

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035689**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.27

(21) Номер заявки
201792370

(22) Дата подачи заявки
2016.04.27

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

**(54) ПИРАЗОЛО- И ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С
ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПО ОТНОШЕНИЮ К RSV**

(31) 62/153,753; 62/204,390

(56) WO-A1-2011163518

(32) 2015.04.28; 2015.08.12

(33) US

(43) 2018.02.28

(86) PCT/EP2016/059392

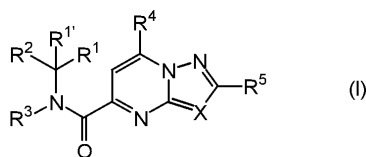
(87) WO 2016/174079 2016.11.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСИ (IE)**

(72) Изобретатель:
**Лансуа Давид Франсис Ален, Гийемон
Жером Эмиль Жорж (FR), Рабуассон
Пьер Жан-Мари Бернар, Ройманс
Дирк Андре Эмми (BE), Роговой
Борис, Бичко Вадим (US), Лардо
Делфин Ивонн Рэймонд, Мишо
Антуан Бенжамен (FR), Коул Анил
(BE)**

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

(57) Изобретение относится к новым замещенным пиразоло- и триазолопиримидиновым соединениям формулы (I) с противовирусной активностью, в частности, обладающим ингибирующей активностью в отношении репликации респираторно-синцитиального вируса (RSV). Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, а также к соединениям для применения при лечении инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

**B1****035689****035689****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым замещенным пиразоло- и триазолопиримидиновым соединениям с противовирусной активностью, в частности, обладающим ингибирующей активностью в отношении репликации респираторно-синцитиального вируса (RSV). Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, а также к соединениям для применения при лечении инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

Уровень техники

RSV человека, или респираторно-синцитиальный вирус, представляет собой крупный РНК-вирус, входящий в семейство Paramyxoviridae, подсемейства Pneumoviridae, вместе с RSV-вирусом крупного рогатого скота. RSV человека вызывает ряд заболеваний дыхательных путей у людей всех возрастов во всем мире. Он является основной причиной заболеваний нижних дыхательных путей в младенчестве и детстве. Более половины всех младенцев сталкиваются с RSV в свой первый год жизни и почти все - в течение их первых двух лет. Инфекция у маленьких детей может приводить к повреждению легких, которое сохраняется годами и может способствовать развитию хронического заболевания легких в дальнейшей жизни (хроническая бронхолегочная обструкция, астма). Подростки и взрослые часто страдают от (сильной) простуды при RSV-инфекции. В старости восприимчивость вновь возрастает, и RSV был вовлечен во множество вспышек пневмонии у пожилых людей, что приводило в результате к значительной смертности.

Инфицирование вирусом из данной подгруппы не защищает от последующего инфицирования изолятом RSV из той же подгруппы в следующий зимний сезон. Повторное инфицирование RSV, таким образом, является распространенным, несмотря на существование только двух подтипов, А и В.

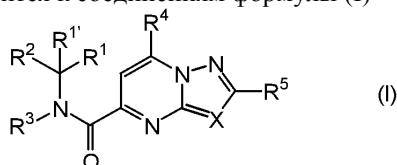
На данный момент было одобрено только три лекарственных средства для применения против RSV-инфекции. Первым таковым является рибавирин, нуклеозидный аналог, который обеспечивает аэрозольное средство для лечения тяжелой RSV-инфекции у госпитализированных детей. Аэрозольный путь введения, токсичность (риск тератогенного воздействия), стоимость и крайне изменчивая эффективность ограничивают его применение. Другие два лекарственных средства, RespiGam® (RSV-IG) и Synagis® (паливизумаб), иммуностимуляторы на основе поликлональных и моноклональных антител, предназначены для профилактического применения. Оба являются очень дорогостоящими и требуют парентерального введения.

Очевидно, что существует потребность в эффективном, нетоксичном и простом в применении лекарственном средстве, подавляющем репликацию RSV. Особенно предпочтительным было бы получение лекарственных средств, подавляющих репликацию RSV, которые можно было бы вводить перорально.

Соединения, которые проявляют активность против RSV, раскрыты в WO 2005/042530.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в том числе к их стереохимически изомерной форме, где

X представляет собой N или CR⁶, где R⁶ представляет собой водород, галоген или C₁₋₄алкил;

R¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃ и

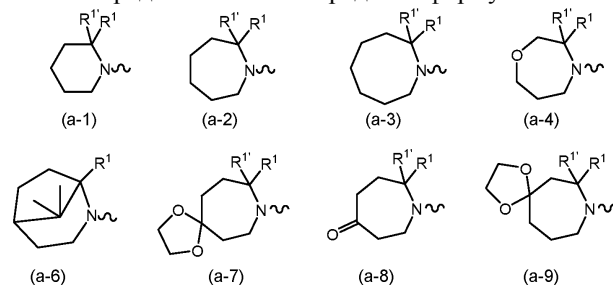
R^{1'} представляет собой водород;

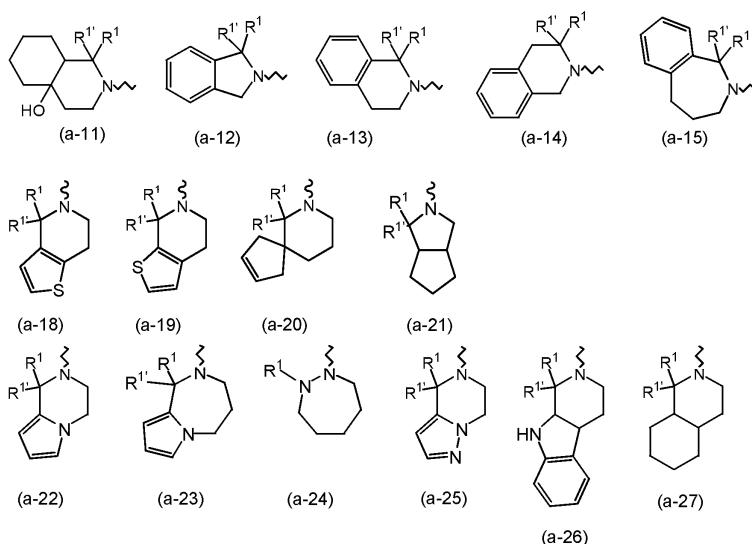
или R¹ и R^{1'}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;

R² представляет собой C₃₋₆алкил,

R³ представляет собой C₁₋₄алкил;

или фрагмент R³-N- представляет собой радикал формулы





где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , и $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (a-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (a-1)-(a-4), (a-6)-(a-9), (a-11)-(a-15), (a-18)-(a-27) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-2} алкила и галогена;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил, полигалоген- C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил, замещенный одним C_{3-6} циклоалкилом; оксетанил, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом; гетероарил¹; C_{3-6} циклоалкил; или NR^7R^8 , где R^7 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

или R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; гетероарил; бицикл; нафтил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и гидроксикарбонила; фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси;

галогена;

C_{1-6} алкила;

C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, гидроксикарбонила, аминокарбонила, гетероцикла, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, гидроксикарбонила и C_{1-4} алкила, замещенного гидроксикарбонилом;

C_{3-6} алкенила;

C_{3-6} алкенила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила;

C_{3-6} алкинила;

C_{3-6} алкинила, замещенного одним гидроксикарбонилом;

C_{3-6} циклоалкила;

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, гидроксикарбонила и C_{1-4} алкила, замещенного гидроксикарбонилом;

C_{3-6} циклоалкенила;

C_{3-6} циклоалкенила, замещенного одним гидроксикарбонилом;

C_{1-6} алкилокси, необязательно замещенного гидроксикарбонилом;

полигалоген- C_{1-4} алкила;

полигалоген- C_{1-4} алкилокси;

циано;

нитро;

$B(OH)_2$;

гидроксикарбонила;

$CO-NHOH$;

$CO-NR^9R^{10}$;

$CO-NH-NR^9R^{10}$;

NR^9R^{10} ;

$NH-CO-R^{11}$;

$NH-CO-O-R^{11}$;

$NH-CO-NH-R^{11}$;

NH-CS-NH-R¹¹;

NH-C=(N-CN)-NH-R¹¹;

аминосульфонил;

моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминосульфонил;

гетероцикла и спиро[3.3]гептанила, необязательно замещенного гидроксикарбонилем;

где каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из водорода; C₁₋₆алкила; SO₂-R¹² и C₁₋₆алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, гидроксикарбонила, C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкила, замещенного гидроксикарбонилем, C₁₋₄алкилкарбониламино, моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино и гетероциклом;

R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил; C₃₋₆алкенил; C₃₋₆циклоалкил; арил; гетероцикл или C₁₋₆алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкилокси, гидрокси, циано, гидроксикарбонила, аминокарбонила, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила, C₁₋₄алкилкарбониламино и гетероцикла;

R¹² представляет собой C₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₄алкил, замещенный одним C₃₋₆циклоалкилом,

гетероарил представляет собой тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил, 1-бензопиразолил, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индолил, хиолинил, 2-оксо-хиолинил, бензимидазолил, циннолинил или 2Н-хроменил, где каждый гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₄алкила, галогена, amino, аминокарбонила и NH-CO-C₃₋₆циклоалкила;

гетероарил¹ представляет собой имидазолил или пиразолил; где каждый гетероарил¹ необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₄алкила, галогена и гидроксикарбонила;

гетероцикл представляет собой азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, фуранил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, 2-оксо-азепанил, 2,5-диоксопирролидинил или 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-оксазолил; при этом каждый гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила, галогена, гидрокси-C₁₋₄алкила, полигалоген-C₁₋₄алкила, гидроксикарбонила и C₁₋₄алкила, замещенного гидроксикарбонилем;

арил представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси и трифторметила;

бицикл представляет собой 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, хроманил или 2,3-дигидробензофуранил; при этом каждый бицикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁₋₄алкила, галогена и гидроксикарбонила;

при условии, что [7-этил-2-(3-тиенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил](2-метил-1-пиперидинил)метанон и [7-этил-2-(2-пиридинил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил](2-метил-1-пиперидинил)метанон не включены;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

Как используется в вышеизложенных определениях,

"галоген" является общим для фтора, хлора, брома и йода;

"C₁₋₂алкил" обозначает насыщенные углеводородные радикалы с 1 или 2 атомами углерода, такие как метил и этил;

"C₁₋₄алкил" обозначает насыщенные углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие как, например, метил, этил, пропил, бутил, 1-метилэтил, 2-метилпропил и т.п.;

"C₁₋₆алкил" подразумевает включение C₁₋₄алкила и его высших гомологов, содержащих 5 или 6 атомов углерода, таких как, например, 2-метилбутил, пентил, гексил и т.п.;

"C₃₋₆алкенил" обозначает ненасыщенные углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 3 до 6 атомов углерода, такие как пропенил, бутенил, пентенил или гексенил;

"C₃₋₆алкинил" обозначает ненасыщенные углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 3 до 6 атомов углерода, такие как пропирил, бутинил, пентинил или гексинил;

"C₃₋₆циклоалкил" является общим для циклопропила, циклобутила, цикlopентила и циклогексила;

"C₃₋₆циклоалкенил" является общим для циклопропенила, циклобутенила, цикlopентенила и циклогексенила;

"полигалоген-C₁₋₄алкил" определен как полигалогензамещенный C₁₋₄алкил, в частности C₁₋₄алкил (как определено выше в данном документе), замещенный 2-6 атомами галогена, такой как дифторметил, трифторметил, трифторэтил и т.п.

Подразумевается, что термин "соединения согласно настоящему изобретению", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I), а также их соли и сольваты.

Любая химическая формула, применяемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) возле одного или

нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термины "соединение формулы (I)" и "промежуточные соединения синтеза формулы (I)" включают их стереоизомеры и их таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе применяют взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров. Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации.

Термин "стереоизомеры" также включает любые ротамеры, также называемые конформационными изомерами, которые могут образовывать соединения формулы (I).

Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры, ротамеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с точки зрения химии.

Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметричном атоме определяется как R или как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит изомера (S); если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит Z-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам,

X представляет собой N или CR⁶, где R⁶ представляет собой водород или галоген;

R¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃, и R^{1'} представляет собой водород; или R¹ и R^{1'}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;

R² представляет собой C₃₋₆алкил,

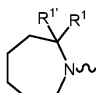
R³ представляет собой C₁₋₄алкил;



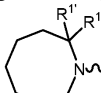
или фрагмент R³-N~ представляет собой радикал формулы



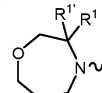
(a-1)



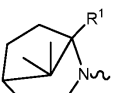
(a-2)



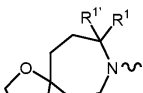
(a-3)



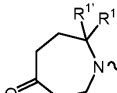
(a-4)



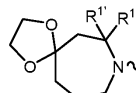
(a-6)



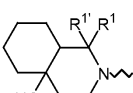
(a-7)



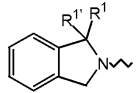
(a-8)



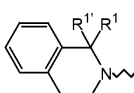
(a-9)



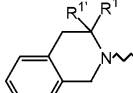
(a-11)



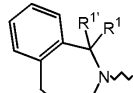
(a-12)



(a-13)



(a-14)



(a-15)

где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , и $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (а-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (а-1)-(а-15) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-2} алкила и галогена;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; полигалоген- C_{1-4} алкил; C_{3-6} циклоалкил; C_{1-4} алкил, замещенный одним C_{3-6} циклоалкилом; или NR^7R^8 , где R^7 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; R^8 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или пиперидинил;

R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; гетероарил; фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила; C_{3-6} алкенила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним гидроксикарбонилем; C_{1-6} алкилокси; циано; $B(OH)_2$; гидроксикарбонил; $CO-NHON$; $CO-NR^9R^{10}$; $CO-NH-NR^9R^{10}$; NR^9R^{10} ; $NH-CO-R^{11}$; $NH-CO-O-R^{11}$; $NH-CO-NH-R^{11}$; $NH-CS-NH-R^{11}$; $NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$; аминосульфонила; моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминосульфонила и гетероцикла;

где каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода; C_{1-6} алкила; SO_2-R^{12} и C_{1-6} алкила, замещенного C_{3-6} циклоалкилом, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино или гетероциклом;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил; C_{3-6} циклоалкил; арил; гетероцикл или C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкилокси, гидрокси, циано, гидроксикарбонила, аминокарбонила, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламино и гетероцикла;

R^{12} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

гетероарил представляет собой тиенил, пиридинил, 1-бензопиразол, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индолил, хинолинил, 2-оксохинолинил, бензимидазолил, циннолинил или 2Н-хроменил, при этом каждый гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, аминокарбонила и $NH-CO-C_{3-6}$ циклоалкила;

гетероцикл представляет собой азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, фуранил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, 2-оксоазепанил, 2,5-диоксопирролидинил или 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-оксазол; при этом каждый гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена и гидроксикарбонила;

арил представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из водорода и галогена;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где X представляет собой N;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В третьем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , $R^{1'}$ представляет собой водород, R^2 представляет собой C_{3-6} алкил и R^3 представляет собой CH_3 ;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В четвертом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где



фрагмент R^3-N представляет собой радикал формулы (а-1)-(а-15), где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , и $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (а-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (а-1)-(а-15) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-2} алкила и галогена;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В пятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где X представляет собой CR^6 , где R^6 представляет собой водород или галоген;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В шестом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , и $R^{1'}$ представляет собой водород, и R^2 представляет собой C_{3-6} алкил, и R^3 представляет собой CH_3 ;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В седьмом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где



фрагмент $R^3-N\cdot$ представляет собой радикал формулы (a-1)-(a-15), где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , и $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (a-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (a-1)-(a-15) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-2} алкила и галогена;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

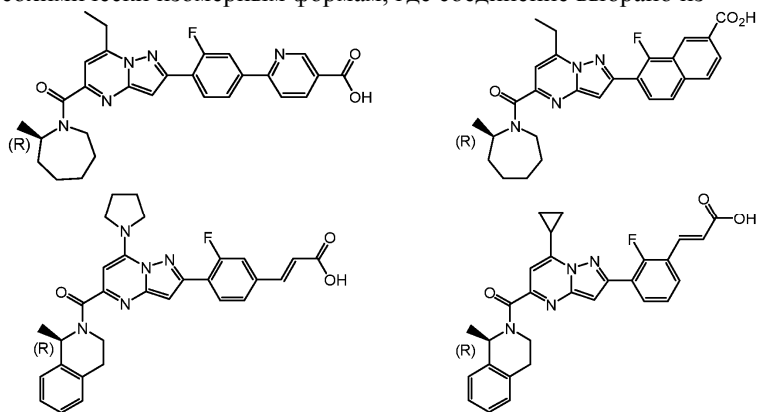
В восьмом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где R^5 представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена; или C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила;

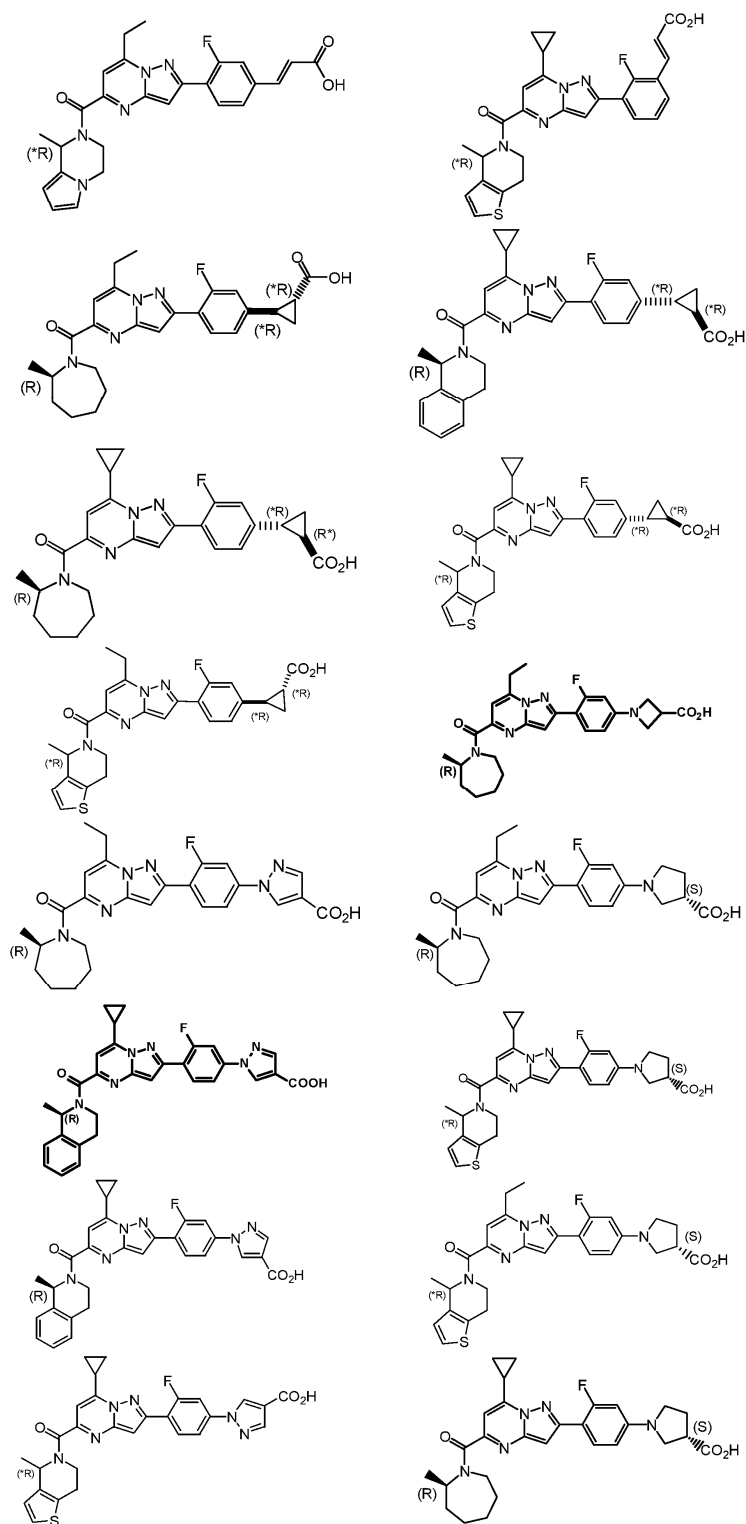
или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В девятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где R^5 представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена; или C_{3-6} алкенила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

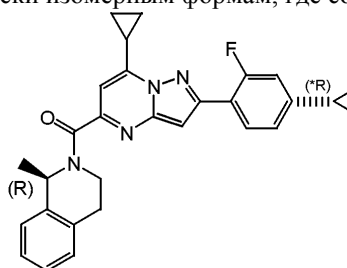
В десятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где соединение выбрано из





или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В одиннадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

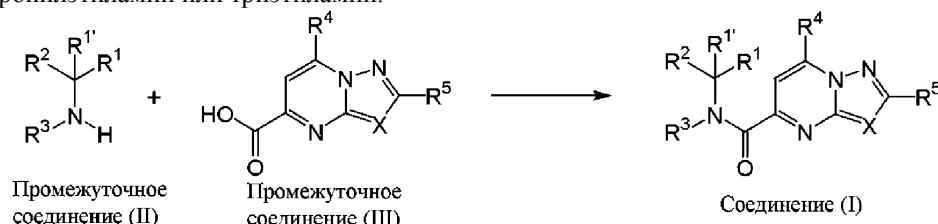
В двенадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где указанное соединение имеет (+) специфическое вращение, измеренное в DMF в качестве растворителя;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В тринадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в том числе к их стереохимически изомерным формам, где указанное соединение имеет специфическое оптическое вращение $[\alpha]_D^{20} = +156,37^\circ$ при концентрации 0,259 (вес./об.%);

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

Соединения формулы (I), как правило, могут быть получены путем осуществления реакции промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III) в реакционно-инертном растворителе, таком как дихлорметан или DMF, в присутствии приемлемого реагента, такого как BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат), и основания, такого как диизопропилэтиламин или триэтиламин.



Другие пути синтеза для получения соединений формулы (I) описаны в экспериментальной части в виде общих способов получения и конкретных рабочих примеров.

Соединения формулы (I) можно, кроме того, получать путем превращения соединений формулы (I) друг в друга согласно известным из уровня техники реакциям преобразования групп.

Исходные вещества и некоторые промежуточные соединения являются известными соединениями, и их можно приобрести или получить согласно традиционным процедурам реакций, как правило, известным из уровня техники.

Соединения формулы (I), полученные в описанных выше в данном документе способах, могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Такие соединения формулы (I), которые получают в рацемической форме, можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативным образом для разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) применяют жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы можно также получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим определенный стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные вещества.

Соединения формулы (I) демонстрируют противовирусные свойства. Вирусные инфекции, которые можно лечить с применением соединений и способов по настоящему изобретению, включают инфекции, вызванные орто- и парамиксовирусами и, в частности, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV) человека и крупного рогатого скота. Ряд соединений по настоящему изобретению, кроме того, является активным против мутантных штаммов RSV. Кроме того, многие из соединений по настоящему изобретению демонстрируют благоприятный фармакокинетический профиль и обладают привлекательными свойствами относительно биодоступности, включая приемлемый период полувыведения, AUC и пиковые значения, а также отсутствие неблагоприятных явлений, таких как недостаточно быстрое начало действия и удержание в тканях.

Противовирусную активность *in vitro* соединений по настоящему изобретению в отношении RSV испытывали с помощью теста, который описан в экспериментальной части описания, и ее также можно продемонстрировать с применением анализа снижения урожая вируса. Противовирусную активность *in vivo* соединений по настоящему изобретению в отношении RSV можно продемонстрировать в тестовой модели с применением хлопковых хомяков, как описано Wyde и соавт. в *Antiviral Research*, 38, p. 31-42 (1998).

Кроме того, в настоящем изобретении предусматривают фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I).

С целью получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения в форме соли присоединения основания или кислоты в качестве ак-

тивного ингредиента объединяют в однородной смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, причем носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимой для введения. Данные фармацевтические композиции находятся предпочтительно в стандартной лекарственной форме, пригодной предпочтительно для перорального введения, ректального введения, чрескожного введения или парентеральной инъекции.

Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме можно использовать любой из обычных жидких фармацевтических носителей, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, крепкие настои и растворы; или твердых фармацевтических носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за простоты их введения, таблетки и капсулы представляют наиболее удобную пероральную стандартную лекарственную форму, и в таком случае, разумеется, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентеральных инъекций фармацевтический носитель в основном будет содержать стерильную воду, хотя с целью улучшения растворимости активного ингредиента могут быть включены и другие ингредиенты. Растворы для инъекций могут быть получены, например, путем использования фармацевтического носителя, содержащего физиологический раствор, раствор глюкозы или их смесь. Суспензии для инъекций также могут быть получены путем использования подходящих жидких носителей, суспендирующих средств и т.п. В композициях, приемлемых для чрескожного введения, фармацевтический носитель может необязательно содержать средство, повышающее проницаемость, и/или приемлемое смазывающее средство, необязательно объединенные с приемлемыми добавками в малых количествах, которые не оказывают значительного вредного эффекта на кожу. Упомянутые добавки могут быть выбраны с целью способствования введению активного ингредиента в кожу и/или для облегчения получения необходимых композиций. Данные композиции для местного применения можно вводить различными путями, например в виде трансдермального пластыря, точечного нанесения или мази. Соли присоединения соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания являются более приемлемыми при получении водных композиций.

Особенно преимущественным является составление фармацевтических композиций по настоящему изобретению в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. "Стандартная лекарственная форма", как используется в данном документе, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве стандартных доз, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные кратные количества.

В случае перорального введения фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут принимать форму твердых лекарственных форм, например таблеток (как в форме для проглатывания целиком, так и в жевательной форме), капсул или гелевых капсул, полученных традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей и носителей, таких как связующие средства (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция и т.п.), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния и т.п.), разрыхлители (например, картофельный крахмал, натрия крахмала гликолят и т.п.), смазывающие средства (например, лаурилсульфат натрия) и т.п. Такие таблетки также могут иметь покрытие, полученное способами, хорошо известными из уровня техники.

Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут быть составлены в виде сухого продукта для смешивания перед употреблением с водой и/или другим подходящим жидким носителем. Такие жидкие препараты могут быть получены традиционными способами, необязательно с другими фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие средства (например, сироп сорбита, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь), неводные носители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт), подсластители, ароматизаторы, маскирующие средства и консерванты (например, метилилпропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Фармацевтически приемлемые подсластители, пригодные для фармацевтических композиций по настоящему изобретению, включают по меньшей мере один интенсивный подсластитель, такой как аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, подсластитель дигидрохалкон, монеллин, стевиозид, сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактосахароза) или предпочтительно сахарин, натрия сахарин или кальция сахарин, и необязательно по меньшей мере один объемный подсластитель, такой как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, гидрогенизированный сироп глю-

козы, ксилит, карамель или мед. Интенсивные подсластители обычно используют в низких концентрациях. Например, в случае натрия сахарина указанная концентрация может находиться в диапазоне от приблизительно 0,04 до 0,1% (вес./об.) от конечного состава. Объемный подсластитель может быть эффективно использован в более высоких концентрациях в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 35%, предпочтительно от приблизительно 10 до 15% (вес./об.).

Фармацевтически приемлемые ароматизаторы, которые могут маскировать ингредиенты с горьким вкусом в составах с низкой дозировкой, предпочтительно являются фруктовыми ароматизаторами, такими как черешневый, малиновый, черносмородиновый или клубничный ароматизаторы. Комбинация двух ароматизаторов может обеспечить очень хорошие результаты. В составах с высокой дозировкой могут потребоваться более сильные фармацевтически приемлемые ароматизаторы, такие как карамельно-шоколадный, мятный прохладный, Fantasy и т.п. Каждый ароматизатор может присутствовать в конечной композиции в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,05 до 1% (вес./об.). Преимущественно используют комбинации указанных сильных ароматизаторов. Предпочтительно применяют ароматизатор, который не претерпевает какого-либо изменения или потери вкуса и/или цвета в условиях составления препарата.

