтеза Соединения 532.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 4H), 7,45 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,27 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,67 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 378,1.

Пример 11-Е. Синтез Соединения 542.



К смеси Соединения 1 (68 г, 0,465 моль) в толуоле (250 мл) добавляли CuI (17,9 г, 0,093 моль), $(\text{Me}_2\text{NHCH}_2)_2$ (36,8 г, 0,418 моль) и NaOMe (50,2 г, 0,93 моль). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 100°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали с удалением толуола, разбавляли посредством H_2O и подвергали экстракции посредством EtOAc . После стандартной обработки полученный неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением Соединения 2 (39,5 г, выход: 60%).

К раствору Соединения 2 (28,7 г, 0,2 моль) в ДМФА (50 мл) добавляли NBS (35,5 г, 0,2 моль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 8 ч. Полученное неочищенное соединение 3 собирали путем фильтрования. (22 г, выход: 50%).

К перемешиваемой смеси Соединения 3 (4 г, 18,1 ммоль), Соединения 4 (4,52 г, 21,72 ммоль) и K_2CO_3 (5 г, 36,2 ммоль) в ДМЭ/ H_2O (48 мл, об./об. = 5/1) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (668 мг, 0,91 ммоль) в защитной атмосфере N_2 . Полученную реакционную смесь снова дегазировали азотом и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли посредством H_2O и подвергали экстракции посредством EtOAc . Объединенный органический слой промывали соевым раствором,

сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением Соединения 5 (2,8 г, выход: 69%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

К раствору Соединения 5 (500 мг, 2,24 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли Соединение 6 (757,1 мг, 4,48 ммоль), NaOtBu (860,2 мг, 8,96 ммоль), Ксантофос (129,5 мг, 0,224 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50,2 мг, 0,224 ммоль). Полученную смесь дегазировали под вакуумом и трижды продували N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и подвергали экстракции посредством ЭА. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле при элюировании посредством ДХМ:МеОН (50:1-10:1) с получением Соединения 7 (300 мг, 45%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

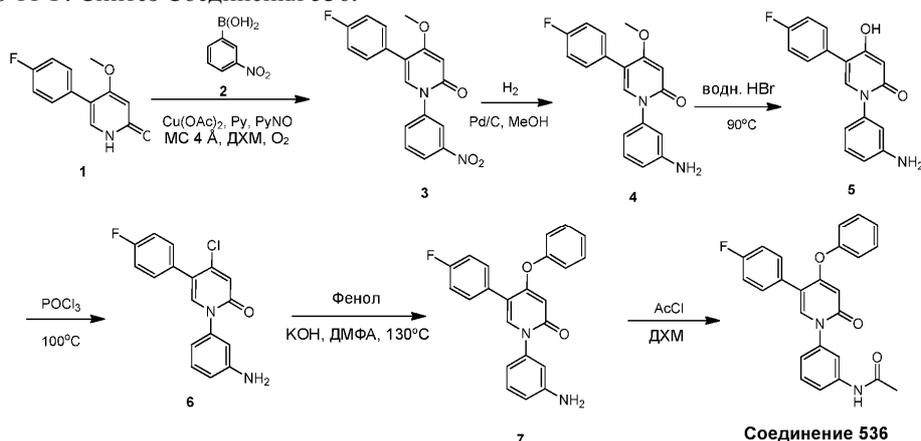
Соединение 7 (300 мг, 1,01 ммоль) растворяли в водн. НВг (40%, 15 мл), полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. доводили рН полученной смеси до рН 4-5 посредством водн. NaOH (1 М), полученный осадок собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с получением Соединения 542 (40 мг, выход: 14%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,60 (s, 1H), 8,81 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,33 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H).

Соединение 544 получали согласно методике, аналогичной методике синтеза Соединения 542, с использованием пиридин-2-илметанамина вместо Соединения 6.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90-7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,33 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,37-4,35 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H).

Пример 11-F. Синтез Соединения 536.



Получение Соединения 3 проводили согласно общей методике. Смесь Соединения 3 (2,9 г, 8,5 ммоль) и Pd/C (0,29 г) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при к.т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением Соединения 4 (2,7 г, выход: 98%).

Смесь Соединения 4 (2,5 г, 8 ммоль) в водн. НВг (40%, 20 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь приливали к воде, нейтрализовывали посредством NaHCO_3 и затем подвергали экстракции посредством ДХМ/*i*-PrOH. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного Соединения 5 (2,05 г, выход: 86%).

Соединение 5 (2,4 г, 0,008 моль) в POCl_3 (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения полученный остаток разбавляли посредством H_2O и подвергали экстракции посредством EtOAc . Следуя общей процедуре обработки, полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения 6 (560 мг, выход: 22%).

К смеси Соединения 6 (300 мг, 0,95 ммоль), KOH (107 мг, 1,91 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли фенол (134 мг, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством H_2O и подвергали экстракции посредством EtOAc . Следуя общей процедуре обработки, полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 7 (232 мг, выход: 65%).

К раствору Соединения 7 (240 мг, 0,62 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли AcCl (0,8 мл, 0,93 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и полученную смесь разбавляли посредством ДХМ (100 мл), органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением Соединения 536 (132 мг, выход: 52%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,12 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 2,03 (s,

3H).

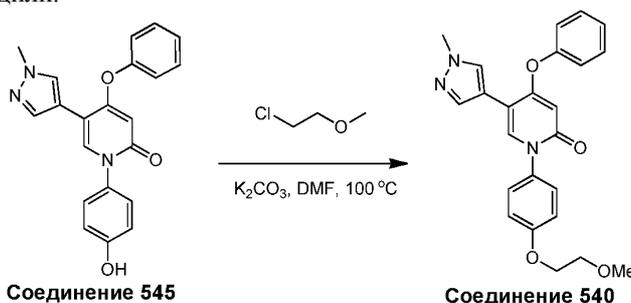
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 415,1.

Соединение 537 получали согласно методике, аналогичной методике синтеза Соединения 536, с использованием Соединения 539 вместо Соединения 1. Стадию гидрогенирования проводили после замещения фенола. Вместо AcCl использовали TMS-NCO.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 5H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 402,0.

Соединение 545 получали согласно методике, аналогичной методике синтеза Соединения 536, с использованием (4-метоксифенил)бороновой кислоты вместо Соединения 1. Стадии гидрогенирования и реакции с AcCl не проводили.

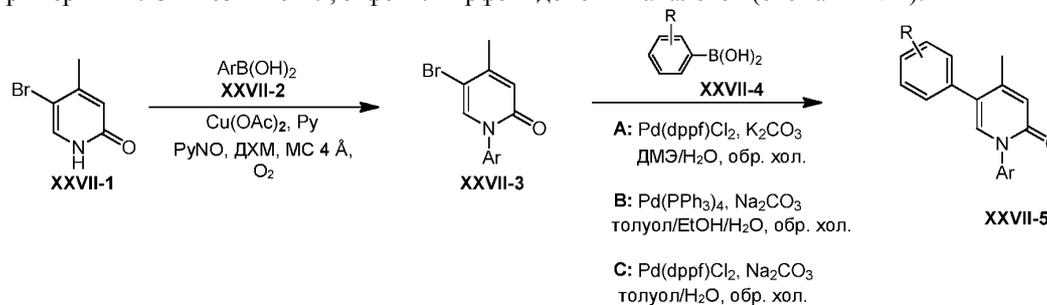


Соединение 540: К раствору Соединения 545 (200 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 1-хлор-2-метоксиэтан (68 мг, 0,72 ммоль) и K₂CO₃ (155 мг, 1,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, затем разбавляли водой и подвергали экстракции посредством ЭА. После стандартной процедуры обработки полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения 540 (100 мг, выход: 43%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,16 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 418,1.

Пример 12-А. Синтез 4-метил, 5-фенилпирфенидоновых аналогов (схема XXVII).



Соединение XXVII-3: К раствору Соединения XXVII-1 (1 экв.) в ДХМ (0,1 ммоль/мл) добавляли соответствующую бороновую кислоту XXVII-2 (1,5-2 экв.), Cu(OAc)₂ (1~3 экв.), пиридин (10 экв.) и пиридин-N-оксид (2-3 экв.) с последующим добавлением молекулярного сита 4Å (200-500 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере кислорода в течение ночи. После завершения реакции, по данным ТСХ, полученную смесь фильтровали и промывали этилацетатом; фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением конечного продукта.

Три общие методики получения Соединения XXVII-5.

Способ А.

К смеси Соединения XXVII-3 (1 экв.), соответствующей бороновой кислоты XXVII-4 (1,2 экв.) и K₂CO₃ (2 экв.) в ДМЭ /H₂O (об./об. = 6/1) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,1 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали путем продувания азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до к.т., концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением конечного продукта.

Способ В.

К смеси Соединения XXVII-3 (1 экв.), соответствующей бороновой кислоты XXVII-4 (1,2 экв.) и Na₂CO₃ (2 экв.) в толуоле/ЭтОН/Н₂O (об./об./об. = 5/2/1) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,1 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали путем продувания азотом и затем нагревали с обратным холодильником

в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до к.т., концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением конечного продукта.

Способ С.

К смеси Соединения XXVII-3 (1 экв.), бороновой кислоты XXVII-4 (1,2 экв.) и Na₂CO₃ (2 экв.) в толуоле/Н₂O (об./об. = 5/1) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,1 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали путем продувания азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до к.т., концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением конечного продукта.

Соединения 163-171, 191, 194, 201-205, 552 получали согласно описанному выше Способу А. Соединения 172-177 получали согласно описанному выше Способу В. Соединения 195-198 получали согласно описанному выше Способу С.

Соединение 163: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,69-7,60 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

Соединение 164: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

Соединение 165: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,35 (m, 8H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

Соединение 166: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,53-7,49 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

Соединение 167: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,67 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 8H), 7,01 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Соединение 168: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,84-6,78 (m, 3H), 4,04 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Соединение 169: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,98 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Соединение 170: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

Соединение 171: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,41 (m, 5H), 7,31-7,25 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

Соединение 172: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,07 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 5H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 337,0.

Соединение 173: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,75 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 348,0.

Соединение 174: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,54-7,50 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (t, J=8,4 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 364,0.

Соединение 175: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,26-7,22 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 4H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,04 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,16 (m, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,42 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 338,2.

Соединение 176: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,46 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 280,1.

Соединение 177: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,77-7,68 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 348,1.

Соединение 191: ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,61-7,57 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 5H), 7,32-7,30 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 380,0.

Соединение 194: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,51-7,48 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,27-7,13 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 2,11 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 364,1.

Соединение 195: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,50-7,45 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

Соединение 196: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

Соединение 197: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,50-7,47 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

Соединение 198: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,42 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

Соединение 201: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,46 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,29 (s, 4H), 2,16 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 404,0.

Соединение 202: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 389,9.

Соединение 203: Na_2CO_3 использовали вместо K_2CO_3 .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 390,1.

Соединение 204: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ использовали вместо $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, а Na_2CO_3 использовали вместо K_2CO_3 .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,51-7,49 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,09 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 403,9.

Соединение 205: 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он использовали вместо Соединения XXVII-1. Na_2CO_3 использовали вместо K_2CO_3 .

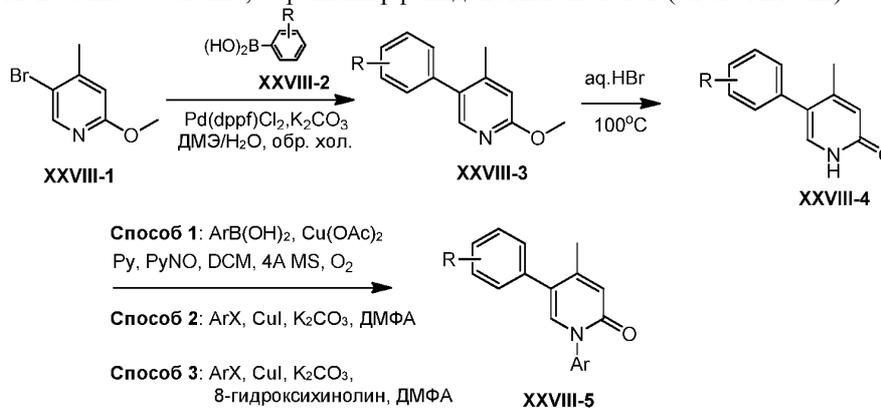
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,50-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 417,8.

Соединение 552: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,04 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (dd, $J=1,6, 4,4$ Гц, 1H), 8,16 (dd, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,04 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,41 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 377,1.

Пример 12-В. Синтез 4-метил, 5-фенилпирфенидоновых аналогов (схема XXVIII).



Соединение XXVIII-3 получали согласно Способу А для получения Соединения XXVII-5.

Соединение XXVIII-4: Смесь Соединения XXVIII-3 в водн. HBr (48%) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь концентрировали под вакуумом. Оставшуюся смесь нейтрализовывали насыщенным водн. NaHCO_3 и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного Соединения XXVIII-4.

Три общие методики получения Соединения XXVIII-5.

Способ 1.

К раствору Соединения XXVIII-4 (1 экв.) в ДХМ (0,1 ммоль/мл) добавляли соответствующую боронную кислоту XXVIII-2 (1,5-2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1~3 экв.), пиридин (10 экв.) и пиридин-N-оксид (2-3 экв.) с последующим добавлением молекулярного сита 4\AA (200-500 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере кислорода в течение ночи. После завершения реакции, по данным ТСХ, полученную смесь фильтровали и промывали этилацетатом; фильтрат промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. Соединения 181-183, 178-180, 192 и 193 получали согласно Способу 1.

Соединение 178: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 5H), 7,12-7,08 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,0.

Соединение 179: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,34 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,16 (d, $J=8,4$ Гц 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,9.

Соединение 180: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,38-7,33 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,85 (s, 9H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 370,1.

Соединение 192: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 364,0.

Соединение 193: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,38-7,34 (m, 1H), 7,33-6,98 (m, 5H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,04 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 338,1.

Соединение 181: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,28-7,23 (m, 3H), 7,13 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

Соединение 182: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,95-9,92 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,11 (s, 3H).

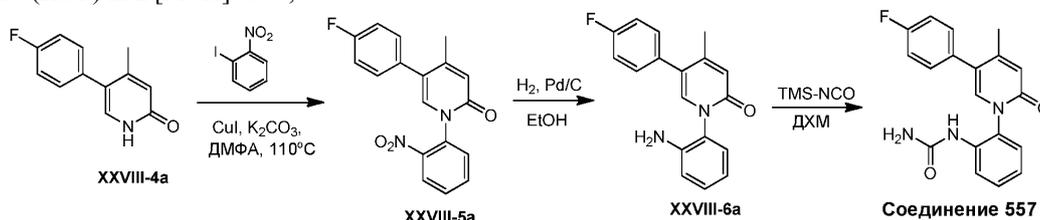
Соединение 183: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,26-7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 2,12 (s, 3H).

Способ 2.

К перемешиваемой смеси 5-(4-фторфенил)-4-метилпиридин-2(1H)-она (203 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензола (382 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли CuI (19 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 3 дней в защитной атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т., разбавляли посредством ЭА (50 мл), промывали водой и соевым раствором, концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1→1:1) с получением Соединения 186 (40 мг, выход: 11%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,27-7,17 (m, 8H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,0.



Соединение XXVIII-5a получали из Соединения XXVIII-4a согласно описанному выше Способу 2. Соединение XXVIII-6a получали путем гидрогенирования (примерно 345 кПа (50 Psi)) Соединения XXVIII-5a в этаноле при к.т. в течение 4 ч. Соединение 557 получали в результате взаимодействия Соединения XXVIII-6a с TMS-NCO.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8,21 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,09 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,17 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,0.

Способ 3.