Соединения формулы (I) можно составлять в композиции для парентерального введения путем инъекции, предпочтительно внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной внутривенной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, включая добавленный консервант. Они могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать средства для составления препарата, такие как изотонирующие, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В качестве альтернативы активный ингредиент может быть представлен в порошкообразной форме для смешивания перед употреблением с подходящей средой-носителем, например стерильной апиrogenной водой.

Соединения формулы (I) также могут быть составлены в композиции для ректального введения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао и/или другие глицериды.

В общем, предполагают, что суточное количество, эффективное против вируса, будет составлять от 0,01 до 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг/кг массы тела. Может оказаться целесообразным вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей доз с соответствующими интервалами на протяжении дня. Указанные части дозы можно составлять в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы, пола, степени нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергнутого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения согласно настоящему изобретению. Диапазоны эффективного суточного количества, приведенные выше в данном документе, следовательно, являются лишь рекомендательными.

Настоящее изобретение далее в данном документе будет проиллюстрировано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Экспериментальная часть

A. Сокращения.

(CO₂Me)₂ - диметилкоксалат,

(M+H)⁺ - протонированный молекулярный ион,

AcCl - ацетилхлорид,

AcOH - уксусная кислота,

Al₂O₃ - оксид алюминия,

APTS - моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты,

водн. - водный,

B₂p_{in}₂/bispin - бис(пинаколато)дибор,

Boc - трет-бутилоксикарбонил,

Boc₂O - ди-трет-бутилдикарбонат,

BOP - (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат - CAS [56602-33-6],

br - широкий,

CataCXium PtB® - 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1-фенилпиррол, CataCXium Pt® CAS [672937-61-0],

сс - концентрированный,

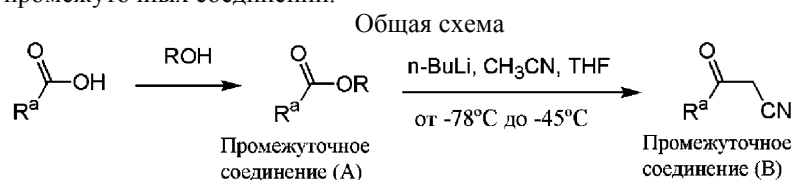
CDI - карбонилдиимидазол,

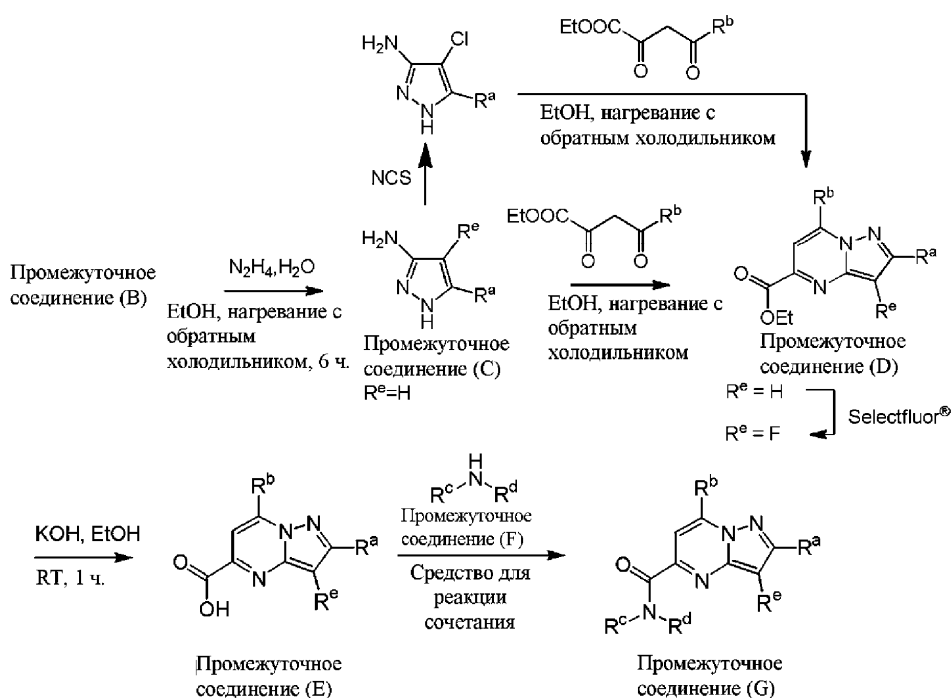
CH_3CN - ацетонитрил,
 CHCl_3 - хлороформ,
 CO - монооксид углерода,
 CO_2 - диоксид углерода,
 $\text{COMU}^\circledast$ - N-[1-(циано-2-этокси-2-оксоэтилендиаминоокси)диметиламино(морфолино)урония гексафторфосфат,
 CPME - циклопентилметиловый эфир (CPME),
 CrO_3 - оксид хрома(VI) CAS [1333-82-0],
 Cs_2CO_3 - карбонат цезия,
 CuBr - бромид меди(I),
 CuCl - хлорид меди(I),
 CuI - иодид меди(I),
 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ - пентагидрат сульфата меди(II),
 d - дуплет,
 DABCO - 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан CAS [280-57-9],
 DAST - трифторид диэтиламиносеры,
 DCM - дихлорметан,
 DEAD - сложный 1,2-диэтиловый эфир 1,2-дизендикарбоновой кислоты CAS [1972-28-7],
 DIEA - диизопропилэтиламин,
 DIPE - диизопропиловый эфир,
 DMA - диметилацетамид,
 DMAP - 4-диметиламинопиридин,
 DME - 1,2-диметоксиэтан,
 DMF - диметилформамид,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид - CAS [1892-57-5],
 экв. - эквивалент,
 Et_2O - диэтиловый эфир,
 Et_3N - триэтиламин,
 EtOAc - этилацетат,
 EtOH - этанол,
 Grubbs II - бензилиден(1,3-димеситил-4-имидазолин-2-илиден)(трициклогексилфосфин)рутения дихлорид; катализатор Граббса 2-го поколения CAS [223415-64-3],
 H_2O - вода,
 H_2SO_4 - серная кислота,
 HATU - O-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат - CAS [148893-10-1],
 HCl - хлористоводородная кислота,
 HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол - CAS [39968-33-7],
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 $i\text{PrNH}_2$ - изопропиламин,
 $i\text{PrOH}$ - 2-пропанол,
 K_2CO_3 - карбонат калия,
 K_3PO_4 - ортофосфат калия,
 KCN - цианид калия,
 KOAc -ацетат калия,
 KOH - гидроксид калия,
 LiAlH_4 - алюмогидрид лития,
 LiOH , H_2O - моногидрат гидроксида лития,
 масса/заряд - отношение массы к заряду,
 Me - метил,
 MeLi - метиллитий,
 MeOH - метанол,
 Me-THF - 2-метилтетрагидрофуран,
 MgSO_4 - сульфат магния,
 мин - минута(минуты),
 N,N'-DMEDA - гас-транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин CAS [61798-24-1],
 N_2 - азот,
 Na_2CO_3 -карбонат натрия,
 Na_2SO_4 - сульфат натрия,
 NaBH_3CN - 1М в THF цианоборгидрид натрия, 1М раствор в THF,

NaBH_4 - боргидрид натрия,
 NaHCO_3 - бикарбонат натрия,
 NaNO_2 - нитрит натрия,
 NaOH - гидроксид натрия,
 $n\text{-BuLi}$ - н-бутиллитий,
 NH_4Cl - хлорид аммония,
 NMP - 1-метил-2-пирролидинон,
 PCl_5 - пентахлорид фосфора,
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - ацетат палладия(II),
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ - тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0),
 Pd/C - палладий на угле (10%),
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ - трис(дибензилиденацетон)дипалладий CAS [51364-51-3],
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ - дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) CAS [72287-26-4],
 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ - дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорметановый ад-
 дукт CAS [95464-05-4],
 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ - палладия [1,1'-бис[бис(1,1-диметилэтил)фосфино]ферроцен-P,P']дихлор CAS [95408-
 45-0],
 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ - палладия(II)-бис(трифенилфосфин)дихлорид CAS [13965-03-2],
 POCl_3 - фосфорилхлорид,
 PPh_3 - трифенилфосфин,
 PtO_2 - оксид платины,
 q - квартет,
 Rh/C - родий на активированном угле CAS [7440-16-6],
 rt или RT - комнатная температура,
 s - синглет,
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - дигидрат хлорида олова(II) CAS [10025-69-1],
 SO_2 - диоксид серы,
 t - триплет,
 TBAF - тетрабутиламмония фторид CAS [429-41-4],
 TBUTU - O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния тетрафторборат CAS [125700-67-6],
 $t\text{BuOH}$ - трет-бутанол,
 TEA - триэтиламин CAS [121-44-8],
 TES - триэтилсилан CAS [617-86-7],
 TFA - трифторуксусная кислота,
 THF - тетрагидрофуран,
 TMSCl - триметилсилилхлорид,
 XantPhos - 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен CAS [161265-03-8],
 $t\text{BuXPhos}$ - бис(1,1-диметилэтил)[2',4',6'-трис(1-метилэтил)[1,1'-бифенил]-2-ил]-фосфин CAS
 [564483-19-8],
 XPhos - 2,4',6'-диизопропил-1,1'-бифенил-2-илдициклогексилфосфин,
 $\text{ZIRAM}^\circledast$ - бис(N,N-диметилкарбамоидитиоат-κS,κS')-(Т-4)-цинк CAS [137-30-4].

Стереохимическую конфигурацию для некоторых соединений обозначали как R^* или S^* (или $*R$ или $*S$), если абсолютная стереохимическая конфигурация не определена, хотя само соединение выделяли в виде отдельного стереоизомера, и оно является энантиомерно чистым.

В. Синтез промежуточных соединений.

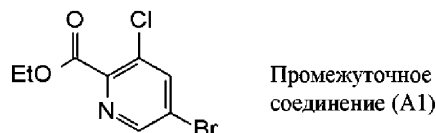




Промежуточное соединение (A).

Промежуточное соединение (A1).

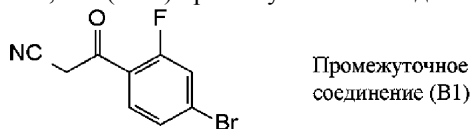
К раствору 5-бром-3-хлор-2-пиридинкарбоновой кислоты (5 г, 21 ммоль) в THF (100 мл) добавляли CDI (3,77 г, 23 ммоль), затем EtOH (2,43 г, 53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 24 ч. Растворитель выпаривали и остаток промывали водой и экстрагировали с помощью CHCl_3 . Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, CHCl_3 /эфир (1/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 5,28 г (100%) промежуточного соединения (A1).



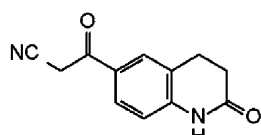
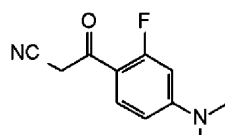
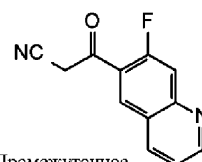
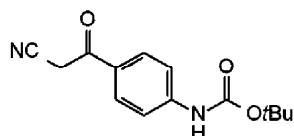
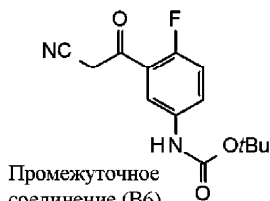
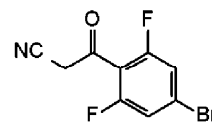
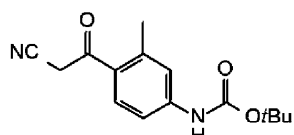
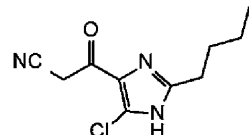
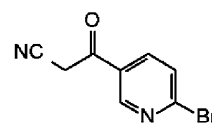
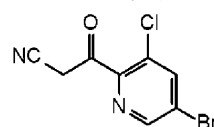
Промежуточное соединение (B).

Промежуточное соединение (B1).

К THF (50 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (1,6M в гексане) (46,13 мл, 73,81 ммоль), затем по каплям добавляли раствор CH_3CN (3,86 мл, 73,81 ммоль) в THF (40 мл). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C , затем добавляли раствор метил-4-бром-2-фторбензоата (8,6 г, 36,90 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь нагревали до -45°C и обеспечивали перемешивание в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 1н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, высушивали над сульфатом магния и выпаривали до сухого состояния с получением 8,69 г (97%) промежуточного соединения (B1).

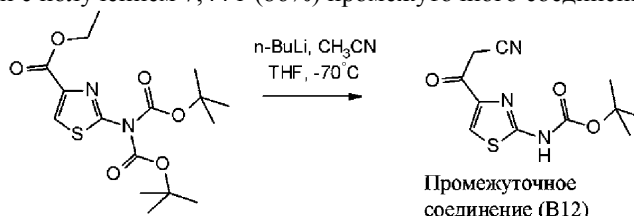


Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

Промежуточное
соединение (B2)Промежуточное
соединение (B3)Промежуточное
соединение (B4)Промежуточное
соединение (B5)Промежуточное
соединение (B6)Промежуточное
соединение (B7)Промежуточное
соединение (B8)Промежуточное
соединение (B9)Промежуточное
соединение (B10)Промежуточное
соединение (B11)

Промежуточное соединение (B12).

Получали согласно упомянутой выше процедуре из сложного этилового эфира 2-[бис[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-4-тиазолкарбоновой кислоты CAS [930303-58-5]. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, CHCl_3). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 7,44 г (86%) промежуточного соединения (B12).

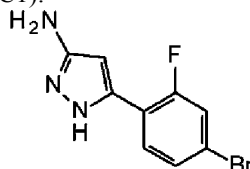
Промежуточное
соединение (B12)

CAS [930303-58-5]

Промежуточное соединение (C).

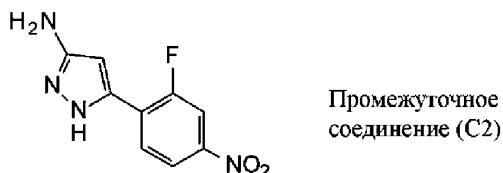
Промежуточное соединение (C1).

Смесь промежуточного соединения (B1) и гидрата гидразина (6,10 мл, 107,71 ммоль) в EtOH (175 мл) перемешивали при 85°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до RT и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью DCM и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью DCM и высушивали (60°C, вакуум) с получением 5,61 г (61%) промежуточного соединения (C1).

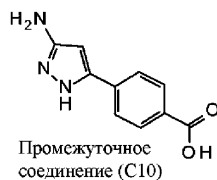
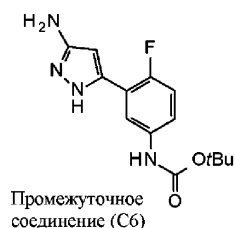
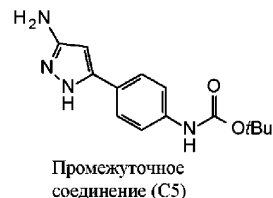
Промежуточное
соединение (C1)

Промежуточное соединение (C2).

К раствору 2-фтор-4-нитро-β-оксобензолпропаннитрила CAS [276880-94-4] (9,5 г, 45,6 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли гидрат гидразина (7 мл, 140 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения реакции растворитель выпаривали до сухого состояния. Осадок поглощали с помощью воды, отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 7,15 г (71%) промежуточного соединения (C2).



Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



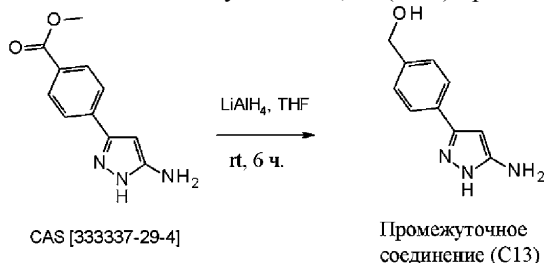
Промежуточное соединение (C12).

Смесь промежуточного соединения (B2) (1 г, 47 ммоль) и гидрата гидразина (1 мл) нагревали с обратным холодильником в АсОН в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток поглощали с помощью воды. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 1,1 г (87%) промежуточного соединения (C12).



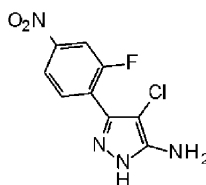
Промежуточное соединение (C13).

К раствору метил-4-(5-амино-1H-пиразол-3-ил)бензоата CAS [333337-29-4] (1,9 г, 8,7 ммоль) в сухом THF (50 мл) при 0°C порциями добавляли LiAlH_4 (1,0 г, 26,2 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали путем добавления по каплям H_2O (2 мл) и NaOH (20%, 3 г). Полученную взвесь фильтровали, твердое вещество промывали с помощью EtOH и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 1,4 г (85%) промежуточного соединения (C13).



Промежуточное соединение (C14).

К смеси промежуточного соединения (C2) (500 мг, 2,25 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (300 мг, 2,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали с получением 570 мг (100%) промежуточного соединения (C14).

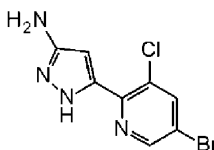


Промежуточное
соединение (C14)

Промежуточное соединение (C15).

Смесь промежуточного соединения (B11) (5,33 г, 20 ммоль) и гидрохлорида гидразина (1,44 г, 21 ммоль) в EtOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и остаток промывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc.

Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали с получением 5,25 г (96%) промежуточного соединения (C15).

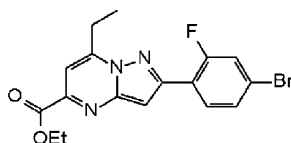


Промежуточное
соединение (C15)

Промежуточное соединение (D).

Промежуточное соединение (D1).

Промежуточное соединение (C1) (1,5 г, 5,86 ммоль) и этил-2,4-диоксогексаноат CAS [13246-52-1] (1,01 г, 5,86 ммоль) в EtOH (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По мере охлаждения до RT происходила кристаллизация. Смесь охлаждали до 0°C, твердое вещество отфильтровывали, промывали холодным EtOH и высушивали (вакуум, 60°C) с получением 1,85 г (81%) промежуточного соединения (D1).



Промежуточное
соединение (D1)

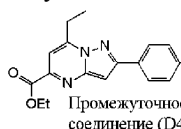
Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



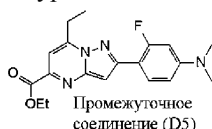
Промежуточное
соединение (D2)



Промежуточное
соединение (D3)



Промежуточное
соединение (D4)



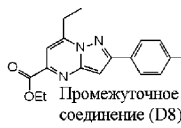
Промежуточное
соединение (D5)



Промежуточное
соединение (D6)



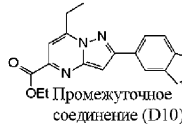
Промежуточное
соединение (D7)



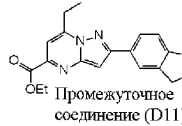
Промежуточное
соединение (D8)



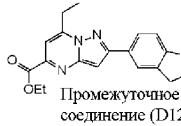
Промежуточное
соединение (D9)



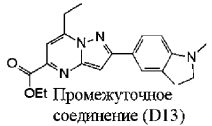
Промежуточное
соединение (D10)



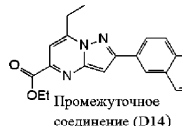
Промежуточное
соединение (D11)



Промежуточное
соединение (D12)



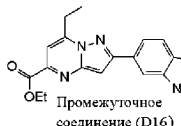
Промежуточное
соединение (D13)



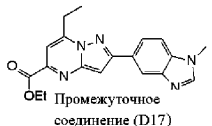
Промежуточное
соединение (D14)



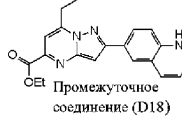
Промежуточное
соединение (D15)



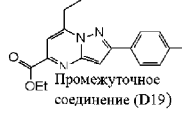
Промежуточное
соединение (D16)



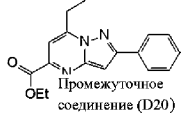
Промежуточное
соединение (D17)



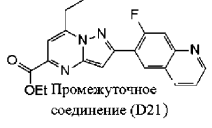
Промежуточное
соединение (D18)



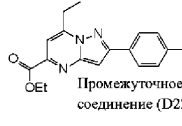
Промежуточное
соединение (D19)



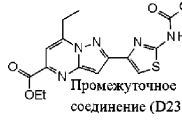
Промежуточное
соединение (D20)



Промежуточное
соединение (D21)



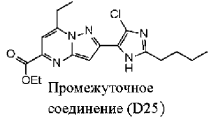
Промежуточное
соединение (D22)



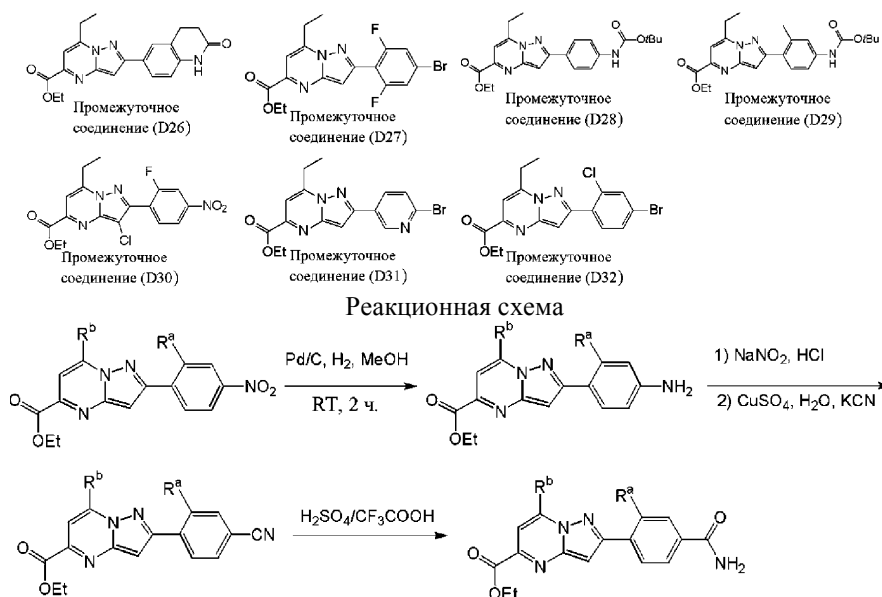
Промежуточное
соединение (D23)



Промежуточное
соединение (D24)



Промежуточное
соединение (D25)



Промежуточное соединение (D33).

Промежуточное соединение (D9) (22,6 г, 0,06 моль) растворяли в MeOH (250 мл) и добавляли Pd/C (2,0 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при RT в атмосфере водорода (1 бар). Затем раствор фильтровали через подушку из Celite® для удаления катализатора и фильтрат выпаривали с получением 17,8 г (86%) промежуточного соединения (D33).



Промежуточное соединение (D34).

Раствор нитрита натрия (4,1 г, 0,06 моль) в воде (10 мл) по каплям добавляли к суспензии промежуточного соединения (D33) (17,8 г, 54 ммоль) в концентрированной HCl (27 мл) и AcOH (12 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до полного растворения твердого вещества. Затем добавляли толуол (100 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Раствор соли диазония, все еще находящийся при 0°C, осторожно обрабатывали твердым NaHCO₃ до достижения pH 6-7. Реакционную смесь затем по каплям добавляли за 15 мин к предварительно полученному раствору цианида меди (получение: CuSO₄·5H₂O (17,5 г) в воде (10 мл) добавляли к раствору KCN (17,5 г) в воде (100 мл) при 0°C). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до RT, перемешивали в течение ночи и затем разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 6,7 г (37%) промежуточного соединения (D34).

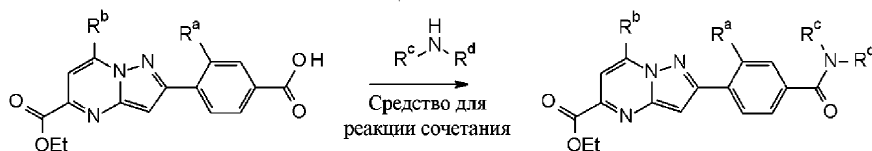


Промежуточное соединение (D35).

Смесь промежуточного соединения (D34) (6,7 г, 0,02 моль) в TFA/H₂SO₄ (70 мл, 4/1) перемешивали при RT в течение 48 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 4,2 г (60%) промежуточного соединения (D35).



Реакционная схема



Промежуточное соединение (D36).

К смеси промежуточного соединения (D22) (3,5 г, 10,3 ммоль), NH_4Cl (2,7 г, 50,0 ммоль) и DIEA (10 мл, 60,0 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TBTU (4,0 г, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи затем разделяли между DCM и водой. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток поглощали с помощью Et_2O и высушивали с получением 3,25 г (94%) промежуточного соединения (D36).



Промежуточное соединение (D37).

К смеси промежуточного соединения (D22) (0,2 г, 0,59 ммоль), гидрохлорида метиламина (0,65 ммоль), HOAt (0,08 г, 0,59 ммоль) и DIEA (0,15 мл, 0,88 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли EDC (0,13 г, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/ EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 220 мг (колич.) промежуточного соединения (D37).

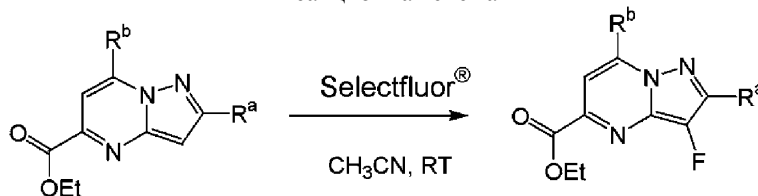


Промежуточное соединение (D38).

Смесь 5-(2-фторфенил)-1H-пиразол-3-аминa CAS [502132-86-7] (0,50 г, 2,8 ммоль) и этил- α,γ -диоксоциклогексанпентаноата CAS [1561966-01-5] (0,746 г, 3,1 ммоль) в сухом EtOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до RT осадок отфильтровывали с получением 0,82 г (77%) промежуточного соединения (D38).

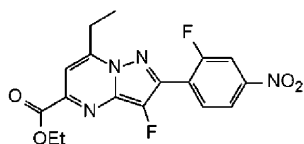


Реакционная схема

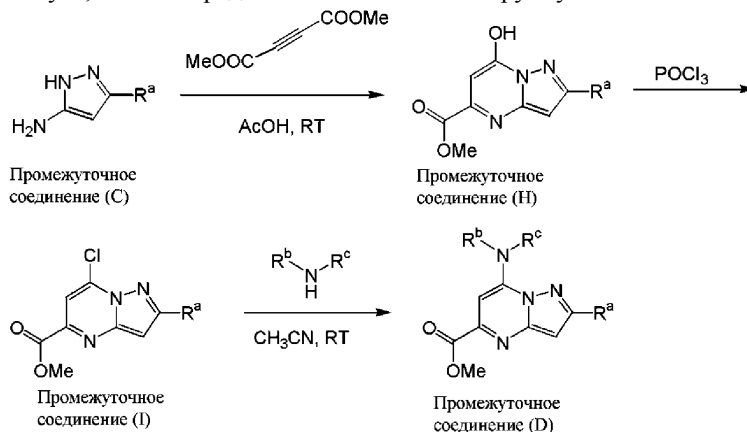


Промежуточное соединение (D39).

Selectfluor® (2,0 г, 5,6 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (D9) (1,0 г, 2,8 ммоль) и NaHCO_3 (0,24 г, 2,8 ммоль) в CH_3CN (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли Et_3N (0,8 мл, 5,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали, затем остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/ EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,2 г (19%) промежуточного соединения (D39).