К перемешиваемой смеси 5-(4-фторфенил)-4-метилпиридин-2(1H)-она (2,04 г, 10 ммоль, 1,0 экв.), 4-бромбензо[d][1,3]диоксила (3,0 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли CuI (191 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.) и 8-гидроксихинолин (140 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 3 дней в защитной атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т., разбавляли посредством ЭА (250 мл), промывали водой и соевым раствором, концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1→1:1) с получением Соединения 184 (680 мг, выход: 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,8.

Соединение 185 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 184, с использованием 5-бром-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина вместо 4-бромбензо[d][1,3]диоксила.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,28-7,24 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 3H), 6,57 (s, 1H),

4,30-4,28 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 338,1.

Соединение 187: К раствору Соединения 172 (378 мг, 1,12 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10 мл, об./об. = 2/1) добавляли водн. H_2SO_4 (6 М, 2 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную смесь концентрировали, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением Соединения 187 (200 мг, выход: 60%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,26-7,21 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 2,12 (s, 3H).

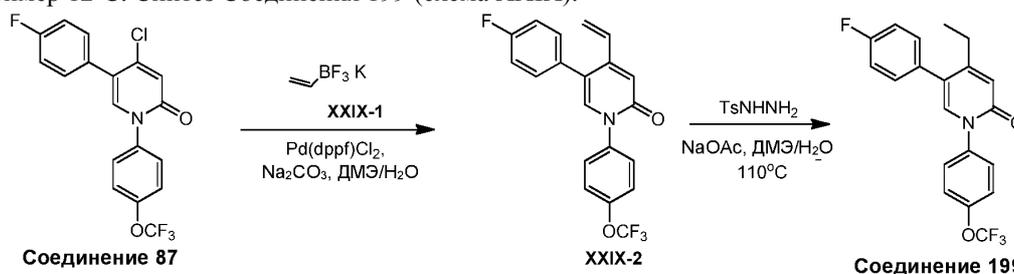
Соединение 188: К раствору Соединения 187 (80 мг, 0,102 ммоль) в ТГФ/ H_2O (2 мл, об./об. = 4/1) добавляли KOCN (10 мг, 0,112 ммоль) и AcOH (одну каплю). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную смесь концентрировали, разбавляли посредством EtOAc (50 мл), промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 188 (62,2 мг, выход: 67%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

Соединение 559 получали путем взаимодействия Соединения XXVIII-4a с 2-фтор-5-иоданилином с использованием описанного выше Способа 3 с последующим взаимодействием с TMS-NCO .

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,53 (s, 1H), 8,19 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,20 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Пример 12-С. Синтез Соединения 199 (схема XXIX).



К перемешиваемой смеси Соединения 87 (200 мг, 0,52 ммоль), Соединения XXIX-1 (92 мг, 0,68 ммоль) и Na_2CO_3 (60 мг, 1,4 ммоль) в $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (18 мл, об./об. = 8/1) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (140 мг, 0,99 ммоль) в защитной атмосфере N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением ДМЭ, разбавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл), органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2,5:1) с получением Соединения XXIX-2 (112 мг, выход: 57%) в виде твердого вещества белого цвета.

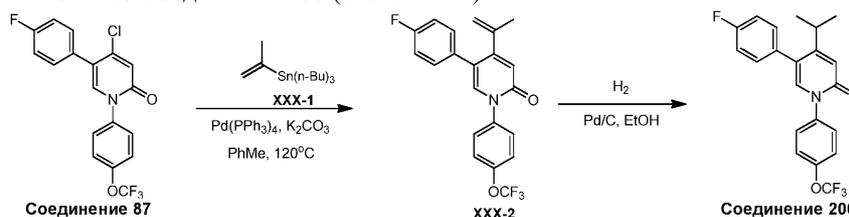
МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 376,09.

Соединение XXIX-2 (170 мг, 0,45 ммоль), TsNHNH_2 (338 мг, 1,81 ммоль) и NaOAc (371 мг, 4,53 ммоль) добавляли в $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (20 мл, об./об. = 5/1). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением ДМЭ, разбавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл), органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 199 (107 мг, выход: 64%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 378,10.

Пример 12-Д. Синтез Соединения 200 (схема XXX).



К перемешиваемой смеси Соединения 87 (150 мг, 0,270 ммоль), Соединения XXX-1 (135 мг, 0,4 ммоль) и K_2CO_3 (186 мг, 1,35 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 мг, 0, ммоль). Полу-

ченную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 120°C в течение ночи. Далее смесь концентрировали, разбавляли посредством H₂O, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл), органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением Соединения XXX-2 (135 мг, выход: 88%).

Смесь Соединения XXX-2 (100 мг, 0,259 ммоль) и сухого Pd/C в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь фильтровали и органический слой концентрировали с получением Соединения 200 (61,6 мг, выход: 61%).

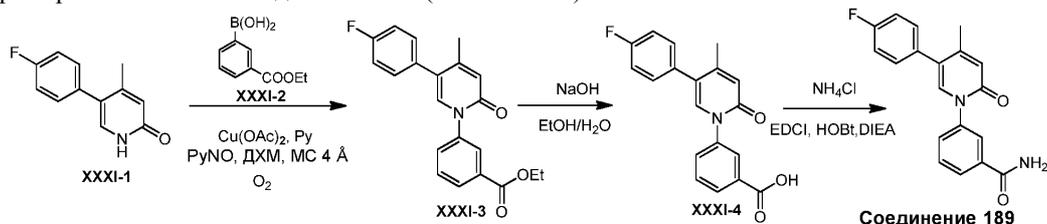
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Соединение 629: К смеси 5-бром-1-(4-этокси-2-метилфенил)-4-метилпиридин-2(1H)-она (1,5 г, 4,66 ммоль) и 4-(трибутилстанил)пиридазина (3,44 г, 9,31 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,163 г, 0,233 ммоль) в атмосфере N₂ при к.т. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1:2→ЭА) с получением Соединения 629 в виде твердого вещества желтого цвета (0,806 г, выход: 54%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 9,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=2,4, 5,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,07 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,32 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 322,0.

Пример 12-D. Синтез Соединения 189 (схема XXXI)



Соединение XXXI-3 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXVII-3.

К раствору Соединения XXXI-3 (300 мг, 0,854 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли раствор NaOH (102 мг, 2,56 ммоль) в воде (8 мл). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч. После концентрирования под вакуумом полученную смесь подкисляли посредством водн. HCl (1н). Далее полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно, без дополнительной очистки (200 мг, выход: 72%).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 324,0.

Соединение XXXI-4 (150 мг, 0,464 ммоль), HOBT (70 мг, 0,51 ммоль), EDC·HCl (100 мг, 0,51 ммоль) и DIEA (260 мг, 2 ммоль) вносили в сухой ДХМ (5 мл), после чего добавляли NH₄Cl (75 мг, 1,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 189 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (21,8 мг, выход: 17%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,13-6,99 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

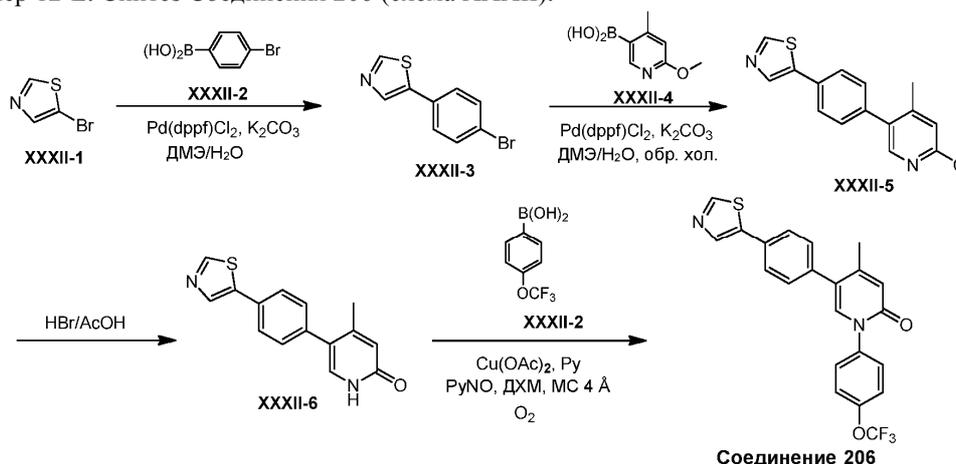
МС (ИЭР) m/z (M+Na)⁺ 344,9.

Соединение 190: К раствору Соединения XXXI-4 (250 мг, 0,77 ммоль), NATU (350 мг, 0,92 ммоль) и DIEA (300 мг, 2,3 ммоль) в сухом ДХМ (8 мл) добавляли метиламина гидрохлорид (78 мг, 1,16 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением Соединения 190 в виде твердого вещества белого цвета (159,3 мг, выход: 61%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,70 (ушир. s, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,96 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 336,9.

Пример 12-Е. Синтез Соединения 206 (схема XXXII).



К перемешиваемой смеси Соединения XXXII-1 (1,5 г, 9,15 ммоль), Соединения XXXII-2 (1,83 г, 9,15 ммоль) и K_2CO_3 (3,79 г, 27,45 ммоль) в ДМЭ/Н₂О (50 мл, об./об. = 5:1) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,34 г, 1,83 ммоль) в защитной атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь приливали к воде, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1→5:1→3:1) с получением Соединения XXXII-3 (600 мг, выход: 21%).

К перемешиваемой смеси XXXII-3 (400 мг, 1,7 ммоль), XXXII-4 (425,8 мг, 2,55 ммоль) и K_2CO_3 (703,8 мг, 5,1 ммоль) в ДМЭ/Н₂О (50 мл, об./об. = 5:1) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (120 мг, 0,17 ммоль) в защитной атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, затем полученную смесь приливали к воде, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл), полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1→1:1) с получением Соединения XXXII-5 (220 мг, выход: 46%).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 283.

Смесь Соединения XXXII-5 (100 мг, 0,35 ммоль) в AcOH (5 мл) и водн. HBr (40%, 5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Далее полученную смесь нейтрализовывали водн. NaOH (1 М), подвергали экстракции посредством ЭА (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением XXXII-6 (80 мг, выход: 85%).

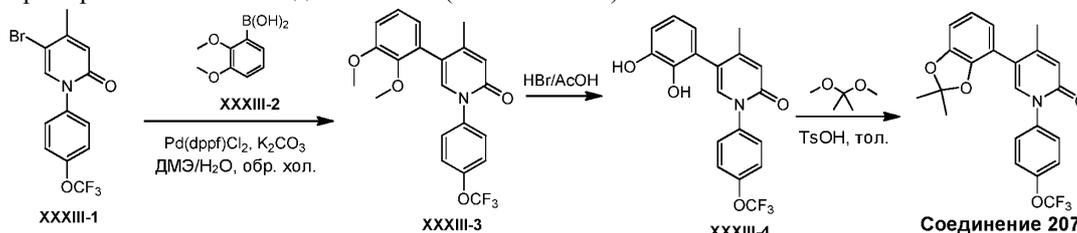
¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 9,12 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,73-7,70 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,41-7,39 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 1,90 (s, 3H).

Соединение 206 получали путем согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXVII-3 (150 мг, выход: 58%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 429,1.

Пример 12-Ф. Синтез Соединения 207 (схема XXXIII).



Соединение XXXIII-3 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXXII-5.

Соединение XXXIII-4 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXXII-6.

К раствору Соединения XXXII-3 (450 мг, 1,2 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли 2,2-диметоксипропане (9 мл) и TsOH (45,6 мг, 0,24 ммоль), полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь приливали к воде, подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения

207 (200 мг, выход: 41%).

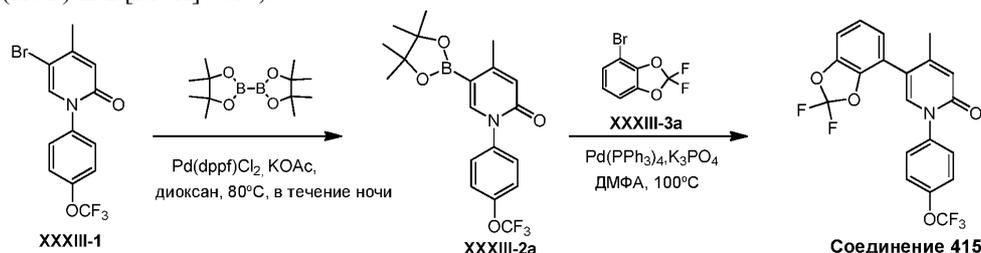
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,33-7,31 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,70 (s, 6H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.

Соединение 211 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 207, с использованием (3,4-диметоксифенил)бороновой кислоты вместо XXXII-2.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,75-6,73 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67-6,64 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,70 (s, 6H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,9.



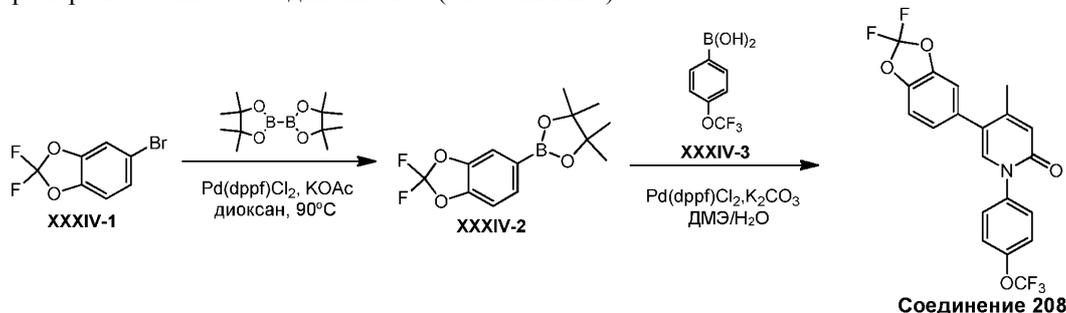
Соединение XXXII-2a получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXXIII-3 с использованием бис-(пинаколато)дибора вместо Соединения XXXII-2 в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 415: К раствору Соединения XXXII-2a (200 мг, 1,06 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли K_3PO_4 (476 мг, 2,11 ммоль), XXXII-3a (500 мг, 3,16 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (122 мг, 0,106 ммоль). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (20 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 10/1) с получением Соединения 415 (128 мг, выход: 36%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,17 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 425,9.

Пример 12-G. Синтез Соединения 208 (схема XXXIV).

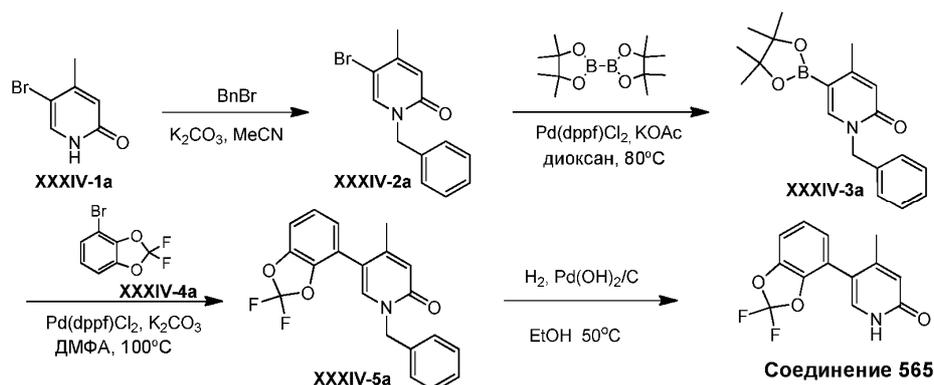


В колбу вносили Соединение XXXIV-2 (1 г, 4,2 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (1,27 г, 5 ммоль) и KOAc (0,5 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). Колбу трижды продували азотом. Далее в нее добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (150 мг, 0,21 ммоль) и затем полученную смесь снова продували азотом. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После того как исходное вещество было израсходовано, смесь охлаждали до к.т., растворитель упаривали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли водой (30 мл), подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1-5:1) с получением Соединения XXXIV-2 (800 мг, выход: 67%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 208 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXXII-5.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,9.