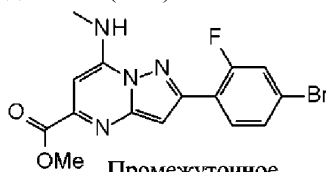
Промежуточное
соединение (D39)

Альтернативный путь, если R^b представляет собой аминогруппу



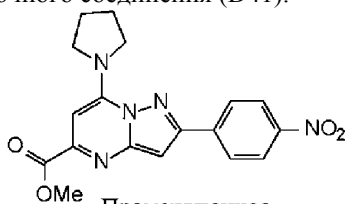
Промежуточное соединение (D40).

Смесь промежуточного соединения (II) (1,5 г, 3,9 ммоль), метиламина (2М в THF) (2,93 мл, 5,85 ммоль) и Et₃N (1,63 мл, 11,70 ммоль) в CH₃CN (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до RT, добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток поглощали с помощью EtOH, перемешивали в ледяной бане, фильтровали и осадок высушивали под вакуумом (60°C) с получением 1,24 г (83%) промежуточного соединения (D40).

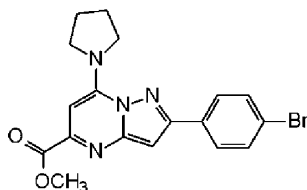
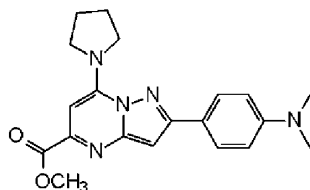
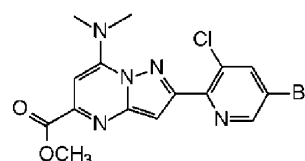
Промежуточное
соединение (D40)

Промежуточное соединение (D41).

К суспензии промежуточного соединения (13) (1,52 г, 4,5 ммоль) в CH₃CN (100 мл) при 0°C добавляли пирролидин (0,71 г, 10 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. Растворитель выпаривали (T<45°C) и к остатку добавляли воду. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 1,67 г (колич.) промежуточного соединения (D41).

Промежуточное
соединение (D41)

Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

Промежуточное
соединение (D42)Промежуточное
соединение (D43)Промежуточное
соединение (D44)

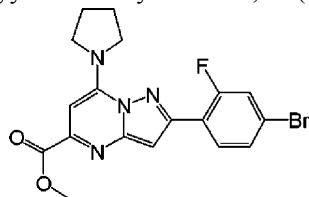
Промежуточное соединение (D44).

К суспензии промежуточного соединения (I2) (377 мг, 0,94 ммоль) в CH₃CN (50 мл) при 0°C добавляли диметиламин (281 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и добавляли воду. Осадок фильтровали и высушивали с получением 290 мг (75%)

промежуточного соединения (D44).

Промежуточное соединение (D45).

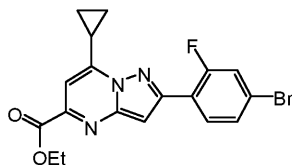
Смесь промежуточного соединения (I1) (5 г, 13 ммоль), пирролидина (1,6 мл, 19,5 ммоль) и Et₃N (5,42 мл, 39 ммоль) в CH₃CN (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до RT. Добавляли воду, смесь перемешивали 30 мин на ледяной бане, осадок отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 4,1 г (75%) промежуточного соединения (D45).



Промежуточное соединение (D45)

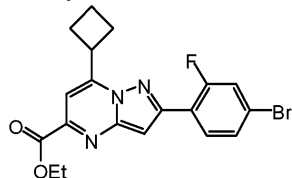
Промежуточное соединение (D46).

Смесь промежуточного соединения (C1) (2,67 г, 10,4 ммоль) и сложного этилового эфира 4-циклопропил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты CAS [1021017-81-1] (2,5 г, 13,6 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч затем охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным EtOH и высушивали (50°C, вакуум) с получением 4,8 г остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 90/10 до 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 3,1 г (73%) промежуточного соединения (D46).

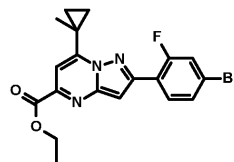


Промежуточное соединение (D46)

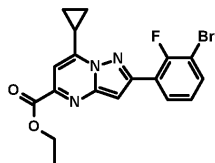
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



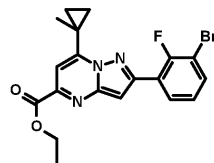
Промежуточное соединение (D49)



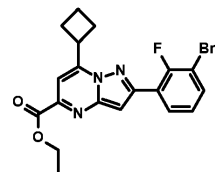
Промежуточное соединение (D50)



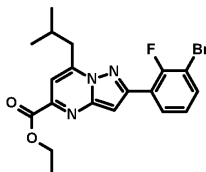
Промежуточное соединение (D51)



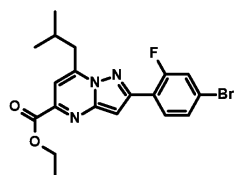
Промежуточное соединение (D52)



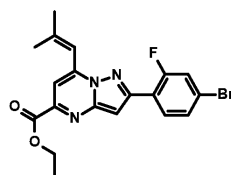
Промежуточное соединение (D53)



Промежуточное соединение (D56)



Промежуточное соединение (D57)

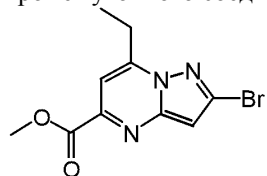


Промежуточное соединение (D59)

Промежуточное соединение (D47).

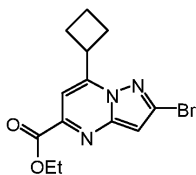
Смесь 5-бром-1H-пиразол-3-аминa CAS [950739-21-6] (65,8 г; 406 ммоль) и сложного метилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-2-гексеновой кислоты CAS [91029-29-7] (74,4 г; 339 ммоль) в MeOH (1,2 л) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до RT и осадок фильтровали, про-

мывали с помощью MeOH и высушивали с получением 80,8 г промежуточного соединения (D47) в виде желтых кристаллов (первая партия). Фильтрат выпаривали и добавляли MeOH (200 мл), твердое вещество фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeOH (40 мл) и высушивали с получением 6,1 г промежуточного соединения (D47) в виде желтого твердого вещества (вторая партия). Фильтрат выпаривали и добавляли MeOH (100 мл), твердое вещество фильтровали, промывали с помощью MeOH (20 мл) и высушивали с получением 1,6 г промежуточного соединения (D47) (третья партия). Общий выход: 88,5 г (92%) промежуточного соединения (D47).

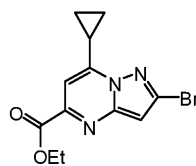


Промежуточное соединение (D47)

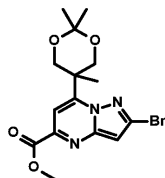
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



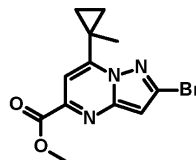
Промежуточное соединение (D54)



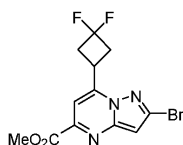
Промежуточное соединение (D55)



Промежуточное соединение (D60)

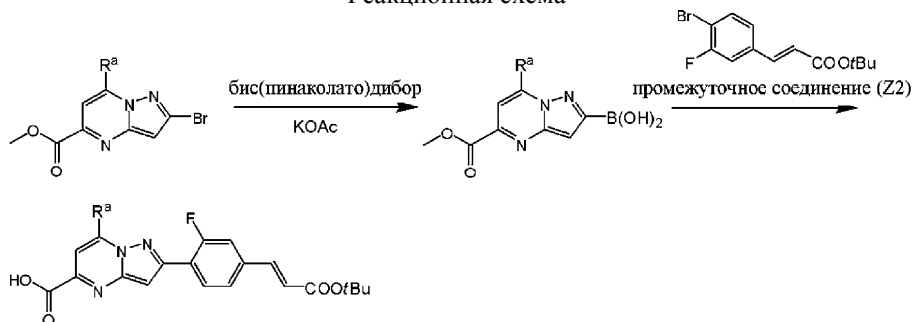


Промежуточное соединение (D61)



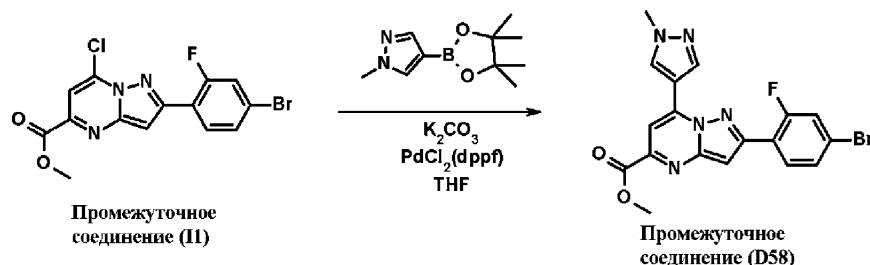
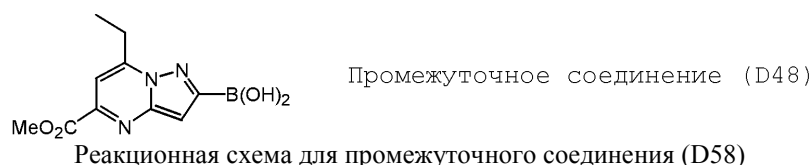
Промежуточное соединение (D62)

Реакционная схема



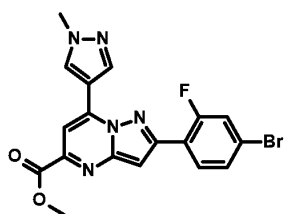
Промежуточное соединение (D48).

В атмосфере N_2 в сосуде Шленка к раствору промежуточного соединения (D47) (1,54 г; 5,41 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,65 г; 6,50 ммоль) и KOAc (1,06 г; 10,8 ммоль). Раствор продували азотом и загружали $PdCl_2(dppf)$ (443 мг; 542 мкмоль). Полученный раствор снова продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT в течение ночи. Добавляли EtOAc и воду. Два объединенных слоя фильтровали на фритте. Осадок сохраняли (167 мг). Фильтрат декантировали. Затем органический слой промывали водой и соевым раствором (дважды), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 1,5 г коричневого твердого вещества, которое растирали в гептане. Осадок фильтровали с получением 729 мг (63%) промежуточного соединения (D48).



Промежуточное соединение (D58).

Раствор промежуточного соединения (I1) (1 г, 2,6 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразола (541,011 мг, 2,6 ммоль) в K_2CO_3 (3,9 мл, 2М, 7,8 ммоль) и THF (10 мл) дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Добавляли $PdCl_2(dppf)DCM$ (0,213 г, 0,26 ммоль) и полученную смесь нагревали при 100°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали, высушивали под вакуумом с получением 850 мг промежуточного соединения (D58) в виде неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Промежуточное соединение (D58)

Промежуточное соединение (E).

Промежуточное соединение (E1).

Смесь промежуточного соединения (D1) (3,7 г, 9,43 ммоль) и KOH (2,65 г, 47,17 ммоль) в EtOH (70 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Осадок отфильтровывали и высушивали (вакуум, 60°C) с получением 3,86 г (колич.) промежуточного соединения (E1) в виде карбоксилатной соли.



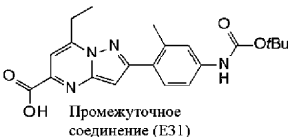
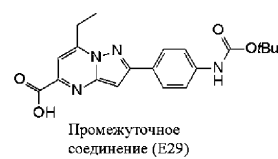
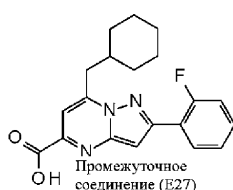
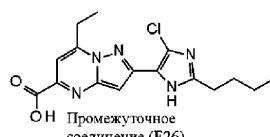
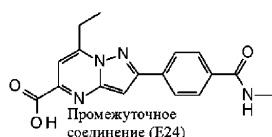
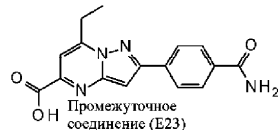
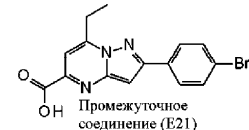
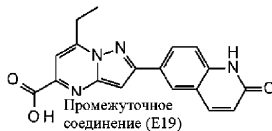
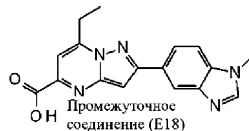
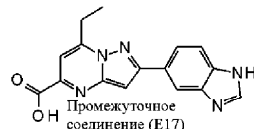
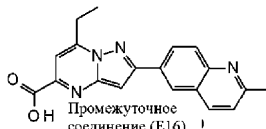
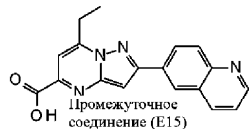
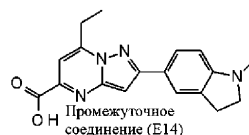
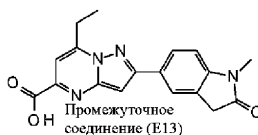
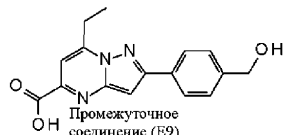
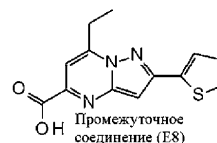
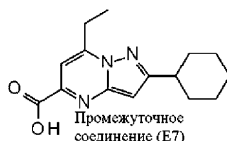
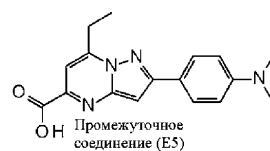
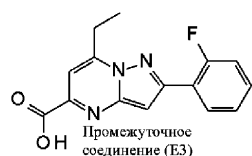
Промежуточное соединение (E2).

К раствору промежуточного соединения (D35) (4,2 г, 10 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли KOH (1,3 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток экстрагировали с помощью воды и промывали с помощью простого эфира.

Органический слой отделяли и водный слой нейтрализовали с помощью концентрированной HCl до pH 7. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 3,8 г (99%) промежуточного соединения (E2).