К смеси Соединения XXXIV-1 (700 мг, 3,763 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли BnBr (954 мг, 15,465 ммоль) и K_2CO_3 (1,349 г, 7,523 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем ее концентрировали с удалением MeCN, разбавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением Соединения XXXIV-2 (600 мг, выход: 58%).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 278,2.

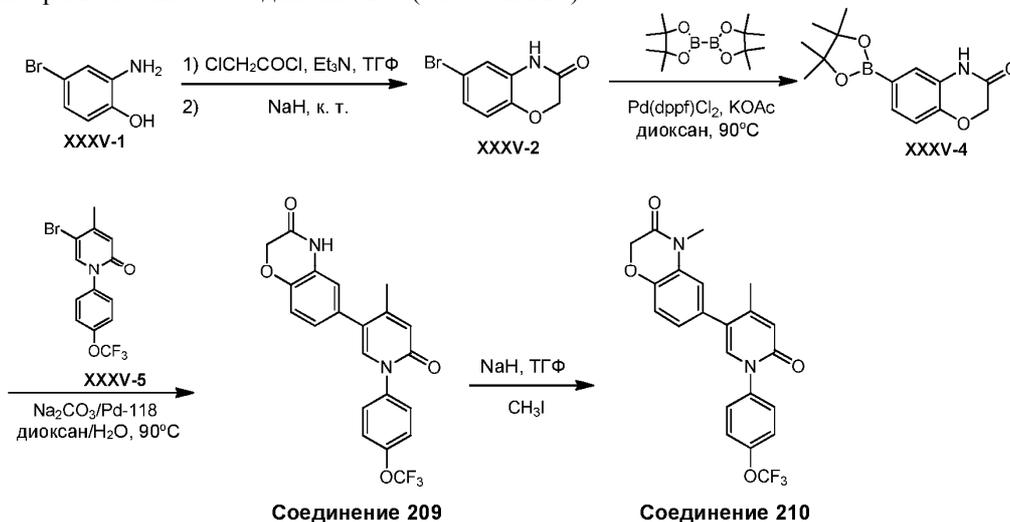
Соединение XXXIV-3а получали путем сочетания по Сузуки Соединения XXXIV-2а и бис-(пинаколато)дибора согласно стандартной методике, описанной выше. Соединение XXXIV-5а получали путем сочетания по Сузуки Соединения XXXIV-3а с Соединением XXXIV-4а согласно стандартной методике, описанной выше.

Смесь Соединения XXXIV-5а (250 мг, 0,704 ммоль) и $Pd(OH)_2/C$ (25 мг) в EtOH (10 мл) перемешивали при 1 атм H_2 при 50°C в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали, полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением Соединения 565 (40 мг, выход: 22%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,35 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,92 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 266,1.

Пример 12-Н. Синтез Соединения 209 (схема XXXV).



К раствору Соединения XXXV-1 (5 г, 27 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли ТЭА (4,06 г, 0,04 ммоль). Далее порциями добавляли 2-хлорацетилхлорид (3,33 г, 0,03 ммоль) при 0°C. Через 20 мин полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли NaH (60%, 2,2 г, 54 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при к.т. в течение 2 ч, после чего ее гасили водой. Растворитель удаляли под вакуумом и полученную смесь разбавляли водой. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением Соединения XXXV-2 (5,5 г, выход: 89%).

К раствору Соединения XXXV-2 (2,3 г, 10 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли бис-(пинаколато)дибор (3,05 г, 12 ммоль), ацетат калия (2 г, 20 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (730 мг, 1 ммоль). Полученную смесь продували азотом и перемешивали при 90°C в течение ночи. Далее полученную смесь разбавляли посредством ЭА (200 мл) и фильтровали. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1-1:1) с

получением Соединения XXXV-4 (1,9 г, выход: 69%).

К раствору Соединения XXXV-4 (1,4 г, 5,1 ммоль) в диоксане/Н₂О (15 мл/3 мл) добавляли Соединение XXXV-5 (1,47 г, 4,2 ммоль), Na₂CO₃ (890 мг, 8,4 ммоль) и Pd-118 (137 мг, 6,21 ммоль). Полученную смесь продували азотом и перемешивали при 90°C в течение ночи. Далее полученную смесь разбавляли посредством ЭА (100 мл) и фильтровали. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1-1:1) с получением Соединения 209 (1,36 г, выход: 64%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,05 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 416,9.

Соединение 210: Соединение 209 (400 мг, 0,96 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл), порциями при перемешивании добавляли NaN (60%, 60 мг, 1,2 ммоль) при 0°C. Примерно через 30 мин добавляли йодметан (2,1 г, 14,6 ммоль); полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Далее смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством ЭА (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением Соединения 210 (262 мг, выход: 63%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,48 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 431,0.



Соединение XXXV-4а получали путем согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXXV-4 с использованием 2-амино-6-бромфенола вместо Соединения XXXV-1.

К раствору Соединения XXV-4а (450 мг, 1,64 ммоль) в диоксане/Н₂О (10 мл/2 мл), добавляли Соединение XXV-5 (516 мг, 1,49 ммоль), Na₂CO₃ (316 мг, 2,98 ммоль) и Pd-118 (50 мг, 0,08 ммоль). Полученную смесь продували азотом и перемешивали при 90°C в течение ночи. Далее полученную смесь разбавляли посредством ЭА (100 мл) и фильтровали. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением Соединения 423 (440 мг, выход: 65%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,59 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 416,9.

К перемешиваемой смеси Соединения 423 (370 мг, 0,89 ммоль) в ацетоне (5 мл) порциями добавляли K₂CO₃ (180 мг, 1,33 ммоль) и йодметан (139 мг, 0,98 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением Соединения 428 (230 мг, выход: 60%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 431,0.

Соединения 424 и 425 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединений 423 и 428, с использованием 2-амино-5-бромфенола в качестве исходного вещества.

Соединение 424: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,49 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 416,9.

Соединение 425: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,48 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 431,0.

Соединения 426 и 427 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединений 423 и 428, с использованием 2-амино-3-бромфенола в качестве исходного вещества.

Соединение 426: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (d, J=4,8 Гц, 2H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 416,9.

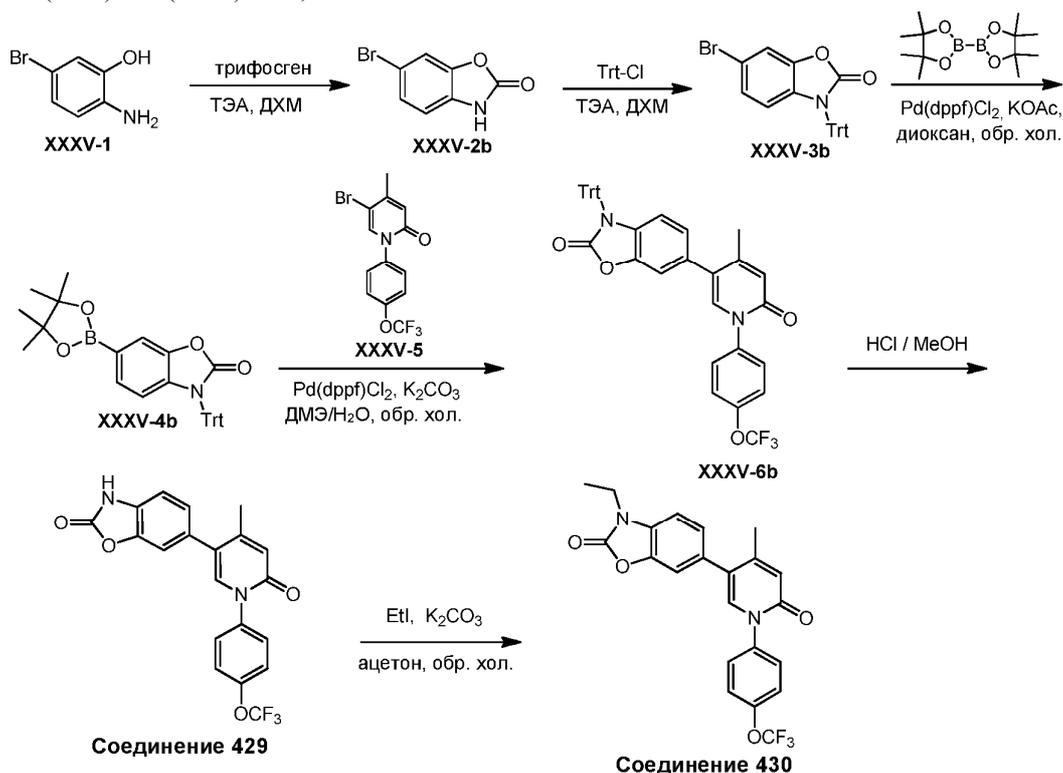
Соединение 427: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,46 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 431,0.

Соединение 566 получали путем взаимодействия Соединения 424 с 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пираном в ДМФА в присутствии Cs₂CO₃ с последующим снятием защиты с гидроксигруппы с использованием TsOH·H₂O.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,47 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,18~7,13 (m, 2H), 6,94 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,16 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 461,0.



К раствору Соединения XXXV-1 (3 г, 16 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) добавляли ТЭА (3,2 г, 32 ммоль). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли трифосген (1,6 г, 5,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем гасили водой, подвергали экстракции посредством ДХМ (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1) с получением Соединения XXXV-2b (2,7 г, выход: 79%).

К раствору Соединения XXXV-2b (500 мг, 2,97 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (360 мг, 3,56 ммоль) и трифенилметилхлорид (Trt-Cl) (992 мг, 3,56 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем приливали к воде, подвергали экстракции посредством ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1) с получением Соединения XXXV-3b (1,2 г, выход: 89%).

XXXV-4b получали согласно методике, аналогичной методике получения XXXV-4.

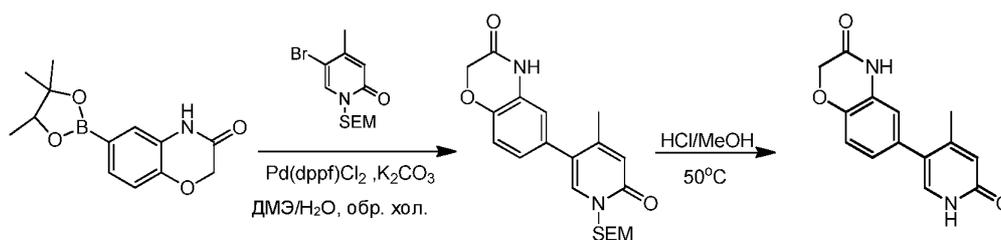
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 503,9.

Соединение XXXV-6b получали согласно методике, аналогичной описанной в Способе А.

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 645,1.

Соединение 429: Соединение XXXV-6b (800 мг, 1,24 ммоль) растворяли в растворе HCl/MeOH (4 M, 50 мл), полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Далее смесь концентрировали, полученный остаток разбавляли водой (20 мл) и доводили pH до 7-8 насыщенным водн. NaHCO₃, проводили экстракцию посредством EtOAc (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1→5/1) с получением Соединения 429 (370 мг, выход: 74%).

Соединение 430 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 428, с использованием этилийодида вместо метилйодида.



XXXV-4

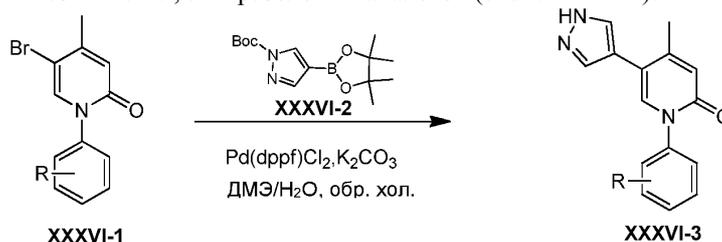
Соединение 567

Соединение 567 получали путем сочетания по Сузуки Соединения XXXV-4 с SEM-защищенным 5-бром-4-метилпиридин-2(1H)-оном с последующим гидролизом посредством HCl.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 11,54 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 257,0.

Пример 13-А. Синтез 4-Метил, 5-пиразоловых аналогов (схема XXXVI).



XXXVI-1

XXXVI-3

К раствору Соединения XXXVI-1 (1 экв.) в ДМЭ/Н₂О (об./об. = 10/1) добавляли K₂CO₃ (2 экв.), XXXVI-2 (1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,1 экв.). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии с получением конечного продукта.

Соединение 217: ^1H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,85-7,65 (m, 3H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Соединение 218: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,60 (s, 2H), 7,47 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 336,0.

Соединение 219: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,58 (s, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,04 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Соединение 220: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,59 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,60 (s, 3H), 3,86 (s, 9H), 2,23 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 342,1.

Указанные 4-метил, 5-(1-Ме) пиразоловые аналоги были получены согласно той же методике, по которой получали Соединение XXXVI-3, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо Соединения XXXVI-2.

Соединение 221: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,59-6,55 (m, 4H), 3,86 (s, 12H), 2,30 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 356,0.

Соединение 226: ^1H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,81-7,71 (m, 5H), 7,59-7,57 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 334,1.

Соединение 227: ^1H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,51-7,47 (m, 2H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 350,1.

Соединение 228: ^1H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,86-7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 334,1.

Соединения 225, 229 и 230 получали согласно Способу 1, описанному в примере 12-В.

Соединение 225: ^1H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 9,08 (s, 1H), 8,13 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 322,9.

Соединение 229: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,14 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+Na$) $^+$ 314,1.

Соединение 230: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 283,9.

Соединение 222 получали согласно модифицированной методике Способа 1 с использованием ДМСО вместо ДХМ и без использования молекулярного сита.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,26 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 324.

Соединения 223 и 224 получали согласно методике, аналогичной описанной для синтеза Соединения 222.

Соединение 223: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 310,0.

Соединение 224: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 307,1.

Соединения 231 и 232 получали согласно Способу 3, описанному в примере 12-В.

Соединение 231: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,06 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,87-6,72 (m, 4H), 4,28-4,22 (m, 4H), 3,96 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 323,9.

Соединение 232: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,93-6,85 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

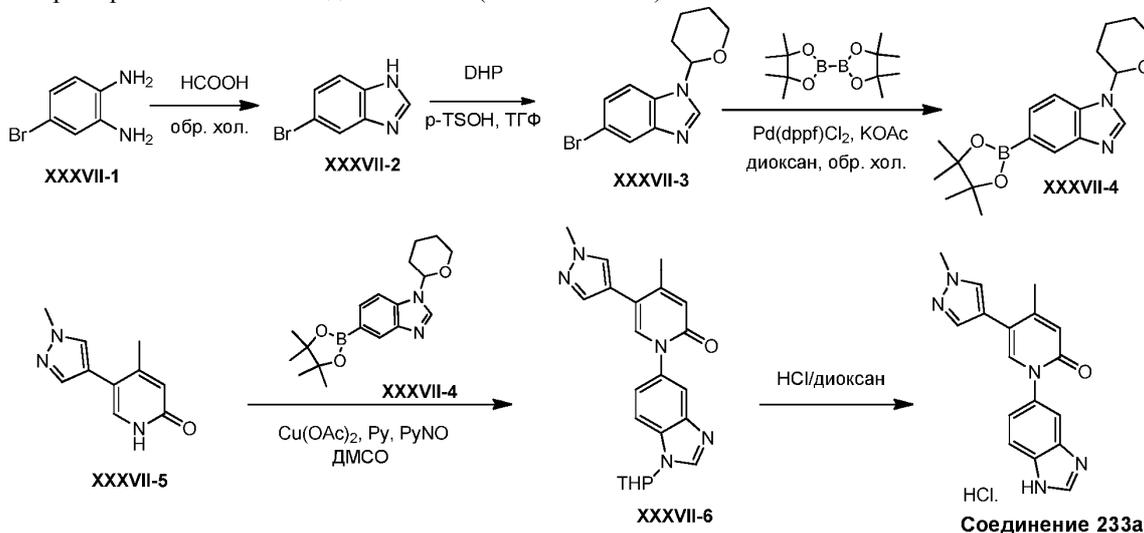
МС (ИЭР) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 309,8.

Соединение 431 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XXXVI-3 с использованием Pd-118 и K_3PO_4 вместо Pd(dppf) Cl_2 и K_2CO_3 . Далее указанную Вос-защитную группу удаляли в растворе HCl/MeOH при к.т.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,59 (s, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 285,9.

Пример 13-В. Синтез Соединения 233 (схема XXXVII).



Раствор Соединения XXXVII-1 (10 г, 53,4 ммоль) в HCOOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, после этого его охлаждали до к.т., медленно добавляли водн. NaOH (10%), пока реакция смеси не стала основной. Далее проводили экстракцию посредством EtOAc (3×100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением Соединения XXXVII-2 (9 г, выход: 85%).

К раствору Соединения XXXVII-2 (5 г, 25,4 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли p-TsOH (1,3 г, 7,6 ммоль), дигидропиран (DHP) (35 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь приливали к ледяной воде и полученную водную смесь подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного Соединения XXXVII-3 (4,8 г, выход: 67%).

К раствору Соединения XXXVII-3 (1 г, 3,5 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли KOAc (0,69 г, 7 ммоль), бис-(пинаcolato)дидбор (0,95 г, 3,67 ммоль), Pd(dppf) Cl_2 (0,25 г, 0,035 ммоль) в защитной атмосфере N_2 . Полученную реакционную смесь дегазировали азотом и затем нагревали с обратным холо-

дильником в течение ночи. Полученную реакционную смесь приливали к ледяной воде, и полученную водную смесь подвергали экстракции посредством ЭА (3×60 мл), Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного Соединения XXXVII-4 (0,8 г, выход: 70%).

Соединение XXXVII-6 получали согласно методике, описанной для синтеза Соединения 222.

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 390,1.

Соединение XXXVII-6 (200 мг, 0,5 ммоль) растворяли в растворе HCl/диоксан (4 М, 50 мл), полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., смесь концентрировали с получением гидрохлоридной соли Соединения 233a (120 мг, выход: 79%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 9,66 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

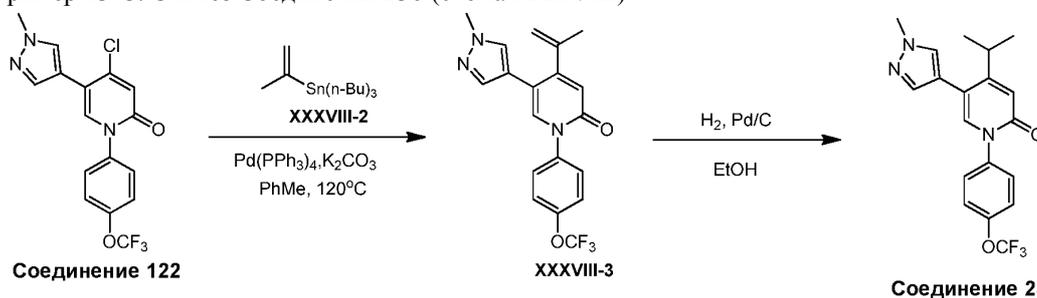
МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 305,9.

Соединение 235 получали из Соединения 122 согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 199.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 7,76 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 4H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,65 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,19 (t, J=7,6 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 364,0.

Пример 13-С. Синтез Соединения 236 (схема XXXVIII)



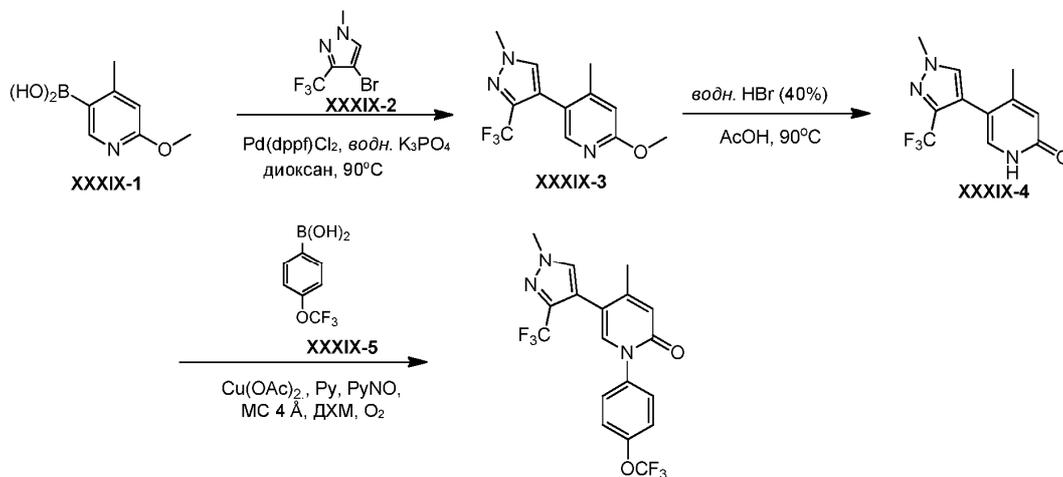
К перемешиваемой смеси Соединения 122 (200 мг, 0,54 ммоль), Соединения XXXVIII-2 (270 мг, 0,81 ммоль) и K₃CO₃ (150 мг, 1,08 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,054 ммоль). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением растворителя, разбавляли H₂O (10 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением XXXVIII-3 (130 мг, выход: 64%).

Смесь Соединения XXXVIII-3 (130 мг, 0,259 ммоль) и Pd/C в этаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при к.т. в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали и концентрировали с получением Соединения 236 (86,2 мг, выход: 66%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,48-7,45 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 378,1.

Пример 13-D. Синтез Соединения 238 (схема XXXIX).



Соединение 238

К перемешиваемой смеси Соединения XXXIX-1 (400 мг, 2,4 ммоль), XXXIX-2 (500 мг, 2,18 ммоль) и K₃PO₄ (2 М, 1,1 мл, 2,2 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (160 мг, 0,218 ммоль) в защитной атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь снова дегазировали азотом и перемешивали при

90°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли посредством H₂O (20 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением Соединения XXXIX-3 (400 мг, выход: 67%).

Смесь Соединения XXXIX-3 (400 мг, 1,48 ммоль) в водн. HBr (40%, 10 мл) и HOAc (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь приливали к воде (20 мл), нейтрализовывали посредством Na₂CO₃ и затем подвергали экстракции посредством ДХМ/i-PrOH (3×30 мл, об./об. = 9/1). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного Соединения XXXIX-4 (220 мг, выход: 58%) в виде масла светло-желтого цвета.

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 257,9.

Соединение 238 получали согласно общей методике, описанной в Способе 1 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (80 мг, выход: 24%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,46-7,40 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 418,0.

Соединение 237 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 238, с использованием (1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты вместо Соединения XXXIX-1 и 5-бром-2-метокси-4-метилпиридина вместо Соединения XXXIX-2.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45-7,41 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

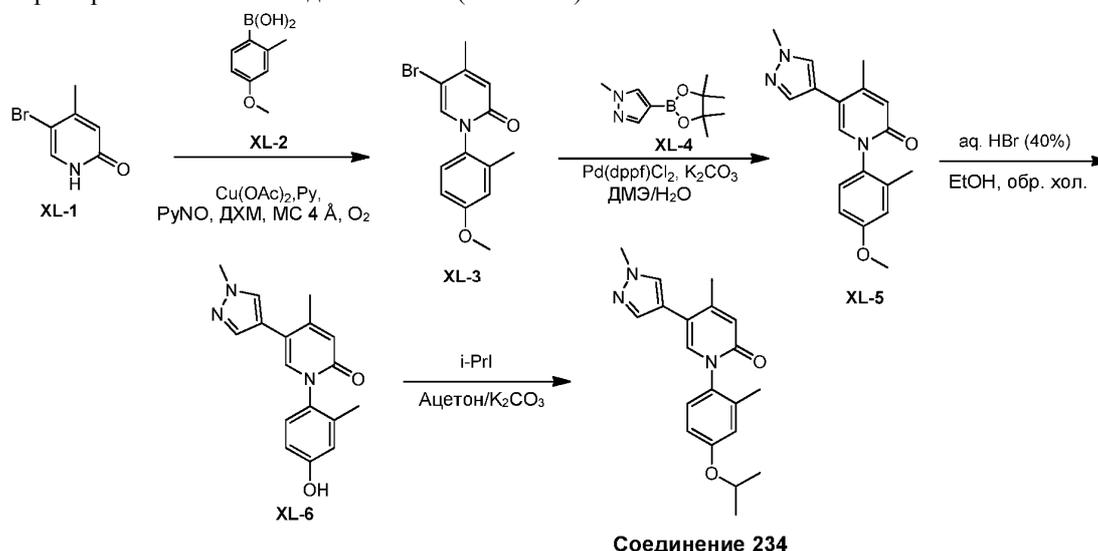
МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 378,2.

Соединение 239 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 238, с использованием (4-этоксид-2-метилфенил)бороновой кислоты вместо Соединения XXXIX-5 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,40 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,02 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,40 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 392,1.

Пример 13-Е. Синтез Соединения 234 (схема XL).



Соединение 234

Соединение XL-6 получали согласно описанной в данном разделе схеме синтеза.

К раствору Соединения XL-6 (100 мг, 0,34 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли Соединение 2-иодпропан (83,7 мг, 0,51 ммоль) и K₂CO₃ (84 мг, 0,68 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь приливали к ледяной воде, подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 234 (50 мг, выход: 44%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (d, J=6 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 337,9.

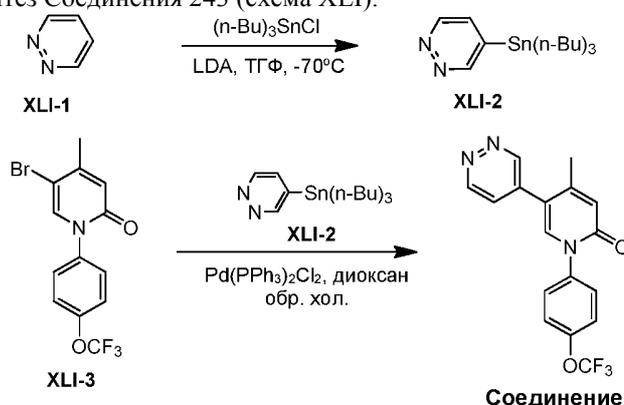
Соединение 240 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 234, с использованием 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она вместо Соединения XL-1 и

(4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты вместо Соединения XL-2.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,48-7,46 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403,9.

Пример 14-А. Синтез Соединения 243 (схема XLI).



К раствору Соединения XLI-1 (0,8 г, 10 ммоль) и $(n\text{-Bu})_3\text{SnCl}$ (3,7 г, 11 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор LDA (1 М в ТГФ, 10 мл, 10 ммоль) при -70°C в атмосфере N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водн. NH_4Cl (50 мл) и подвергали экстракции посредством ЭА (3×50 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения XLI-2 (1 г, выход: 27%).

К смеси Соединения XLI-3 (0,2 г, 0,58 ммоль) и Соединения XLI-2 (0,43 г, 1,2 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,04 г, 0,058 ммоль) в атмосфере N_2 при к.т. Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции посредством CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (при элюировании посредством ЭА) с получением Соединения 243 (0,16 г, выход: 80%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,25-9,20 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,0.

Соединение 241: К перемешиваемой смеси XLI-3 (300 мг, 0,86 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (160 мг, 1,04 ммоль) и K_3PO_4 (0,86 мл, 1,72 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 мг, 0,086 ммоль) в защитной атмосфере N_2 . Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли посредством H_2O , подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения 241 (122 мг, выход: 41%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,63 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,1.

Соединение 242 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 241, с использованием пиридин-4-илбороновой кислоты вместо пиридин-3-илбороновой кислоты.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,60 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,1.

Соединение 247 получали согласно Способу 4: К раствору Соединения XLI-3 (900 мг, 2,59 ммоль) в диоксане/ H_2O (12 мл, об./об. = 5/1) добавляли K_2CO_3 (720 мг, 5,18 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (600 мг, 2,85 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (180 мг, 0,26 ммоль). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали при 100°C под действием микроволнового излучения в течение 40 мин. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1→1:1) с получением Соединения 247 в виде твердого вещества желтого цвета (175 мг, выход: 20%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,53 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Соединение 254 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-5, с использованием 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазола вместо Соединения XL-4 и с использованием 5-XLI-3 вместо Соединения XL-3 в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 387,0.

Соединение 255 получали в виде твердого вещества желтого цвета согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 254, с использованием (1-метил-1H-индол-5-ил)бороновой кислоты и Na_2CO_3 вместо K_2CO_3 .

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,65-7,63 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 5H), 7,35 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,20 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Соединение 259 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 255, с использованием 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[c][1,2,5]оксадиазола.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,90 (dd, $J=1,2, 9,6$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

Соединение 251 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 255, с использованием 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,06 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,27 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

Соединение 244 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-3, путем взаимодействия 5-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилпиридин-2(1H)-она с (4-(трифторметокси)фенил)-бороновой кислотой.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,60 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,01 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 336,1.

Соединение 245 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-5, путем взаимодействия Соединения XLI-3 с 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,99 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 400,1.

Соединение 246 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-5, путем взаимодействия Соединения XLI-3 с 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазолом.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 400,1.

Соединение 249 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-5, путем взаимодействия Соединения XLI-3 с 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52~7,50 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,29~7,28 (m, 2H), 7,07 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 400,0.

Соединение 250 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-5, путем взаимодействия Соединения XLI-3 с 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазолом.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,34~7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,00 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 400,0.

Соединение 258 получали в виде твердого вещества желтого цвета согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-5, с использованием 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола вместо Соединения XL-4 и с использованием Соединения XLI-3 вместо Соединения XL-3.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,66-7,62 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 398,9.

Соединение 260 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XL-5, с использованием 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола вместо Соединения XL-4 и с использованием Соединения XLI-3 вместо Соединения XL-3.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,05 (s, 1H), 8,17 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

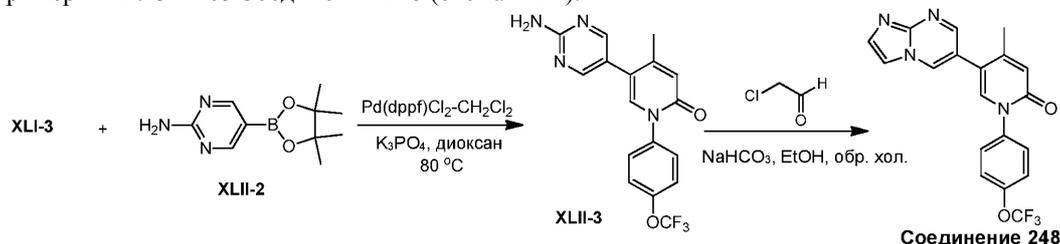
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 403,0.

Соединение 432 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 243, с использованием Pd-118 и K₃PO₄ вместо Pd(dppf)Cl₂ и K₂CO₃.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,25 (d, J=5,2 Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 297,9.

Пример 14-В. Синтез Соединения 248 (схема XLII).



В колбу вносили Соединение XLI-3 (0,8 г, 2,30 ммоль, 1 экв.), Соединение XLII-2 (1,02 г, 4,60 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,094 г, 0,11 ммоль, 0,05 экв.), K₃PO₄ (1,22 г, 4,60 ммоль, 2 экв.) и 50 мл диоксана, трижды проводили продувку азотом. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 8 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции этилацетатом (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили перекристаллизацию из ЭА с получением Соединения XLII-3 в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,4 г, выход: 48%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 362,9.

В колбу вносили Соединение XLII-3 (300 мг, 0,83 ммоль, 1 экв.), NaHCO₃ (139 мг, 1,66 ммоль, 2 экв.), водн. 2-хлорацетальдегид (40%, 1,6 г, 8,3 ммоль, 10 экв.) и 20 мл EtOH. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Проводили очистку посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением Соединения 248 в виде твердого вещества коричневого цвета (145,5 мг, выход: 45%).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 386,9.