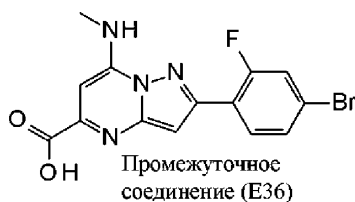


Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

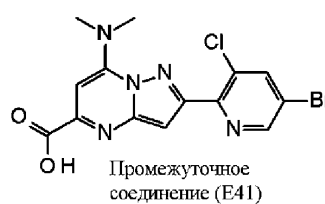
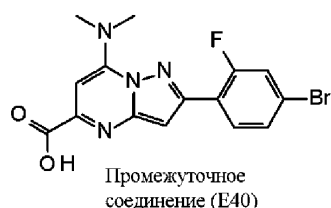
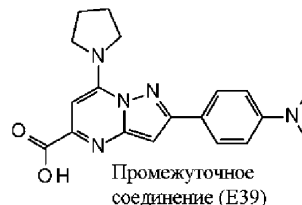
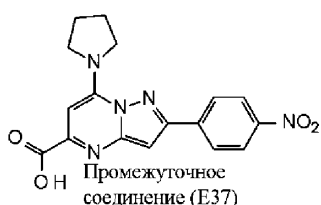


Промежуточное соединение (E36).

К раствору промежуточного соединения (D40) (985 мг, 2,6 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли КОН (291 мг, 5,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, затем остаток поглощали с помощью воды и промывали с помощью простого эфира. Водный слой нейтрализовали с помощью концентрированной HCl до pH 7 и осадок отфильтровывали с получением 0,90 г (95%) промежуточного соединения (E36).



Соединения (E37)-(E41) получали согласно упомянутой выше процедуре.

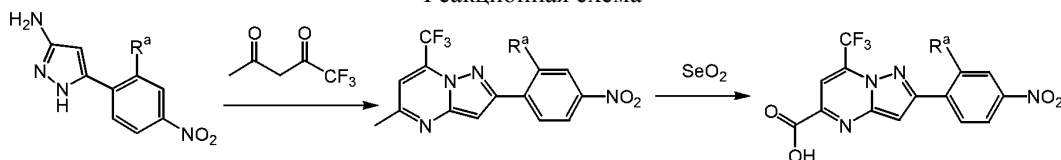


Промежуточное соединение (E42).

Промежуточное соединение (D26) (0,8 г, 2,21 ммоль) нагревали с обратным холодильником в концентрированной HCl (5 мл) в течение 5 ч. После охлаждения до RT реакционную смесь выливали в воду, затем осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 0,6 г (81%) промежуточного соединения (E42).



Реакционная схема



Промежуточное соединение (E43).

Промежуточное соединение (C2) (0,75 г, 3,37 ммоль) и 1,1,1-трифторпентан-2,4-дион CAS [367-57-7] (0,57 г, 3,70 ммоль) нагревали с обратным холодильником в AcOH (20 мл) в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток поглощали с помощью простого эфира, полученный осадок отфильтровывали и высушивали с получением 0,88 г (70%) промежуточного соединения (E43).



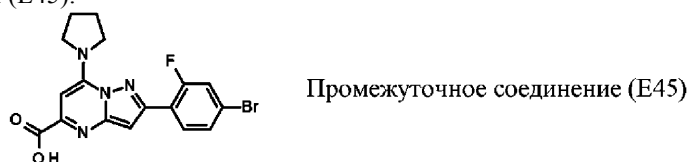
Промежуточное соединение (E44).

Промежуточное соединение (E43) (0,88 г, 2,58 ммоль) и диоксид селена (1,1 г, 10 ммоль) нагревали с обратным холодильником в пиридине (20 мл) в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®. Фильтрат выпаривали, остаток поглощали с помощью 1н. HCl. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью 1н. HCl, затем водой и высушивали (на воздухе) с получением 0,95 г (99%) промежуточного соединения (E44).



Промежуточное соединение (E45).

Смесь промежуточного соединения (D45) (4,1 г, 9,78 ммоль) и KOH (2,74 г, 48,9 ммоль) в EtOH (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 15 мин, осадок отфильтровывали и высушивали (вакуум, 60°C) с получением 4,5 г (100%) промежуточного соединения (E45).

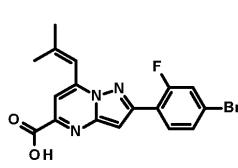
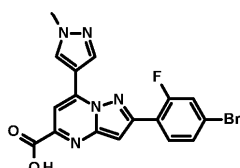
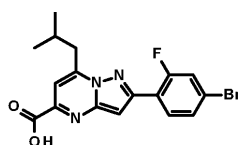
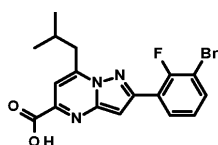
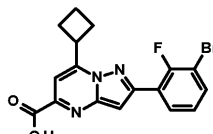
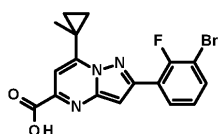
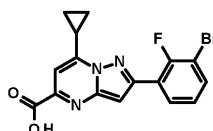
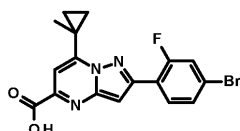
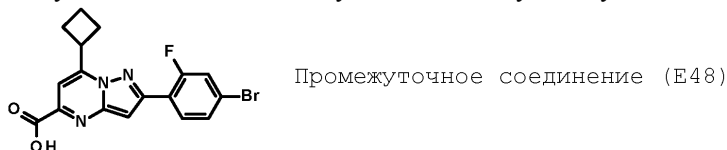


Промежуточное соединение (E46).

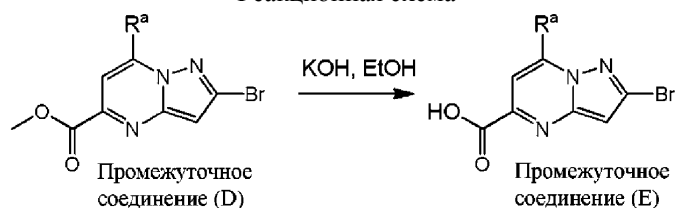
KOH (0,74 г, 11,1 ммоль) растворяли в EtOH (40 мл) затем порциями добавляли промежуточное соединение (D46) (1,5 г, 3,71 ммоль) и суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, затем в течение ночи при RT. Смесь охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 15 мин, осадок отфильтровывали, промывали дважды с помощью DIPE и высушивали (вакуум, 60°C) с получением 1,52 г (98%) промежуточного соединения (E46).



Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

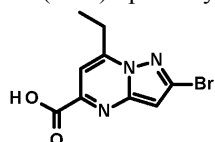


Реакционная схема



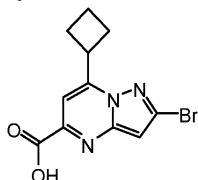
Промежуточное соединение (E47).

Промежуточное соединение (D47) (8,07 г; 28,4 ммоль) суспендировали в EtOH (170 мл), затем добавляли KOH (5,63 г; 85,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и остаточное клейкое твердое вещество промывали с помощью Et₂O с получением 8,25 г (94%) промежуточного соединения (E47) в виде белого твердого вещества.

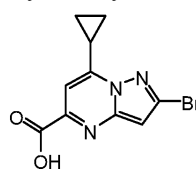


Промежуточное соединение (E47)

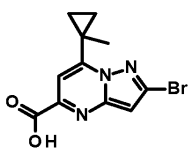
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



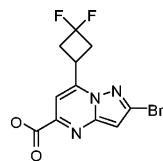
Промежуточное соединение (E55)



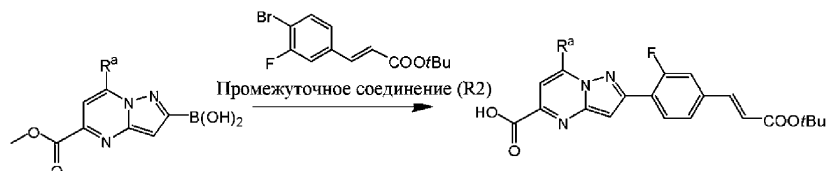
Промежуточное соединение (E56)



Промежуточное соединение (E63)

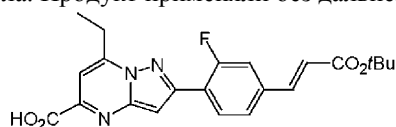


Промежуточное соединение (E64)

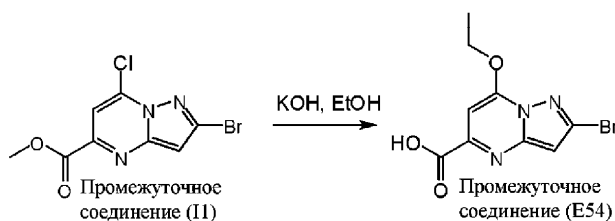


Промежуточное соединение (E49).

Раствор промежуточного соединения (D48) (100 мг; 0,402 ммоль), промежуточного соединения (R2) (121 мг; 0,402 ммоль) и K₃PO₄ (256 мг; 1,21 ммоль) в 1,4-диоксане (2,9 мл) и воде (878 мкл) продували с помощью N₂. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (28 мг; 43,0 мкмоль), смесь снова продували с помощью N₂ и нагревали при 100°C с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением 472 мг (100%) промежуточного соединения (E49) в виде коричневого масла. Продукт применяли без дальнейшей очистки для следующей стадии.



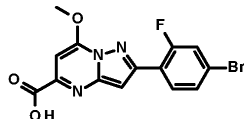
Промежуточное соединение (E49)



Промежуточное соединение (E54).

Промежуточное соединение (I1) (0,5 г, 1,3 ммоль) помещали в суспензию в EtOH (20 мл), затем добавляли KOH (0,257 г, 3,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и остаточное клейкое твердое вещество высушивали под вакуумом (60°C) с получением 0,7 г промежуточного соединения (E54).

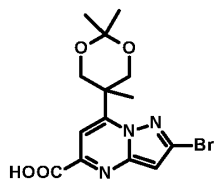
Следующие промежуточные соединения получали согласно получению промежуточного соединения (E54).



Промежуточное соединение (E61)

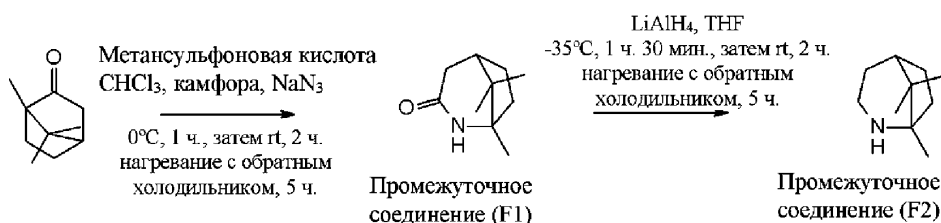
Промежуточное соединение (E62).

Раствор LiOH·H₂O (0,327 г, 13,7 ммоль) в H₂O (6 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения (D60) (3,50 г, 9,11 ммоль) в THF (60 мл) при rt. Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли EtOH и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли EtOH и твердое вещество фильтровали, промывали с помощью Et₂O и высушивали с получением 2,60 г (77%) промежуточного соединения (E62) в виде соли лития.



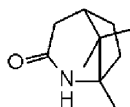
Промежуточное соединение (E62)

Промежуточное соединение (F).



Промежуточное соединение (F1).

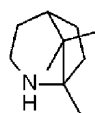
При 0°C небольшими порциями к смеси метансульфоновой кислоты (75 г) в CHCl₃ (200 мл) добавляли камфору (10 г, 66 ммоль), затем азид натрия (8,56 г, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали до RT, обеспечивали перемешивание в течение 2 ч и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали до RT, добавляли водный раствор Na₂CO₃ до pH 8. Смесь экстрагировали с помощью DCM, высушивали органический слой, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения (F1). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.



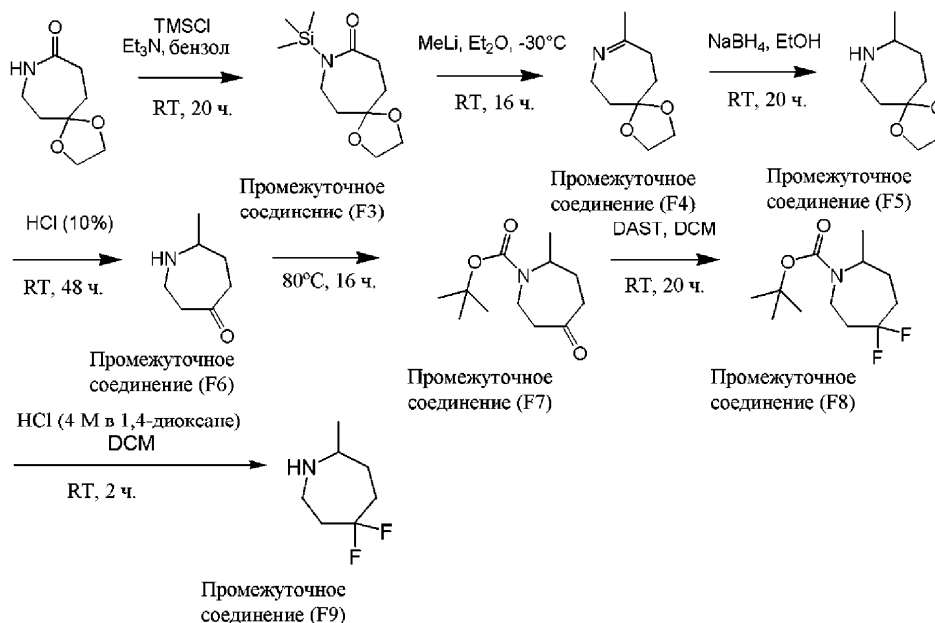
Промежуточное
соединение (F1)

Промежуточное соединение (F2).