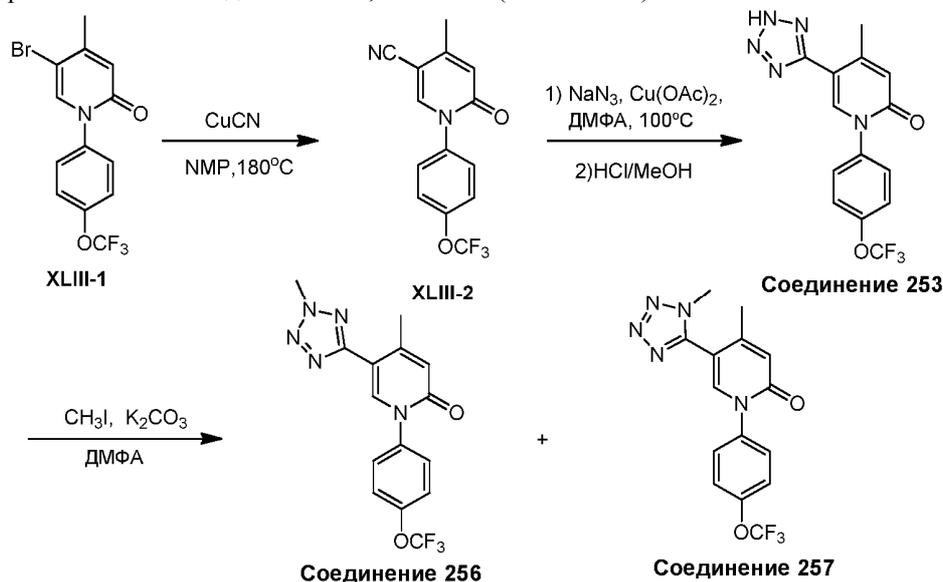
¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 9,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 2,22 (s, 3H).

Соединение 252 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 248, с использованием 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин вместо Соединения XLII-2.

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 386,9.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,62 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 6H), 7,33 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

Пример 14-С. Синтез Соединения 253, 256 и 257 (схема XLIII).



К раствору Соединения XLIII-1 (600 мг, 1,7 ммоль) в 5 мл NMP добавляли CuCN (462 мг, 5,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 180°C в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли посредством H₂O, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением Соединения XLIII-2 (400 мг, выход: 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

К раствору Соединения XLIII-2 (300 мг, 1 ммоль) в 3 мл ДМФА добавляли NaN₃ (130 мг, 2 ммоль) и Cu(OAc)₂ (360 мг, 2 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C под действием микроволнового излучения в течение 20 мин. Далее смесь фильтровали при 70°C, фильтрат охлаждали до к.т., смесь фильтровали снова. Оставшееся твердое вещество растворяли в HCl/MeOH (4 M), перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением Соединения 253 (50 мг, выход: 14,5%) в виде твердого вещества черного цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,17 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 338,0.

К раствору Соединения 253 (200 мг, 0,59 ммоль) в 2 мл ДМФА добавляли CH₃I (100 мг, 0,7 ммоль) и K₂CO₃ (170 мг, 1,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляли посредством H₂O, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения 256 (130 мг, выход: 62%) и Соединения 257 (40 мг, выход: 19%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 351,9.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,48-7,44 (m, 3H), 7,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 351,9.

Соединения 261-264 получали согласно общей методике, описанной в настоящем документе.

Соединение 261: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,04 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,42-7,28 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 402,8.

Соединение 262: МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 352,8.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,87 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

Соединение 263: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 9,42 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 1,98 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 402,9.

Соединение 264: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 353,1.

Пример 15ю 5-Бромпиридоновые аналоги.

Соединения 265-273 получали согласно Способу 1, приведенному в примере 12-В, с использованием 5-бромпиридин-2(1H)-она, реагирующего с соответствующими бороновыми кислотами.

Соединение 265: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,97 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,48 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 268,1.

Соединение 266: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 6,88 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 280,0.

Соединение 267: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,0 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 310,0.

Соединение 268: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,07 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,65 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 6,51 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 319,9.

Соединение 269: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,98 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 6,48 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 285,8.

Соединение 270: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,03 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,53-7,50 (m, 2H), 6,50 (d, J=10 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 335,9.

Соединение 271: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 10,17 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H),

7,67-7,58 (m, 2H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,49 (d, J=10 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+Na)⁺ 328,9.

Соединение 272: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,98 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,47 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 267,8.

Соединение 273: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,83 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,07 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,35 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 307,9.

Пример 16. 5-Замещенные аналоги пиридола.

Соединения 274-278, 280 и 281 получали согласно Способу 1, приведенному в примере 12-В, путем взаимодействия 5-трифторметилпиридин-2(1H)-она с соответствующими бороновыми кислотами.

Соединение 274: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,73 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,74 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 257,9.

Соединение 275: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,73 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 324,1.

Соединение 276: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,74 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,72 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 270,1.

Соединение 277: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 10,18 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,66 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 296,9.

Соединение 278: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,13 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,61 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,04 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,31 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 298,1.

Соединение 280: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,67 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 258,1.

Соединение 281: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,61-7,53 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 3H), 6,76 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 273,9.

Соединение 279 получали согласно Способу 2, приведенному в примере 12-В путем взаимодействия 5-трифторметилпиридин-2(1H)-она с 5-бромпиридином.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,31 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,78 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 242,0.

Соединение 282 получали согласно Способу 1, представленному в примере 12-В, путем взаимодействия 5-метилпиридин-2(1H)-она с (3,4,5-трифторфенил)бороновой кислотой.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,28 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,59 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 239,9.

Соединение 283 получали согласно Способу 2 путем взаимодействия 5-метилпиридин-2(1H)-она с 1-фтор-2-иодбензолом.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,42-7,31 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,62 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 204,1.

Соединение 285 получали согласно общим способам, описанным в настоящем документе.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 214,2.

Соединение 287: К смеси 5-бром-1-фенилпиридин-2(1H)-она (0,25 г, 1 ммоль) и этинилтриметилсилана (5 мл) в ДМФА (10 мл) и ТЭА (2 мл) добавляли CuI (0,02 г, 0,1 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,07 г, 0,1 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 5 мин и перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь обрабатывали с получением промежуточного продукта (0,16 г, выход: 60%), который смешивали с ТВАФ (0,16 г, 0,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Органический слой концентрировали и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 10/1) с получением Соединения 287 (0,08 г, выход: 68%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,6 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,35 (m, 6H), 6,63 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,03 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 196,1.

Пример 17 5-Фенилпиридиновые аналоги

Соединения 288-331 получали согласно методикам, аналогичным описанным в настоящем документе в Способах А-С и Способах 1-4.

Соединение 288: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 7,91-7,87 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,37 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,02 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 1,30 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 324,1.

Соединение 289: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,24 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,62 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 333,9.

Соединение 290: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,02-7,94 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 2H), 6,62 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 284,0.

Соединение 291: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,69 (dd, $J=2,4$, 9,6 Гц, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 6H), 7,08 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,78 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z [$M+H$] $^+$ 300,1.

Соединение 294: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,72-7,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 6H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,74 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 266,0.

Соединение 295: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,73-7,70 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 3H), 6,75 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 277,9.

Соединение 296: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,73-7,70 (m, 1H), 7,52-7,40 (m, 6H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,75 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 266,1.

Соединение 297: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,76-7,65 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,77 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 315,2.

Соединение 298: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,76-7,73 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 5H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,06 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 305,9.

Соединение 308: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,69-7,66 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,35 (d, $J=8$ Гц, 2H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,75 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 296,0.

Соединение 309: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,68-7,65 (m, 1H), 7,35 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 5H), 6,75 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,83 (s, 6H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 308,0.

Соединение 310: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,72-7,69 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 3H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,77 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 311,9.

Соединение 314: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,68 (dd, $J=2,8$, 9,6 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,41-7,29 (m, 6H), 6,75 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 315,9.

Соединение 315: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,68-7,65 (m, 1H), 7,56 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,42-7,28 (m, 6H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,76 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 312,0.

Соединение 316: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,67-7,64 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 5H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,76 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 340,1.

Соединение 317: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ 8,09 (m, 1H), 7,96 (dd, $J=2,8$, 9,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,43-7,33 (m, 4H), 6,59 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 299,9.

Соединение 318: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,73-7,66 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 6,78 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z ($M+H$) $^+$ 349,9.

Соединение 319: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,68-7,65 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,34-

7,28 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 311,9.

Соединение 320: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,11 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,32 (m, 7H), 6,60 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 299,9.

Соединение 321: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,42 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,75 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,03 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,41 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 340,1.

Соединение 322: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,73-7,69 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,46-7,29 (m, 8H), 6,79 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 316,0.

Соединение 292: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,36-8,31 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,78 (d, J=9,2 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 310,8.

Соединение 299: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,77 (ушир. s, 2H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,51-7,32 (m, 8H), 6,77-6,72 (m, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 249,2.

Соединение 302: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 8H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,79 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 282,2.

Соединение 300: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,27 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 6H), 6,79 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 250,0.

Соединение 301: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,76-7,72 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 7H), 7,38-7,27 (m, 3H), 6,78 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 265,9.

Соединение 311: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,26 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,72 (dd, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,77 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 279,9.

Соединение 323: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,82 (ушир. s, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 4H), 6,79 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 283,1.

Соединение 312: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,71-7,68 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 4H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,76 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 296,0.

Соединение 324: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,70-7,67 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,37-7,28 (m, 5H), 6,79 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 300,1.

Соединение 303: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,90-7,86 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 6H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,59 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z z (M+H)⁺ 312,0.

Соединение 304: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,95-7,76 (m, 6H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,60 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 345,9.

Соединение 305: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,89-7,82 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 4H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,56 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 308,0.

Соединение 306: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,91-7,87 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,59 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 296,1.

Соединение 307: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,88-7,82 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,56 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,0 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 336,1.

Соединение 313: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,69-7,66 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,77 (d, J=9,6 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 281,9.

Соединение 293: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 7,90-7,87 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,65-6,54 (m, 4H), 5,40 (ушир. s, 2H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 280,9.

Соединение 325: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,13 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 4H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 4H), 6,64 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 344,9.

Соединение 326: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,88 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,37 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 345,2.

Соединение 327: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,15 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 4H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 6,65 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 360,9.

Соединение 328: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,09 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,62 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 356,9.

Соединение 329: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,21 (s, 1H), 8,02 (dd, $J=2,4$, 9,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87-7,65 (m, 7H), 7,40 (s, 2H), 6,65 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 394,9.

Соединение 330: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,08 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,39-7,36 (m, 4H), 7,02 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 1,29 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 384,8.

Соединение 331: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,11 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 4H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,63 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 356,9.

Пример 18. 2(1H)-Тионовые аналоги.

Соединения 332-339 и 341-343 получали согласно общей методике: К раствору пирфенидонового аналога (1 экв.) в толуоле добавляли реагент Лавессона (0,6 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. После охлаждения до к.т. полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (при элюировании посредством петролейного эфира/EtOAc) с получением конечных тионовых аналогов.

Соединение 332: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,83 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 231,9.

Соединение 333: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 300 МГц): δ 7,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 5H), 7,15 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 285,9.

Соединение 334: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 300 МГц): δ 7,67 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,09 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 259,9.

Соединение 335: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 300 МГц): δ 7,68 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (dd, $J=2,1$, 9,0 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 236,2.

Соединение 336: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 300 МГц): δ 7,67 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37-7,10 (m, 5H), 2,17 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 219,9.

Соединение 337: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 7,75-7,57 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 270,0.

Соединение 338: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 300 МГц): δ 7,67 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21-7,08 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 219,9.

Соединение 339: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 300 МГц): δ 7,67 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,11 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 231,9.

Соединение 341: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,84 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 4H), 7,37 (dd, $J=2,0$, 9,2 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 236,1.

Соединение 342: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=2,0$, 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=2,8$, 8,4 Гц, 1H), 4,04 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,33 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 260,1.

Соединение 343: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 10,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,31 (dd, $J=2,0, 8,8$ Гц, 1H), 6,96 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 258,9.

Пример 19. 5-Гетероцикламещенные аналоги.

Соединения 344-346 получали согласно методике, аналогичной приведенной на схеме XXVIII, Способ 1.

Соединение 344: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,11-9,09 (m, 3H), 8,26 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,64 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 267,8.

Соединение 345: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,13 (m, 3H), 8,31 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 6,68 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 267,7.

Соединение 346: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 9,20 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,54 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,86 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 289,9.

Соединение 347 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 243: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 9,34 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,20 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 6,85 (d, $J=9,6$ Гц, 1H).

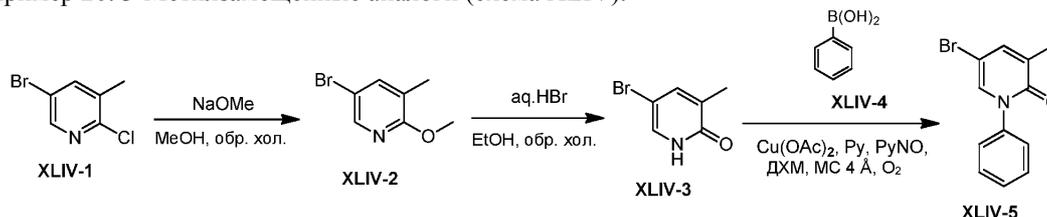
МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 334,9.

Соединение 348 получали согласно методике, аналогичной приведенной на схеме XXVIII, Способ 1, за исключением того, что промежуточное соединение первой стадии получали путем взаимодействия имидазола с 5-бром-2-метоксипиридином в ДМСО в присутствии L-пролина, CuI, K $_2$ CO $_3$ и молекулярного сита 4Å.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$): δ 7,69 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 4H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,78 (d, $J=8,0$ Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H) $^+$ 321,9.

Пример 20. 3-Метилзамещенные аналоги (схема XLIV).



К раствору Соединения NaOMe (5,29 г, 98 ммоль) в MeOH (500 мл) порциями добавляли Соединение XLIV-1 (10 г, 49 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Полученный раствор охлаждали, медленно гасили водой, подвергали экстракции посредством ПЭ (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и концентрировали с получением Соединения XLIV-2 (8,0 г, выход: 81%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение XLIV-5 получали согласно методике, аналогичной методике согласно Способу 1 получения Соединения XXVIII-5.

^1H ЯМР (CDCl $_3$, 300 МГц): δ 7,51-7,35 (m, 7H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H] $^+$ 265,8.

Соединения 349, 351 и 353 получали путем взаимодействия Соединения XLIV-5 с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром согласно методике, аналогичной описанной в Способе А.

Соединение 349: ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 7,68-7,52 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H] $^+$ 200,0.

Соединение 351: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 7,80 (m, 2H), 7,78-7,62 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 5H), 7,23-7,17 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H] $^+$ 280,1.

Соединение 353: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 7,99 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,49-7,39 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H] $^+$ 265,9.

Соединение 350: К смеси 5-бром-3-метил-1-(4-(трифторметокси)фенил)пиридин-2(1H)-она (300 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.) в 12 мл смеси толуол/EtOH/H $_2$ O (об./об./об. = 4/1/1) добавляли (4-фторфенил)бороновой кислотой (242 мг, 1,73 ммоль, 2 экв.) и K $_2$ CO $_3$ (357 мг, 2,59 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь трижды дегазировали посредством N $_2$ и затем добавляли Pd(PPh $_3$) $_4$ (100 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали под действием микроволнового излучения при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. полученную смесь разбавляли посредством ЭА

(100 мл), промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/2) с получением Соединения 350 (210 мг, выход: 67%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,55 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 5H), 7,11 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,0.

Соединение 352 получали в виде твердого вещества белого цвета путем согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 350, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола вместо (4-фторфенил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,58 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,36-7,32 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350,1.