При -35°C к раствору промежуточного соединения (F1) в THF (150 мл) добавляли LiAlH₄ (5 г, 135 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -35°C в течение 1 ч 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали до RT, обеспечивали перемешивание в течение 2 ч и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали до RT, добавляли воду и 20% водный раствор NaOH. Смесь фильтровали. К фильтрату добавляли концентрированную HCl (10 мл) и растворитель выпаривали. При 0°C к остатку добавляли 30% водный раствор NaOH. Смесь экстрагировали с помощью Et₂O, органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали вакуумной дистилляцией (70°C, 20 торр) с получением 1,4 г (14%) промежуточного соединения (F2).

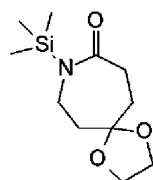


Промежуточное
соединение (F2)
Реакционная схема



Промежуточное соединение (F3).

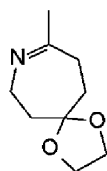
К раствору 1,4-диокса-8-азаспиро[4,6]ундекан-9-она CAS [172090-55-0] (17,3 г, 0,10 моль) в бензоле (200 мл) добавляли Et_3N (12,8 г, 0,13 моль) и TMSCl (12,1 г, 0,11 моль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали с получением 23 г (90%) промежуточного соединения (F3).



Промежуточное
соединение (F3)

Промежуточное соединение (F4).

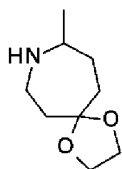
При -30°C MeLi (25 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (F3) (6,1 г, 25 ммоль) в Et_2O (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Затем добавляли водный раствор NH_4Cl (1 г в 40 мл воды) и смесь экстрагировали с помощью Et_2O . Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 4 г (94%) промежуточного соединения (F4).



Промежуточное
соединение (F4)

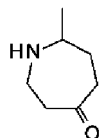
Промежуточное соединение (F5).

К раствору промежуточного соединения (F4) в EtOH (30 мл) добавляли NaBH_4 (1,2 г). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20 ч. Добавляли 10% водный раствор K_2CO_3 (50 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с помощью DCM . Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1,73 г (43%) промежуточного соединения (F5).

Промежуточное
соединение (F5)

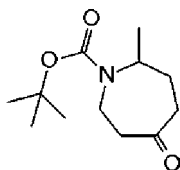
Промежуточное соединение (F6).

Раствор промежуточного соединения (F5) в HCl (10%) (30 мл) перемешивали при RT в течение 48 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и остаток промывали с помощью Et₂O. Осадок фильтровали и высушивали с получением 1,32 г (64%) гидрохлоридного промежуточного соединения (F6).

Промежуточное
соединение (F6)

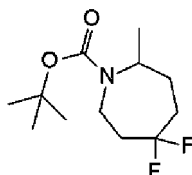
Промежуточное соединение (F7).

К раствору гидрохлоридного промежуточного соединения (F6) (1,32 г, 8,1 ммоль) в tBuOH (4 мл) добавляли WO₃O (1,95 г, 8,3 ммоль) и Et₃N (1,62 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния и остаток промывали с помощью водного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали с получением 1,4 г (16%) промежуточного соединения (F7).

Промежуточное
соединение (F7)

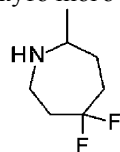
Промежуточное соединение (F8).

К раствору промежуточного соединения (F7) (1,4 г, 6,14 ммоль) в DCM (4 мл) при RT добавляли DAST (2,4 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20 ч. Добавляли 10% водный раствор K₂CO₃ (50 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1,4 г (86%) промежуточного соединения (F8).

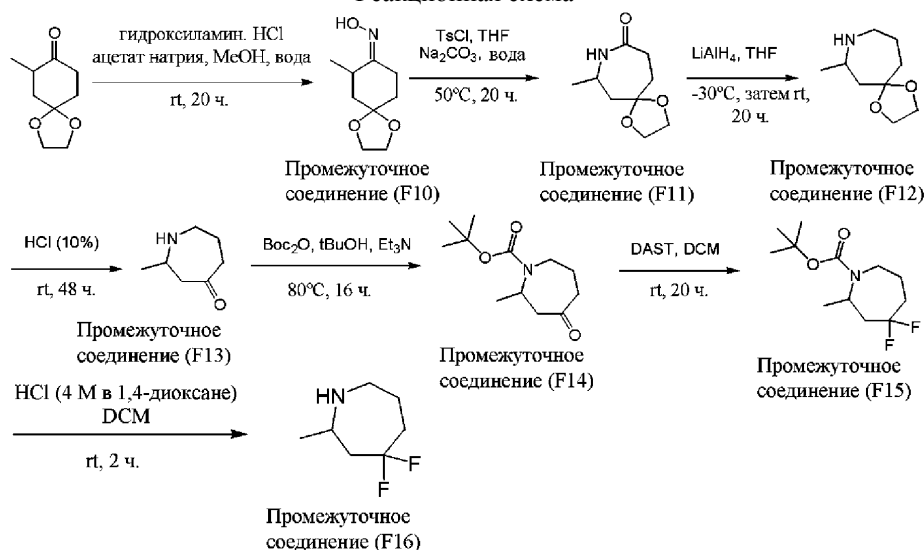
Промежуточное
соединение (F8)

Промежуточное соединение (F9).

К раствору промежуточного соединения (F8) (1,4 г, 5,3 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане) (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния и остаток промывали с помощью простого эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 0,6 г гидрохлоридного промежуточного соединения (F9).

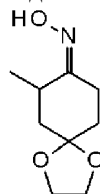
Промежуточное
соединение (F9)

Реакционная схема



Промежуточное соединение (F10).

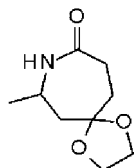
К раствору 7-метил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она CAS [702-69-2] (7,2 г, 42,30 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (6,3 г, 91 ммоль) и раствор ацетата натрия (7,5 г, 91 ммоль) в воде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20 ч. MeOH выпаривали и смесь экстрагировали с помощью DCM . Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали с получением 7,3 г промежуточного соединения (F10).



Промежуточное
соединение (F10)

Промежуточное соединение (F11).

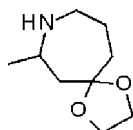
К раствору промежуточного соединения (F10) (7,3 г) в THF (150 мл) добавляли тозилхлорид (13 г) и раствор Na_2CO_3 (14,5 г) в воде (140 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Добавляли 10% водный раствор K_2CO_3 (50 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с помощью DCM . Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1,7 г (22%) промежуточного соединения (F11).



Промежуточное
соединение (F11)

Промежуточное соединение (F12).

При -30°C к раствору промежуточного соединения (F11) (1,7 г, 8,2 ммоль) в THF (50 мл) добавляли LiAlH_4 (2 г, 54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20 ч. Затем добавляли водный раствор NaOH и смесь отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали с помощью THF и фильтрат выпаривали с получением 1,4 г промежуточного соединения (F12).

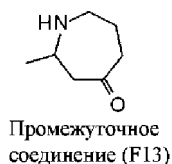


Промежуточное
соединение (F12)

Промежуточное соединение (F13).

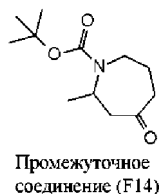
Раствор промежуточного соединения (F12) в HCl (10%) (30 мл) перемешивали при RT в течение 48 ч.

Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и остаток промывали с помощью Et₂O. Осадок фильтровали и высушивали с получением 1,32 г (64%) гидрохлоридного промежуточного соединения (F13).



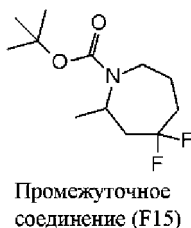
Промежуточное соединение (F14).

К раствору гидрохлоридного промежуточного соединения (F13) (1,32 г, 8,1 ммоль) в tBuOH (4 мл) добавляли Вос₂O (1,95 г, 8,3 ммоль) и Et₃N (1,62 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния и остаток промывали с помощью водного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали с получением 1,4 г (76%) промежуточного соединения (F14).



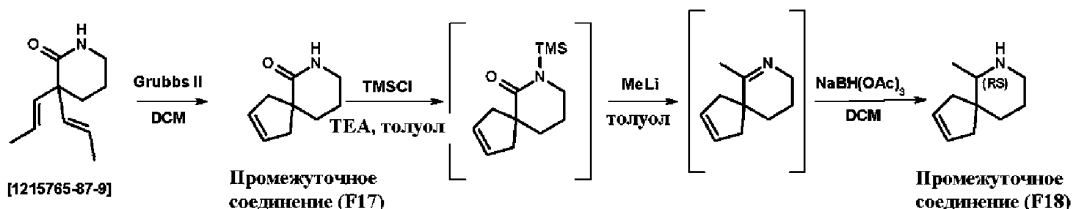
Промежуточное соединение (F15).

К раствору промежуточного соединения (F14) (1,4 г, 6,14 ммоль) в DCM (4 мл) при RT добавляли DAST (2,4 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20 ч. Добавляли 10% водный раствор K₂CO₃ (50 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1,4 г (86%) промежуточного соединения (F15).



Промежуточное соединение (F16).

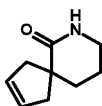
К раствору промежуточного соединения (F15) (1,4 г, 5,3 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане) (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния и остаток промывали с помощью простого эфира. Осадок фильтровали и высушивали с получением 0,6 г гидрохлоридного промежуточного соединения (F16).



Промежуточное соединение (F17).

Раствор 3,3-ди-2-пропен-1-ил-2-пиперидинона (9,0 г, 50,2 ммоль) в DCM (200 мл) дегазировали, добавляли Grubbs II (0,013 г, 0,015 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток и при 40°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 40-63 мкм, Fluka®, градиент подвижной фазы: пентан/Et₂O от 50/50 до 0/100) с получением серебристого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 10 мл дихлорметана и добавляли 5 г SilicaMetS DMT (Silicycle®, 40-63 мкм, поглотитель рутения), перемешивали при комнатной температуре в течение

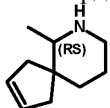
1 ч. Поглотитель отфильтровывали и фильтрат выпаривали с получением 6,52 г (86%) промежуточного соединения (F17) в виде белого твердого вещества.



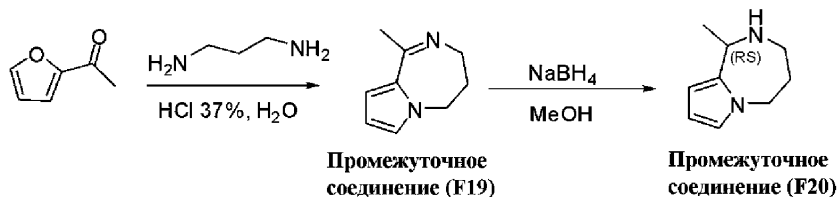
Промежуточное соединение (F17)

Промежуточное соединение (F18).

К смеси промежуточного соединения (F17) (2,0 г, 13,2 ммоль) и TEA (2,8 мл, 19,8 ммоль) в толуоле (25 мл) при rt по каплям добавляли TMSCl (1,7 мл, 13,4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Добавляли безводный диэтиловый эфир (20 мл) и пентан (20 мл) и твердое вещество фильтровали на миллипористом фильтре. Фильтрат частично выпаривали (пентан и Et₂O) с получением 15 мл TMS-аддукта в остаточном толуоле. Данный раствор по каплям добавляли в MeLi, 1,6M в Et₂O (9,6 мл, 14,8 ммоль), при -30°C. Полученную смесь перемешивали при -30°C в течение 20 мин и обеспечивали нагревание до комнатной температуры за 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 20 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью Et₂O (2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления диэтилового эфира и получения раствора имина в толуоле. Данный раствор разбавляли с помощью DCM (30 мл), затем порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (3,50 г, 16,5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при rt в течение 16 ч и гасили путем добавления 20 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM (2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, обрабатывали с помощью HCl, 4M в диоксане (4,6 мл, 18,5 ммоль) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, подвижная фаза: DCM/MeOH/водн. NH₃ 90/10/1) с получением 1,5 г (60%) промежуточного соединения (F18) в виде белого твердого вещества.



Промежуточное соединение (F18)

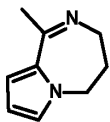


Промежуточное
соединение (F19)

Промежуточное
соединение (F20)

Промежуточное соединение (F19).

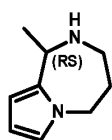
H₂O (2,00 мл), а затем 37% HCl (2,20 мл, 26,8 ммоль) осторожно по каплям добавляли к перемешанному 1,3-диаминопропану (6,17 г, 83,2 ммоль) при 0°C (ледяная баня) с последующим добавлением 2-фурилметилкетона (4,00 г, 36,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником (масляная баня, 120°C) в течение 15 мин, затем при rt в течение 45 мин. Добавляли K₂CO₃ (4 г) и воду (4 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью водн. раствора K₂CO₃ (10 мл, 30 вес.%), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной LC (нейтральный оксид алюминия (Тур 507С, Brockmann I, ~150 меш, Sigma-Aldrich® 19,997-4); подвижная фаза: DCM/MeOH от 100/0 до 98/2). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,70 г промежуточного соединения (F19) в виде коричневатого-желтого масла (32%).



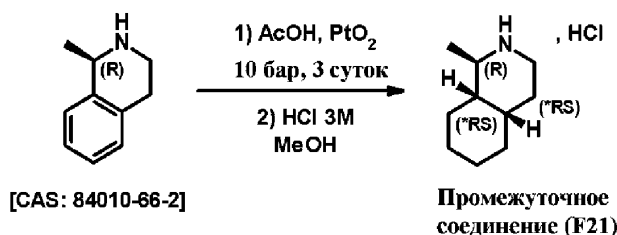
Промежуточное соединение (F19)

Промежуточное соединение (F20).

К раствору промежуточного соединения (F19) (1,70 г, 11,5 ммоль) в MeOH (11,5 мл) при 0°C (баня с ледяной водой) порциями в течение 10 мин добавляли NaBH₄ (0,564 г, 14,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,51 г (88%) промежуточного соединения (F20) в виде масла.