Пример 21. Пирфенидоновые аналоги с гетероциклическим ядром.

Соединение 354 получали согласно аналогичной методике, описанной в Способе 1, путем взаимодействия изохинолин-3(2H)-она с фенилбороновой кислотой.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8,75 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 6H), 7,35-7,28 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,59 (s, 1H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 222,0.

Соединения 355 и 356 получали согласно методике, аналогичной описанной на схеме XXVII и в Способе А, с использованием 5-бромпириимидин-2(1H)-она вместо Соединения XXVII-1 и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ вместо $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

Соединение 355: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,83 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,44 (m, 6H), 3,96 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253,0.

Соединение 356: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,95 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,57-7,40 (m, 7H), 7,17 (t, $J=8,4$ Гц, 2H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267,0.

Соединение 357 получали согласно аналогичной методике, описанной на схеме XXVIII и в Способе А, с использованием 5-бром-2-метоксипириимидина вместо XXVIII-1 и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ вместо $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 9,11 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,79-7,74 (m, 4H), 7,58 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J=8,4$ Гц, 2H).

Соединение 358 получали согласно общей методике, описанной в Способе 1, путем взаимодействия 5-метилпириимидин-2(1H)-она с фенилбороновой кислотой.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,60 (ушир. s, 1H), 7,52-7,40 (m, 6H), 2,16 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187,1.

Соединения 359 и 360 получали согласно общей методике, описанной в Способе 1, путем взаимодействия 6-метилпиридазин-3(2H)-она с соответствующей бороновой кислотой.

Соединение 359: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 7,58 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,11 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,38 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187,1.

Соединение 360: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 7,66 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,47-7,40 (m, 3H), 6,99 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271,1.

Соединение 361 получали согласно общей методике, описанной в Способе А, путем взаимодействия 6-хлор-2-фенилпиридазин-3(2H)-она с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8,25 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 2H), 7,51-7,50 (m, 2H), 7,41 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,8.

Соединения 362 и 363 получали аналогичным образом с использованием 6-хлор-2-(4-(трифторметокси)фенил)пиридазин-3(2H)-она в качестве исходного вещества.

Соединение 362: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,82-7,71 (m, 5H), 7,35 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,18-7,14 (m, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 351,0.

Соединение 363: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=10$ Гц, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,08 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 337,1.

Соединение 364 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 355, с использованием (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты вместо фенилбороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,40-7,35 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 337,2.

Соединение 365: К раствору 1-фенилпиримидин-2(1H)-она (250 мг, 1,45 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор NaBH₄ (58 мг, 1,5 ммоль) в 20 мл MeOH при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с удалением ДХМ, полученный остаток очищали посредством СФХ с получением 1-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и Соединения 365 (74,8 мг, выход: 30%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,41-7,33 (m, 4H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,53 (ушир. s, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 174,9.

Пример 22. 4-Метилзамещенные аналоги.

Соединение 366: К перемешиваемой смеси 5-бром-4-метил-1-фенилпиридин-2(1H)-она (300 мг, 1,15 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (83 мг, 0,1 ммоль) в 10 мл безводного диоксана добавляли Zn(Me)₂ (1,2 M в толуоле, 3,8 мл, 4,56 ммоль) в защитной атмосфере N₂. Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали, концентрировали. Полученный остаток разбавляли посредством H₂O (30 мл), подвергали экстракции посредством EtOAc (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением Соединения 366 (60 мг, выход: 26%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49-7,45 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 200,1.

Соединение 367 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 366, с использованием 5-бром-4-метил-1-(4-(трифторметокси)фенил)пиридин-2(1H)-она вместо 5-бром-4-метил-1-фенилпиридин-2(1H)-она.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,42-7,39 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

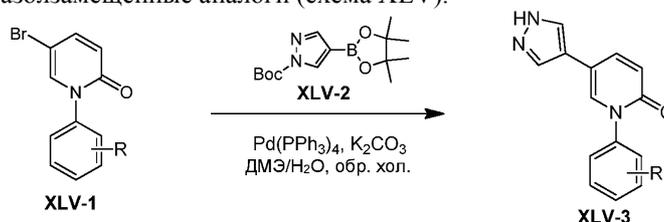
МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 284,1.

Соединение 368 получали согласно аналогичной методике, описанной в Способе 1, путем взаимодействия 4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она с (4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислотой в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,70 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 337,9.

Пример 23. 5-Пиразолзамещенные аналоги (схема XLV).



К смеси Соединения XLV-1 (1 экв.), XLV-2 (1,3 экв.) и K₂CO₃ (2 экв.) в ДМЭ/Н₂O (об./об. = 6/1) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,1 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали путем продувания азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и подвергали экстракции посредством CH₂Cl₂. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1 до ЭА) с получением Соединения XLV-3. Соединения 369-377 получали согласно общей методике, рассмотренной выше.

Соединение 369: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,8 (ушир. s, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Соединение 370: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,67 (s, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

Соединение 371: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,10 (ушир. s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 6,54 (d, J=9,2 Гц, 1H).

Соединение 372: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,11 (ушир. s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 6,58 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Соединение 373: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,87 (ушир. s, 1H), 8,10 (ушир. s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 6H), 6,58 (d, J=8,4 Гц, 1H).

Соединение 374: ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 12,87 (ушир. s, 1H), 8,10 (ушир. s, 1H), 7,99 (s,

1H), 7,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 6,55 (d, J=9,6 Гц, 1H).

Соединение 375: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,86 (ушир. s, 1H), 8,10 (ушир. s, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H).

Соединение 376: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,86 (ушир. s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,07 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,35 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 295,9.

Соединение 377: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,86 (ушир. s, 1H), 8,09 (ушир. s, 1H), 7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,53 (d, J=9,6 Гц, 1H).

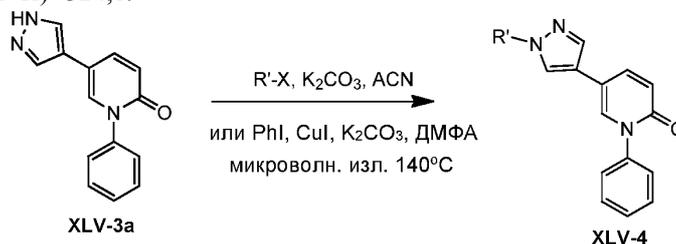
Соединение 627 получали из соответствующего не-Вос-защищенного сложного эфира бороновой кислоты согласно общей методике, описанной в Способе А.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45-7,39 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 300,1.

Соединение 628: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,83 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 324,1.



Соединение 385: К раствору Соединения XLV-3a (0,2 г, 0,8 ммоль) в CH₃CN (15 мл) добавляли K₂CO₃ (0,5 г, 3,6 ммоль), бензилхлорид (0,37 г, 2,9 ммоль). Полученную смесь продували азотом и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:2) с получением Соединения 385 (112,8 мг, выход: 46%).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 5H), 7,33-7,21 (m, 5H), 6,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 328,2.

Соединение 388 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 385, с использованием изопропилийодида вместо бензилхлорида.

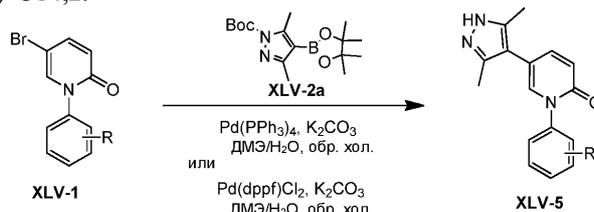
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,58-7,50 (m, 5H), 7,47-7,40 (m, 4H), 6,72 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,8 Гц, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 280,0.

Соединение 389: К перемешиваемой смеси Соединения XLV-3a (0,2 г, 0,8 ммоль), йодбензола (2 г, 9,8 ммоль) и K₂CO₃ (0,89 г, 6,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли CuI (0,12 г, 0,8 ммоль). Полученную смесь трижды продували азотом и затем нагревали при 140°C под действием микроволнового излучения в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли посредством H₂O, подвергали экстракции посредством EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт подвергали хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:2) с получением Соединения 389 (50,3 мг, выход: 25%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 8H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 314,2.



Соединения 378, 379, 381, 387 и 390 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XLV-3, с использованием Соединения XLV-2a вместо Соединения XLV-2.

Соединение 378: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,30 (ушир. s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,54 (d, J=9,2, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 295,9.

Соединение 379: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,30 (ушир. s, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,72 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 6H).

Соединение 381: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,50-7,43 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,23-7,10 (m, 4H), 6,73 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 283,1.

Соединение 387: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,54 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,05 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,35 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 323,4.

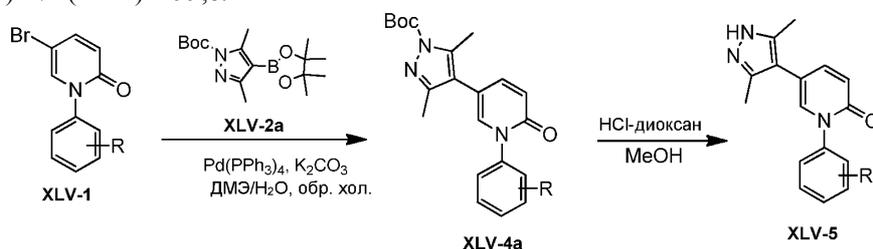
Соединение 390: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,79-8,78 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,74 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,28 (s, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 267,1.

Соединение 380 получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XLV-3, с использованием Соединения XLV-2а вместо Соединения XLV-2 и с использованием Pd(dppf)Cl₂ вместо Pd(PPh₃)₄.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,25 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 6H), 6,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,16 (s, 6H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 299,8.



Дополнительная методика снятия Вос-защиты.

К раствору Соединения XLV-4а (1 экв.) в MeOH (0,1-0,2 ммоль/мл) добавляли раствор HCl (газ) в диоксане (4 М, объем в два раза превышал объем MeOH). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением Соединения XLV-5. Получение Соединений 382-384 и 386 проводили согласно вышеуказанной методике снятия защиты.

Соединение 382: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,28 (s, 1H), 7,50 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,52 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Соединение 383: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,27 (s, 1H), 7,61 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 5H), 6,55 (dd, J=8,8, 1,2 Гц, 1H), 2,16 (s, 6H).

Соединение 384: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,55-7,52 (m, 2H), 6,56 (dd, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 2,16 (s, 6H).

Соединение 386: ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Соединение 391 получали путем согласно методике, аналогичной методике получения Соединения 238 (схема XXXIX), с использованием 4-бром-1,5-диметил-1H-пиразола вместо Соединения XXXIX-2.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,49-7,42 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z [M+H]⁺ 349,9.

Соединения 420-422 получали согласно схеме XLV с использованием 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола или 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазола в качестве Соединения XLV-2 и 5-бром-1-(4-этоксифенил)-4-метилпиридин-2(1H)-она или 5-бром-1-(4-хлорфенил)-4-метилпиридин-2(1H)-она в качестве Соединения XLV-1.

Соединение 420: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,03 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,41 (t, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 361,1.

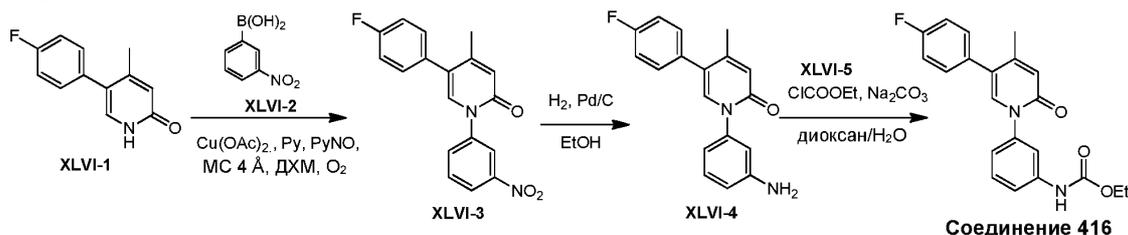
Соединение 421: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,07 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,18 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 352,9.

Соединение 422: ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z (M+H)⁺ 337,2.

Пример 24. 5-Фенил, 4-алкилзамещенные аналоги (схема XLVI).



Соединение XLVI-3 получали согласно общей методике синтеза, описанной в Способе 1.

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 325,1.

Смесь Соединения XLVI-3 (2,3 г, 7,08 ммоль) и Pd/C (~0,2 г) в этаноле (30 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при к.т. в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением Соединения XLVI-4 (1,6 г, выход: 77%).

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 294,9.

К раствору Соединения XLVI-4 (400 мг, 1,36 ммоль) в диоксане/ H_2O (11 мл, об./об. = 10:1) при перемешивании добавляли Na_2CO_3 (288 мг, 2,72 ммоль) при 0°C. Далее по каплям добавляли этилхлорформат (XLVI-5) (443 мг, 4,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь упаривали досуха. Полученный остаток разбавляли водой (20 мл), подвергали экстракции посредством $EtOAc$ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением Соединения 416 (389 мг, выход: 78%) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ 9,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 5H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,11 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,22 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 366,9.

Соединение 417: К раствору Соединения XLVI-4 (500 мг, 1,7 ммоль) в Py (2 мл) добавляли хлорангидрид диметилкарбаминовой кислоты (365 мг, 3,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную реакционную смесь распределяли между ЭА (100 мл) и H_2O (20 мл). Органический слой отделяли, промывали посредством водн. HCl (2 н) и солевого раствора, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/3) с получением Соединения 417 (160 мг, выход: 26%).

1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ 8,46 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,09 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 365,9.

Соединение 419: К раствору Соединения XLVI-4 (500 мг, 1,7 ммоль) в Py (2 мл) добавляли хлорангидрид метилкарбаминовой кислоты (317 мг, 3,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную реакционную смесь распределяли между ЭА (100 мл) и H_2O (20 мл). Органический слой отделяли, промывали посредством водн. HCl (2 н) и солевого раствора, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/3) с получением Соединения 419 (209 мг, выход: 35%).

1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ 8,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,11-6,07 (m, 1H), 2,64 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,11 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 351,9.

Соединение XLVI-4a получали согласно методике, аналогичной методике получения Соединения XLVI-4, с использованием (4-нитрофенил)бороновой кислоты вместо Соединения XLVI-2.

МС (ИЭР) m/z $(M+H)^+$ 294,9.

Соединение 418: К раствору Соединения XLVI-4a (500 мг, 1,7 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли TMSNCO (978 мг, 8,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал, что реакция завершилась. Полученную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством преп. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/3) с получением Соединения 418 (101 мг, выход: 18%).

1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ 8,70 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 337,9.

Соединение 560 получали путем взаимодействия Соединения XLVI-4 с изоцианатэтаном в ДХМ при к.т. в течение ночи.

1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ 8,50 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 4H), 6,95 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,08 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,10 (d, $J=6,4$ Гц, 6H).

Соединение 561 получали путем взаимодействия Соединения XLVI-4 с 2-изоцианатопропаном в ДХМ при к.т. в течение ночи.

^1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ 8,62 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,22 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,15 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 7,02 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Другие соединения, представленные в табл. 1, также были получены. Специалист в данной области техники сможет выявить модификации раскрытых способов синтеза и разработать альтернативные способы синтеза на основании настоящего раскрытия.

Соединение 666: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,20~8,10 (m, 4H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,0.

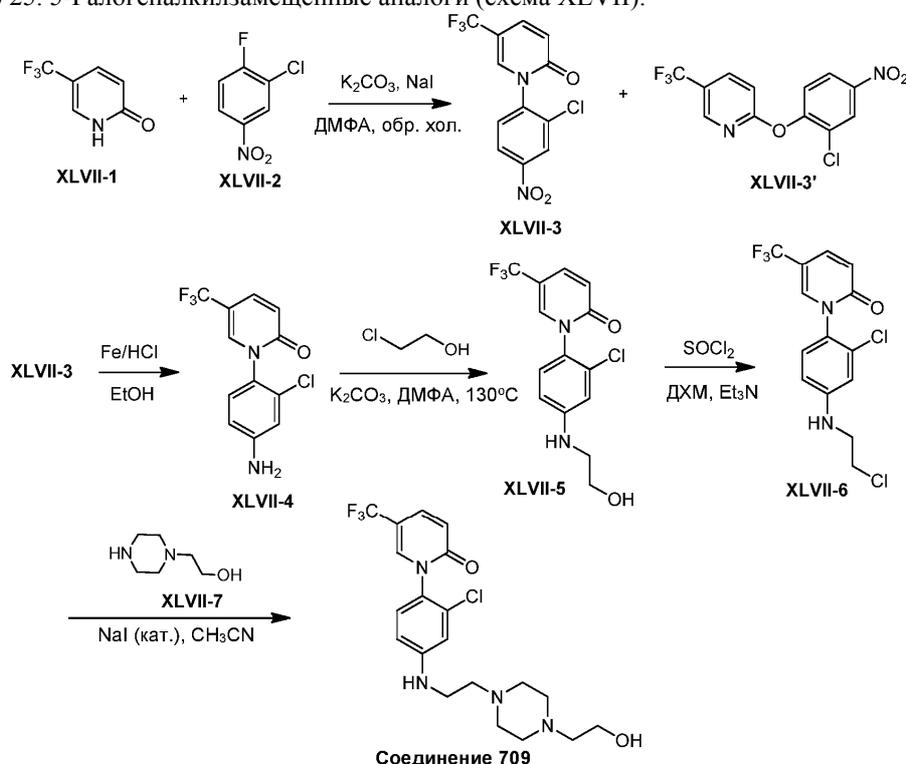
Соединение 667: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,04-8,00 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,14-4,09 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,48-1,44 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,0.

Соединение 668: ^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,79 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,72 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,94-3,90 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,81-3,66 (m, 4H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 3H), 1,31-1,25 (m, 3H).

МС (ИЭР) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,1. ЭИ, %: 95,5%.

Пример 25. 5-Галогеналкилзамещенные аналоги (схема XLVII).



К смеси Соединения XLVD-1 (8,2 г, 50 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (60 мл) добавляли XLVII-2 (13,1 г, 75 ммоль, 1,5 экв.), K₂CO₃ (11,0 г, 80 ммоль, 1,6 экв.) и NaI (1,4 г, 9,3 ммоль, 0,18 экв.). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере N₂. Далее полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли посредством H₂O и подвергали экстракции посредством ЭА. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. ЭА упаривали с выпадением в осадок твердого вещества. Полученное твердое вещество фильтровали, и остаток на фильтре промывали ПЭ с получением чистого Соединения XLVII-3 (11,2 г, 70%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1-1:1) с получением Соединения XLVII-3'(1,7 г, 10,6%) в виде масла желтого цвета.

Полученную смесь Соединения XLVII-3 (9,85 г, 31 ммоль, 1 экв.) и восстанавливающий порошок железа (5,2 г, 93 ммоль, 3 экв.) в 80 мл 50% EtOH нагревали с обратным холодильником, по каплям добавляли конц. HCl (0,34 мл, 4 ммоль), затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Далее смесь охлаждали до к.т., фильтровали, остаток на фильтре промывали посредством ЭА, фильтрат промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением Соединения XLVII-4 (8,9 г, выход: 100% неочищенного вещества).

Полученную смесь Соединения XLVII-4 (6,0 г, 20,8 ммоль, 1 экв.), хлорэтанола (20 мл, 300 ммоль, 14,4 экв.) и K₂CO₃ (5,75 г, 41,6 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 130°C в течение 28 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли посредством H₂O и подвергали экстракции посредст-

вом ЭА, после чего полученный фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали с получением Соединения XLVII-5 (2,5 г, 36%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Полученную смесь Соединения XLVII-5 (2,0 г, 6 ммоль, 1 экв.), SOCl_2 (0,65 мл, 9 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (1,3 мл, 9 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 28 ч в атмосфере N_2 . Далее реакцию гасили посредством H_2O , подвергали экстракции посредством ЭА, полученный фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали с получением Соединения XLVII-6 (1,5 г, 71%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Полученную смесь Соединения XLVII-6 (900 мг, 2,6 ммоль, 1 экв.), Соединения XLVII-7 (1,2 г, 7,8 ммоль, 3 экв.) и NaI (30 мг, каталитическое количество) в CH_3CN (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Далее удаляли растворитель, и полученную смесь очищали с получением Соединения 709 (420 мг, 37%) в виде коллоидного вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,61 (s, 1H), 7,51 (dd, $J=2,6, 9,7$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,58 (dd, $J=2,6, 8,7$ Гц, 1H), 4,74 (t, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,16 (q, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,72-2,44 (m, 12H).

МС (ИЭР) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 445,1.

Пример 26. Исследование эндотелина-1 (ЭТ-1).

Исследование ингибирующего действия на индуцируемую трансформируемым фактором роста бета (ТФР- β) выработку эндотелина-1.

Фибробласты (первичные, из легких и кожи человека, HFL-1, 3T3 и т.д.) высевали в 96-луночные планшеты в количестве ~15000 клеток/луночку и выдерживали в бессывороточной среде в течение 0-48 ч. После смены среды к клеткам добавляли соединения, серийно разведенные в ДМСО. После непродолжительного инкубирования в течение ~30 мин добавляли стимуляторы (TGF β , сыворотку, лизофосфатидную кислоту (ЛФК) и т.д.) с последующим инкубированием в течение 16-48 ч. Далее среды собирали и выдерживали замороженными в планшетах для последующего определения эндотелина-1 (ЭТ-1) посредством иммуноферментного анализа ИФА. Определение токсичности проводили с использованием набора ATPlite kit (Perkin-Elmer). Количественное определение ЭТ-1 проводили с использованием набора для ИФА (R&D Systems). Количество ЭТ-1, выработанного в анализируемых лунках, рассчитывали по результатам измерений с использованием стандарта для ИФА. Способность Соединения ингибировать выработку ЭТ-1 анализировали обычным образом путем аппроксимации кривых доза-ответ к 4-параметрической логистической функции с получением значения EC_{50} . Характеристику цитотоксичности (CC_{50}) определяли аналогичным образом из того же эксперимента с использованием данных, полученных с помощью ATPlite. Результаты исследования соединений

Соединения согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения получали согласно способам синтеза, описанным в настоящем документе, и для них получали результаты исследования по определению EC_{50} против ЭТ-1. Полученные результаты исследования представлены в табл. 2, в которой А = менее 50 мкМ, В = больше или равно 50 мкМ и меньше или равно 200 мкМ и С = более 200 мкМ.

Таблица 2

№ соед.	EC_{50} против ЭТ-1						
10	С	31	А	51	С	71	С
11	С	32	С	52	С	73	А
12	С	33	А	53	С	74	В
13	С	34	А	54	С	75	В
14	С	35	А	55	С	77	В
15	С	36	А	56	С	78	С
17	С	37	В	57	С	79	А
18	С	38	С	58	А	80	В
19	В	39	А	59	А	81	В
21	С	40	С	60	А	82	С
22	С	42	С	61	А	83	С
23	В	43	А	62	С	84	С
24	С	44	С	63	А	85	С
25	С	45	С	64	В	86	В
26	А	46	А	65	С	87	А
27	С	47	А	66	В	88	В
28	В	49	А	67	С	89	С
29	В	50	С	68	С	90	С

91	C	143	C	194	A	247	C
92	B	144	C	195	A	248	C
93	A	145	B	196	B	250	B
94	C	146	C	197	B	251	A
95	A	147	C	198	B	252	B
96	C	148	C	199	B	253	C
97	C	149	B	200	B	254	A
98	B	150	B	201	B	255	C
99	A	151	A	202	B	256	C
100	A	152	B	203	A	257	C
101	C	153	A	204	A	258	A
102	C	154	C	205	B	259	B
103	C	156	C	206	B	260	B
104	C	157	A	207	B	261	C
105	C	158	C	208	B	262	B
106	C	159	C	209	A	263	A
107	C	160	B	210	A	264	C
108	C	161	A	211	C	265	C
110	C	162	A	212	B	266	C
111	C	163	A	213	C	267	C
112	C	164	A	214	B	268	C
113	C	165	B	216	B	269	C
114	C	166	A	217	C	270	C
115	C	167	C	218	A	271	C
116	C	168	B	219	B	272	C
118	C	169	B	220	C	273	C
119	A	170	A	221	C	274	C
120	A	171	B	222	C	275	C
121	C	172	C	223	C	276	C
122	C	173	C	224	C	277	C
123	A	174	A	225	C	278	B
124	C	175	B	226	C	279	C
125	C	176	B	227	C	281	C
126	A	177	B	228	B	282	C
127	C	178	B	229	B	283	C
128	A	180	B	230	C	285	C
129	B	181	C	231	B	287	C
130	C	182	C	232	C	288	B
131	C	183	C	233	C	289	B
132	C	184	B	234	C	290	B
133	B	185	B	235	B	291	C
134	A	186	A	236	B	294	B
135	B	187	B	237	B	296	C
136	B	188	A	238	B	298	B
137	C	189	C	240	C	299	C
138	C	190	B	241	C	300	C
139	C	191	B	242	C	302	B
140	B	192	A	243	B	303	B
141	C	193	B	244	C	309	B

310	B	371	C	422	C	570	C
311	C	372	C	423	C	571	C
312	C	373	C	424	B	573	C
313	B	374	A	425	A	574	A
314	A	375	C	426	C	575	A
315	A	376	A	427	C	577	B
316	A	377	B	429	C	579	C
318	A	378	B	430	A	580	A
319	A	379	C	431	C	581	C
320	A	380	C	432	C	582	A
321	A	381	C	438	C	583	A
322	A	382	B	439	C	584	A
323	C	383	B	440	C	585	C
324	B	384	B	442	C	586	A
327	C	385	B	526	C	587	A
328	C	387	B	527	A	588	C
329	C	388	C	528	A	591	A
330	C	390	C	529	C	593	A
331	C	391	A	530	A	594	A
332	C	392	C	531	A	595	A
333	B	393	C	532	A	596	A
334	C	394	A	533	B	597	C
336	C	395	B	534	A	598	A
338	C	396	C	535	A	599	A
344	C	397	C	536	A	600	A
345	C	398	C	537	A	601	A
346	C	399	C	540	A	602	A
347	B	400	A	541	C	603	A
349	C	401	C	542	A	604	A
350	B	402	A	543	A	605	A
351	A	403	A	544	B	606	A
352	B	404	A	545	C	607	A
353	B	405	A	546	C	608	B
354	B	406	B	547	A	609	A
355	C	407	A	550	A	610	A
356	B	408	C	552	C	611	A
357	C	409	A	553	A	612	A
359	C	410	A	554	C	614	A
360	A	411	B	555	C	615	A
361	C	412	C	556	C	617	A
362	C	413	A	557	A	618	B
363	C	414	A	558	B	619	A
364	C	415	A	559	A	620	A
365	C	416	A	562	A	622	C
366	C	417	A	563	A	623	C
367	C	418	B	565	A	624	A
368	C	419	B	566	C	625	A
369	B	420	B	568	C	626	A
370	C	421	B	569	A	628	A
629	A	670	A	684	B	698	B
631	A	671	A	685	A	699	B
634	A	672	A	686	B	700	B
636	C	673	A	687	A	701	A
647	A	674	B	688	B	702	A
648	A	675	A	689	A	703	A
649	A	676	A	690	A	704	A
650	A	677	B	691	A	705	A
651	A	678	B	692	A	706	A
657	A	679	A	693	B	707	A
665	A	680	C	694	A	708	B
666	A	681	B	695	A	709	B
667	A	682	A	696	B		
669	A	683	A	697	B		

Пример 27. Исследование пролиферации клеток.

Исследование ингибирующего действия на пролиферацию клеток (включение бромдезоксисуридина (БДУ)).

Фибробласты (первичные, из легких и кожи человека, HFL-1, 3T3 и т.д.) высевали на 96-луночный планшет и выдерживали в бессывороточной среде в течение 24-48 ч. Далее среду заменяли средой, содержащей стимуляторы (ЛФК, TDFb, сыворотку и т.п.), и проводили культивирование еще в течение 16-24 ч, после чего добавляли БДУ. После культивирования еще в течение 8 ч клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ) и исследовали количество БДУ, включенного в клетки, по поглощению при 450 нм с использованием системы иммуоферментного анализа пролиферации клеток (RPN250, Amersham LIFE SCIENCE). Разность между количеством включенного БДУ в лунке с добавленным стимулятором и количеством включенного БДУ в лунке, не содержащей стимулятора, отражала

количество БДУ, включение которого ускорено стимулятором. Увеличение включения БДУ без добавления тестируемых Соединений было принято за 100%, и таким образом была определена концентрация Соединения при 50%-м ингибировании увеличения включения БДУ (значение IC_{50}). Тестируемые Соединения добавляли через 0-30 мин после добавления стимулятора.

Результаты исследований для соединений.

Получали Соединения согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения согласно способам синтеза, описанным в настоящем документе, и проводили их исследование на IC_{50} в отношении ингибирования БДУ. Полученные результаты анализа представлены в табл. 3, в которой А = менее 50 мкМ, В = больше или равно 50 мкМ и меньше или равно 200 мкМ и С = более 200 мкМ.

Таблица 3

Соед. #	IC_{50} в отношении БДУ						
13	С	188	А	353	С	562	А
21	С	189	С	360	В	563	А
28	В	192	А	374	В	564	А
29	С	195	А	376	С	565	А
31	В	196	А	383	В	569	А
41	А	198	А	385	А	570	С
43	С	201	А	387	В	574	А
46	А	202	А	391	В	575	А
47	А	203	А	394	А	583	А
49	А	204	А	395	В	584	А
50	А	206	А	399	А	588	А
51	С	207	А	400	А	591	С
52	С	208	В	402	С	594	А
53	С	209	А	403	А	595	В
58	А	210	С	404	А	600	С
59	А	216	А	405	А	601	А
60	А	218	А	406	А	602	А
61	А	219	С	407	А	603	А
63	А	229	А	410	А	604	А
68	С	234	С	411	А	605	А
71	С	237	А	413	А	606	А
73	С	238	А	414	А	607	А
75	В	239	А	415	А	609	А
80	С	243	С	416	А	610	А
86	А	251	А	417	А	615	А
87	А	252	В	418	В	617	В
101	В	254	А	419	В	618	В
119	А	258	А	424	А	619	А
120	А	259	А	425	А	620	А
123	А	260	А	430	А	624	А
126	А	261	А	431	В	625	А
133	В	262	А	432	В	626	А
134	А	263	А	531	А	629	С
153	А	276	С	535	А	631	С
155	А	278	В	538	В	636	С
157	С	282	С	542	А	640	С
160	А	285	С	543	А	647	А
161	А	290	С	544	А	648	А
162	А	300	С	547	А	649	В
175	А	316	А	550	А	650	А
180	А	333	С	551	А	651	А
184	А	350	В	553	А	657	А
185	А	351	В	557	А	658	С
662	С	682	А	686	А		
664	А	683	А	687	А		
665	В	684	А	688	В		
681	А	685	А	689	А		

Несмотря на то что настоящее изобретение было подробно проиллюстрировано и подробно в предшествующем описании, такие иллюстрация и описание должны рассматриваться как иллюстративные или представляющие собой примерны, а не как ограничивающие. Настоящее изобретение не ограничено раскрытыми вариантами его реализации. Специалист в данной области техники при реализации заявленного изобретения на практике, при изучении описания и приложенной формулы изобретения может понять и осуществить вариации раскрытых вариантов реализации настоящего изобретения.

Полное содержание всех ссылок, приведенных настоящим документе, включено в настоящее описание посредством в качестве ссылки. В тех случаях, когда публикации и патенты или заявки на патенты, включенные посредством ссылки, противоречат раскрытию, содержащемуся в настоящем описании, настоящее описание предназначено, чтобы заменить и/или иметь приоритет над любым из таких противоречащих материалов.

Если не указано иное, все термины (включая технические и научные термины) должны быть приведены в их обычном и привычном специалисту в данной области техники значении и не должны быть ограничены конкретным или индивидуальным значением, если иное явно не определено в настоящем документе. Следует отметить, что использование конкретной терминологии при описании некоторых признаков или аспектов настоящего раскрытия не следует рассматривать как подразумевающее, что терминология, которая повторно определена в настоящем описании, должна быть ограничена путем включения любых особых характеристик признаков или аспектов настоящего раскрытия, с которыми такая терминология связана.

Если представлен диапазон, следует понимать, что верхний и нижний пределы, а также каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределами диапазона охвачены вариантами реализации настоящего изобретения.

Термины и фразы, используемые в данном описании, и их вариации, особенно в прилагаемой формуле изобретения, если иное явно не указано, следует истолковывать как открытые, т.е. обратные ограничивающим. В качестве примеров изложенного термин "включающий" следует понимать в значении "включающий без ограничения", "включающий, но не ограничиваясь ими" или т.п.; термин "содержащий" при использовании в настоящем документе является синонимом терминам "включающий", "содержащий" или "характеризующийся" и является включающим, или открытым, и не исключает дополнительных, неуказанных элементов или стадий способа; термин "имеющий" ("содержащий") следует интерпретировать как "имеющий ("содержащий") по меньшей мере"; термин "включает" следует интерпретировать как "включает, но не ограничивается ими"; термин "пример" используется для обеспечения иллюстративных примеров обсуждаемого элемента, но не исчерпывающего или ограничивающего их списка; прилагательные, такие как "известный", "нормальный", "стандартный", и термины, имеющие такое же значение, не должны быть истолкованы как ограничивающие описанный элемент заданным периодом времени или элементом, доступным в заданное время, а наоборот, должны считаться быть охватываемыми известными, нормальными или стандартными технологиями, которые могут быть доступны или известны в настоящее время или в любое время в будущем; и использование таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желательный" или "желаемо", и слов, имеющих подобное значение, не следует понимать как означающее, что некоторые признаки являются критическими, существенными или даже важны для структуры или функции согласно настоящему изобретению, а наоборот, их следует понимать как просто предназначенные для того, чтобы выделить альтернативные или дополнительные признаки, которые могут или не могут быть использованы в конкретном варианте реализации настоящего изобретения. Подобным образом, группу элементов, соединенных союзом "и" не следует понимать как требующую, что каждый из этих элементов будет присутствовать в данной группе, а наоборот, это следует понимать как "и/или", если явно не указано иное. Аналогичным образом, группу предметов, связанных союзом "или" не следует рассматривать как требующую взаимной исключенности среди элементов такой группы, а наоборот, это следует понимать как "и/или", если не указано иное.

Что касается использования в настоящем документе, по существу, любых терминов во множественном и/или единственном числе, специалист в данной области техники может перевести данные термины из множественного числа в единственное и/или из единственного числа во множественное в зависимости от того, что подходит в данном контексте и/или случае применения. Различные перестановки единственное/множественное число могут быть для ясности четко указаны в настоящем документе. Неопределенные формы единственного числа не исключают возможность форм множественного числа. Один оператор (processor) или другой блок может выполнять функции нескольких элементов, указанных в формуле изобретения. Тот факт, что определенные характеристики перечислены во взаимно различных зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что комбинация этих характеристик не может быть использована для получения преимуществ. Любые ссылочные обозначения в формуле изобретения не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения.

Далее специалисту в данной области техники будет понятно, что, если требуется определенное число для введенного элемента пункта формулы, такое намерение будет явно изложено в данном пункте, а при отсутствии такого указания, такого намерения не имеется. Например, для облегчения понимания, следующая прилагаемая формула изобретения может содержать использование вводных фраз "по меньшей мере один" и "один или более" для введения элемента пункта формулы. Тем не менее, использование таких фраз не должно быть истолковано таким образом, что введение элемента пункта формулы посредством неопределенных форм ограничивает какой-либо конкретный пункт формулы изобретения, содержащий такой введенный элемент пункта формулы, до вариантов реализации, в которых содержится только один такой элемент, даже когда в том же пункте формулы включены вводные фразы "один или более" или "по меньшей мере один" и неопределенные формы слов в единственном числе (например, неопределенную форму слов в единственном числе, как правило, следует интерпретировать как означающую "по меньшей мере один" или "один или более"); то же самое справедливо при использовании определенных форм для введения элементов пункта формулы. Кроме того, даже если явно указано определенное число введенных элементов пункта формулы, специалисту в данной области техники будет понятно, что такое указание, как правило, следует интерпретировать как означающее, по меньшей мере,

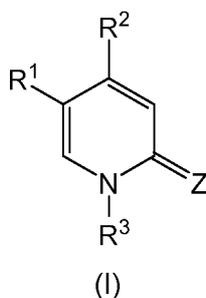
указанное число (например, простое указание "двух элементов", без других модификаторов, как правило, означает по меньшей мере два элемента или два или более элемента). Кроме того, в тех случаях, когда используется условие, аналогичное условию "по меньшей мере один из А, В и С и т.д.", в общем, такая конструкция предполагает, что специалисту в данной области техники будет понятно данное условие (например, "система, имеющая по меньшей мере один из А, В и С" будет включать, но не ограничиваться системами, которые имеют один А, один В, один С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т.д.). В тех случаях, когда используется условие, аналогичное условию "по меньшей мере один из А, В или С и т.д.", в общем, такая конструкция предполагает, что специалисту в данной области техники будет понятно данное условие (например, "система, имеющая по меньшей мере один из А, В или С" будет включать, но не ограничиваться системами, которые имеют один А, один В, один С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т.д.). Специалистам в данной области техники также будет понятно, что практически любое разделяющее слово и/или фразу, в которой присутствуют два или более альтернативных термина, будь то в описании или формуле изобретения, следует понимать как подразумевающие возможность включения одного из указанных терминов, любого из указанных терминов или обоих терминов. Например, фразу "А или В" следует понимать как включающую возможность "А" или "В" или "А" и "В".

Все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином "примерно". Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, изложенные в настоящем документе, являются приближениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены. По крайней мере, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов к объему каких-либо пунктов формулы изобретения в любой заявке, испрашивающей приоритет на основании настоящей заявки, каждый числовой параметр следует истолковывать в свете числа значащих цифр и обычных методов округления.

Кроме того, несмотря на то, что вышеизложенное в целях ясности и понимания было описано достаточно подробно путем иллюстраций и примеров, специалистам в данной области техники очевидно, что на практике могут быть реализованы определенные изменения и модификации. Таким образом, настоящее описание и примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения конкретными вариантами реализации и примерами, описанными в настоящем документе, а наоборот, должны быть истолкованы как охватывающие все модификации и альтернативы, входящие в истинные объем и сущность настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ представляет собой 1-метил-1H-пиразол-4-ил или 1H-пиразол-4-ил;

R² выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁶R⁷ и -C(O)R⁸;

R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный от одного до четырех R⁹;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами, C₁₋₃алкокси- или C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арила, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила и -(CH₂)_n-(3-10-членного гетероцикла), при этом указанный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанная любая арильная группа необязательно замещена от одного до четырех R¹¹, и указанный гетероцикл необязательно замещен от одного до четырех R¹⁰;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C₁₋₃алкокси, C₆₋₁₀арила, необязательно замещенного от одного до четырех R¹¹, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкила, необязательно замещенного от одного до четырех R¹¹, (5-10-членного гетероарил)C₁₋₄алкила, необязательно замещенного от одного до четырех R¹¹, -C(O)R⁸ и -C(O)OR⁵, при этом указанный гетероарил содержит 1-3 атома азота;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного 1-3 галоген-

нами или C_{1-3} алкокси; или

R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом указанный гетероцикл необязательно замещен от одного до четырех R^{10} , или R^6 и R^7 совместно представляют собой 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил;

R^8 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C_{1-3} алкокси, $NR^{12}R^{13}$, C_{1-6} алкокси- OR^5 , и C_{6-10} арила, необязательно замещенного от одного до четырех R^{11} ;

R^9 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, $-NHC(O)NH_2$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C_{1-3} алкокси;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами или C_{1-3} алкокси, или независимо два R^{10} , присоединенных к одному и тому же атому, совместно представляют собой оксо;

R^{11} в каждом случае представляет собой водород, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами или C_{1-3} алкокси, $-C(O)R^8$, $-CN$, и C_{1-4} алкокси, необязательно замещенный 1-3 галогенами или C_{1-4} метокси;

R^{12} и R^{13} в каждом случае независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами или C_{1-3} алкокси;

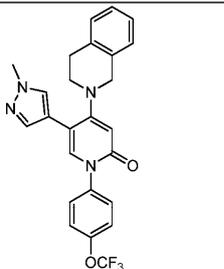
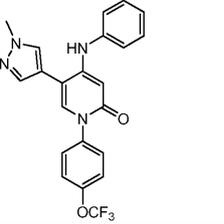
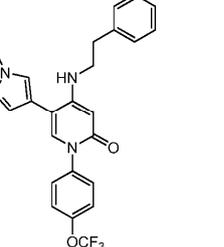
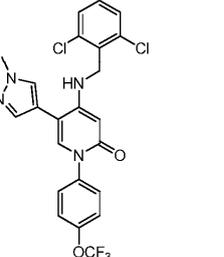
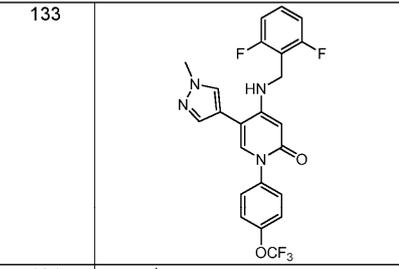
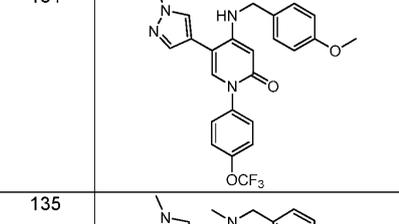
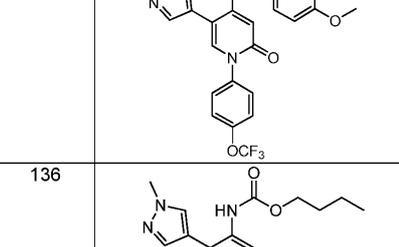
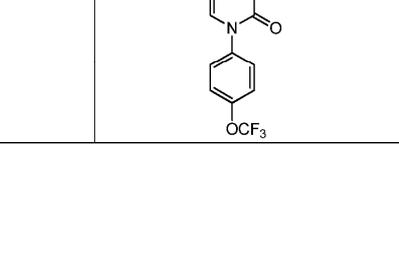
Z представляет собой кислород;

n в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

2. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет собой пирозолил.

3. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из Соединений 120-162, 402-414, 523-535, 537-540, 542-545, 550, 664 и 696-707:

120		125	
121		126	
122		127	
123		128	
124			

129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

137	 <chem>CCOC(=O)Nc1cc(C2=CN(C)C=C2)c(OC(F)(F)F)n1=O</chem>	141	 <chem>CC(=O)Nc1cc(C2=CN(C)C=C2)c(OC(F)(F)F)n1=O</chem>
138	 <chem>COC(=O)Nc1cc(C2=CN(C)C=C2)c(OC(F)(F)F)n1=O</chem>	142	 <chem>O=C(c1ccccc1)Nc1cc(C2=CN(C)C=C2)c(OC(F)(F)F)n1=O</chem>
139	 <chem>CC(C)OC(=O)Nc1cc(C2=CN(C)C=C2)c(OC(F)(F)F)n1=O</chem>	143	 <chem>OCC1=CC=CC=C1Oc2cc(C3=CN(C)C=C3)c(OC(F)(F)F)n2=O</chem>
140	 <chem>OCC1=CC=CC=C1C(=O)Nc1cc(C2=CN(C)C=C2)c(OC(F)(F)F)n1=O</chem>	144	 <chem>COCOCOc1cc(C2=CN(C)C=C2)c(OC(F)(F)F)n1=O</chem>
		145	 <chem>C1CCCN1COc2cc(C3=CN(C)C=C3)c(OC(F)(F)F)n2=O</chem>

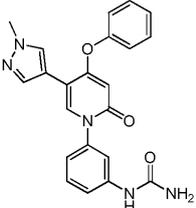
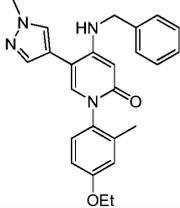
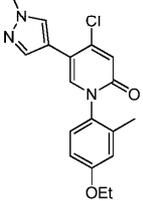
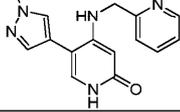
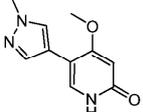
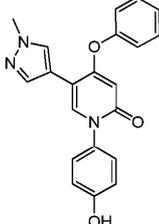
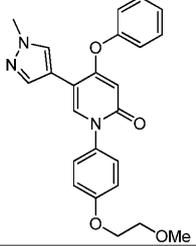
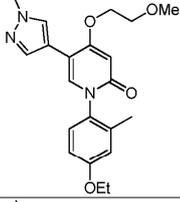
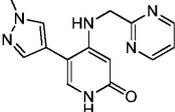
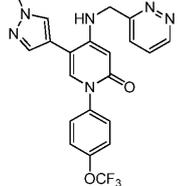
146	 <chem>Cn1c[nH]1c2cc(OC3CCCN3)c(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>
147	 <chem>Cn1c[nH]1c2cc(OC3CCCN3)c(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>
148	 <chem>Cn1c[nH]1c2cc(OC3CCCN3S(=O)(=O)N)c(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>
149	 <chem>Cn1c[nH]1c2cc(OC3CCCN3S(=O)(=O)N)cc(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>
150	 <chem>Cn1c[nH]1c2cc(OC3CCO3)c(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>
151	 <chem>Cn1c[nH]1c2cc(OC3CCN(C)C3)c(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>
152	 <chem>CN(C)C1CCN(C)CC1c2cc(OC3CCN(C)C3)c(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>
153	 <chem>Cn1c[nH]1c2cc(OC3=CC=CC=C3)c(=O)n2C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F</chem>

154	 <chem>CCOC1=CC=C(O1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>
155	 <chem>CCOC1=CC=C(O1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F)Cl</chem>
156	 <chem>ClC1=CC=C(O1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F)C#N</chem>
157	 <chem>CCOC1=CC=C(O1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F)C#N</chem>
158	 <chem>CCN1C=CC(O1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>
159	 <chem>CCN1C=CC(O1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>
160	 <chem>C1=CC=C(N1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F)N7C=CC=NC=C7</chem>
161	 <chem>C1=CC=C(N1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F)N7C=CC=NC=C7</chem>
162	 <chem>CCOC1=CC=C(O1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)N4C=CN=C45C=CC(=N4)N5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F)OC</chem>

402	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
403	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OCC</chem>
404	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
405	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
406	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
407	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
408	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
409	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>

410	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)F</chem>
411	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)FNC4=CN=CN=C4</chem>
412	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
413	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
414	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
523	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)FS4=CC=CC=C4</chem>
524	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C#N</chem>
525	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)FCCOC4=CC=C(C=C4)</chem>
526	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)FN4=CC=C(C=C4)C#N</chem>

527	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CC=C(C=C4)F)C#N</chem>
528	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CC=C(C=C4)F)COCC</chem>
529	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CN=CN4)</chem>
530	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CC=C(C=C4)OCC)</chem>
531	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CN=CN4)</chem>
532	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=CC=C5)</chem>
533	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)OC6=CC=CC=C6)CO</chem>
534	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)Cl)</chem>
535	 <chem>Cn1cnc1C2=CC(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N(C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)N)C(=O)N</chem>

537		543	
538		544	
539		545	
540		550	
542		664	

696		700	
697		701	
698		702	
699		703	
704		706	
705		707	

или их фармацевтически приемлемых солей.

4. Способ лечения фиброзного состояния, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества Соединения по любому из пп.1-3.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2