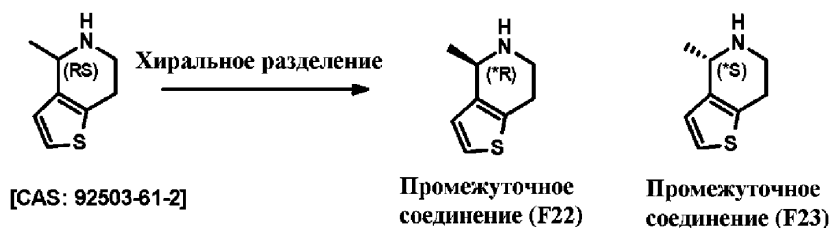


Промежуточное соединение (F20)



Промежуточное соединение (F21).

В реакторе Рагг® (1R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-метилизохинолин (2,00 г, 13,6 ммоль) растворяли в AcOH (32 мл). Добавляли PtO₂ (1,60 г, 7,06 ммоль) и реакционную смесь продували 3 три раза с помощью H₂. Реакционную смесь перемешивали при 10 бар в течение 3 суток. Катализатор отфильтровывали, остаток промывали с помощью AcOH и EtOAc и выпаривали до сухого состояния с получением 4,46 г неочищенного продукта в виде бесцветного масла. Данное масло растворяли в толуоле и дважды совместно выпаривали с получением 3,12 г промежуточного соединения, которое растворяли в MeOH (154 мл) и добавляли HCl, 3М в CPME (34 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали in vacuo с получением 3,90 г промежуточного соединения (F21) в виде бледно-желтого твердого вещества (колич.).



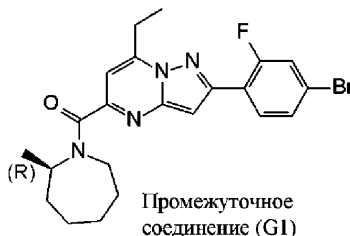
Промежуточные соединения (F22) и (F23).

4,5,6,7-Тетрагидро-4-метилтиено[3,2-с]пиридин очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Lux cellulose® 25 мкм 250×21,2 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% iPrOH (0,3% iPrNH₂)) с получением 2 фракций: 2 г промежуточного соединения (F22) в виде бесцветного масла (*R) и 2,1 г промежуточного соединения (F23) в виде бесцветного масла (*S).

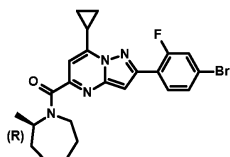
Промежуточное соединение (G).

Промежуточное соединение (G1).

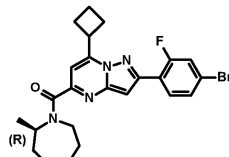
Смесь промежуточного соединения (E1) (2 г, 4,97 ммоль), (R)-2-метилазепана гидрохлорида (0,893 г, 5,97 ммоль), NATU (2,84 г, 7,46 ммоль) и DIEA (2,61 мл, 14,92 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали в течение ночи при RT. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали (вакуум, 60°C). Остаток (2,38 г, >100%) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (80 г, 15-40 мкм, элюент: от 80% гептана, 20% EtOAc до 70% гептана, 30% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,96 г (86%) промежуточного соединения (G1).



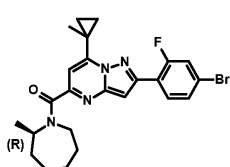
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



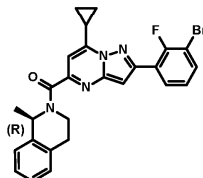
Промежуточное соединение (G66)



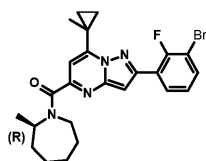
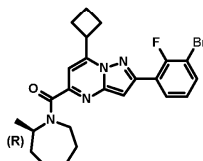
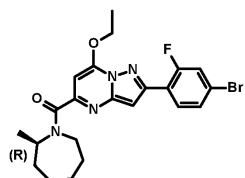
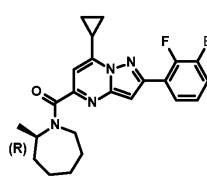
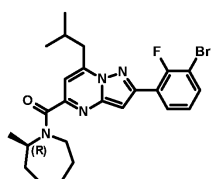
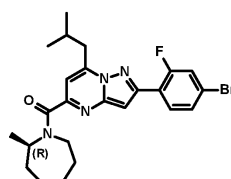
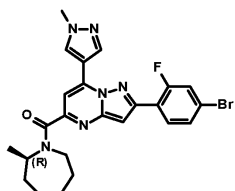
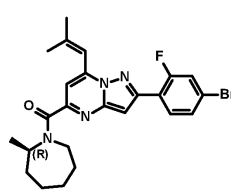
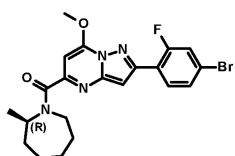
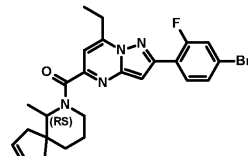
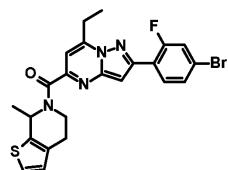
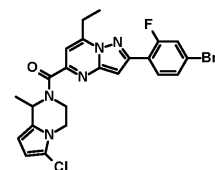
Промежуточное соединение (G88)

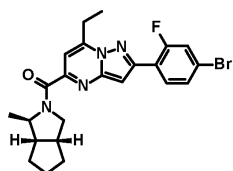
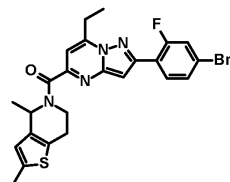
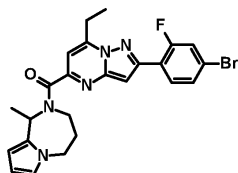
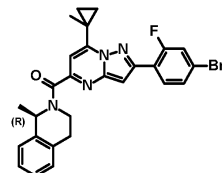
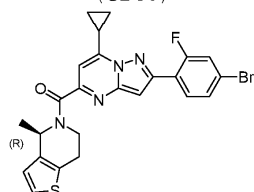
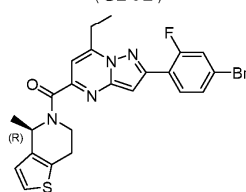
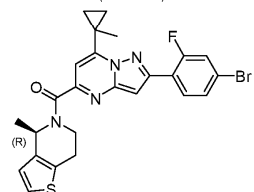
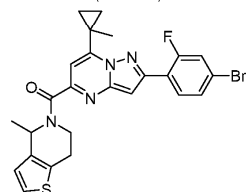
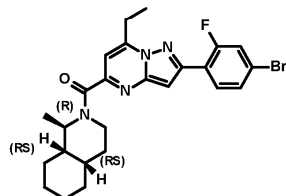
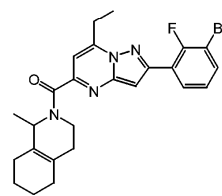


Промежуточное соединение (G92)



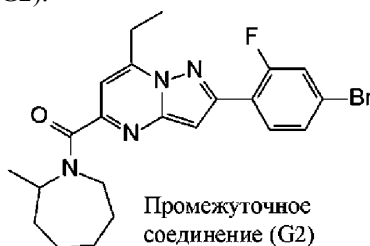
Промежуточное соединение (G93)

Промежуточное соединение
(G112)Промежуточное соединение
(G113)Промежуточное соединение
(G115)Промежуточное соединение
(G116)Промежуточное соединение
(G131)Промежуточное соединение
(G132)Промежуточное соединение
(G136)Промежуточное соединение
(G138)Промежуточное соединение
(G147)Промежуточное соединение
(G169)Промежуточное соединение
(G234)Промежуточное соединение
(G237)

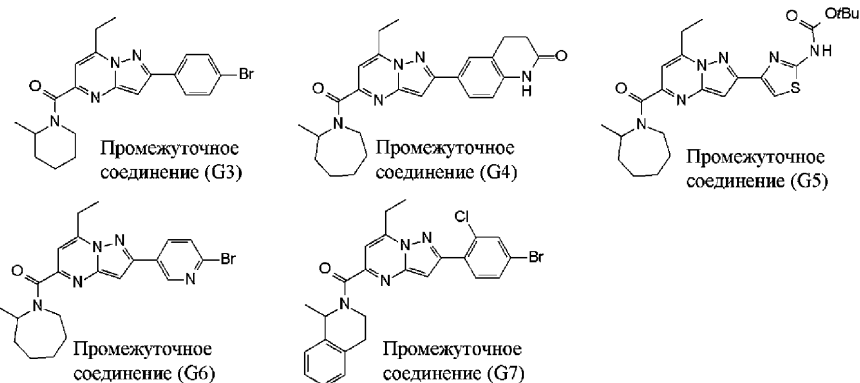
Промежуточное соединение
(G240)Промежуточное соединение
(G243)Промежуточное соединение
(G246)Промежуточное соединение
(G262)Промежуточное соединение
(G263)Промежуточное соединение
(G264)Промежуточное соединение
(G265)Промежуточное соединение
(G266)Промежуточное соединение
(G310)Промежуточное соединение
(G311)

Промежуточное соединение (G2).

Смесь промежуточного соединения (E1) (8,19 г, 22,5 ммоль), BOP (10,86 г, 25 ммоль), DIEA (7,10 г, 56 ммоль) и 2-метилазепана гидрохлорида (3,46 г, 23,1 ммоль) в сухом DMF (50 мл) перемешивали при RT в течение 6 ч. Растворитель выпаривали, затем остаток поглощали с помощью CHCl_3 и промывали водой. Органический слой отделяли и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (14/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из смеси гексан/ Et_2O (1/1) с получением 8,62 г (85%) промежуточного соединения (G2).

Промежуточное
соединение (G2)

Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

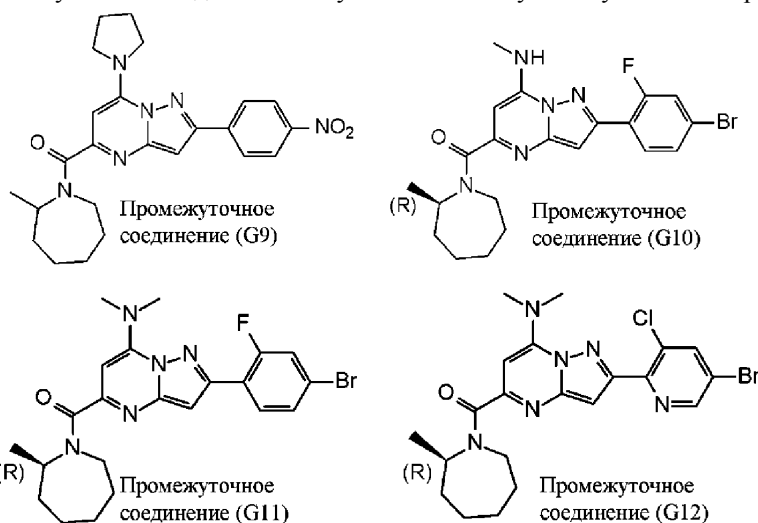


Промежуточное соединение (G8).

Смесь промежуточного соединения (E36) (0,90 г, 2,47 ммоль), ВОР (1,10 г, 2,7 ммоль), DIEA (0,797 г, 6,2 ммоль) и 2-метилазепана гидрохлорида (0,388 г, 2,5 ммоль) в сухом DMF (25 мл) перемешивали при RT в течение 6 ч. Растворитель выпаривали, затем остаток экстрагировали с помощью CHCl_3 и промывали водой. Органический слой отделяли и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из смеси гексан/ Et_2O (1/1) с получением 0,72 г (64%) промежуточного соединения (G8).

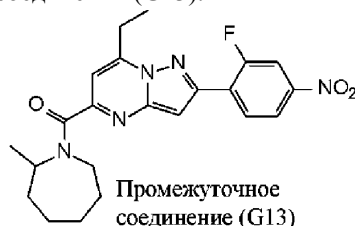


Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

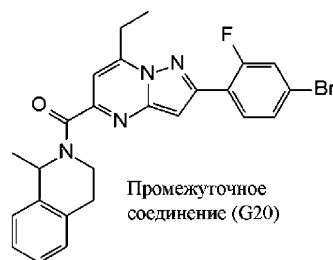
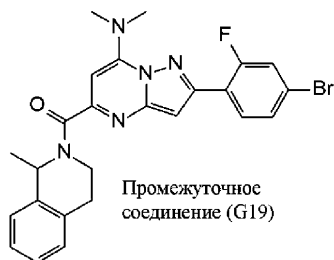
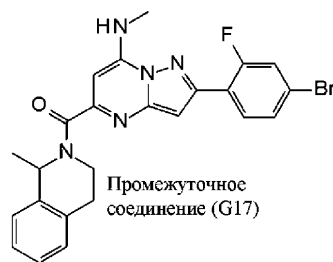
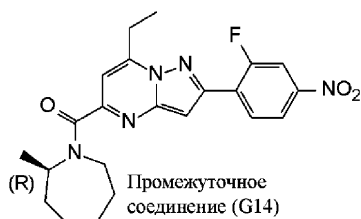


Промежуточное соединение (G13).

К смеси промежуточного соединения (E10) (1,3 ммоль), 2-метилазепана (1,4 ммоль) и DIEA (3,2 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TBUTU (1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Смесь выливали в воду, затем органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением промежуточного соединения (G13).

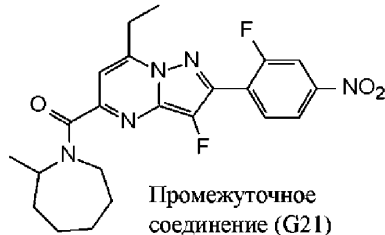


Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Промежуточное соединение (G21).

TBTU (0,18 г, 0,56 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (E33) (0,18 г, 0,5 ммоль), 2-метилазепана гидрохлорида (0,08 г, 0,56 ммоль) и DIEA (0,25 мл, 1,5 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли воду, затем органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,23 г (99%) промежуточного соединения (G21).



Промежуточное соединение (G22).

К смеси промежуточного соединения (E32) (0,49 г, 1,3 ммоль), 2-метилазепана гидрохлорида (0,21 г, 1,4 ммоль) и DIEA (0,5 мл, 3,2 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TBTU (0,45 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли воду, затем органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,54 г (80%) промежуточного соединения (G22).



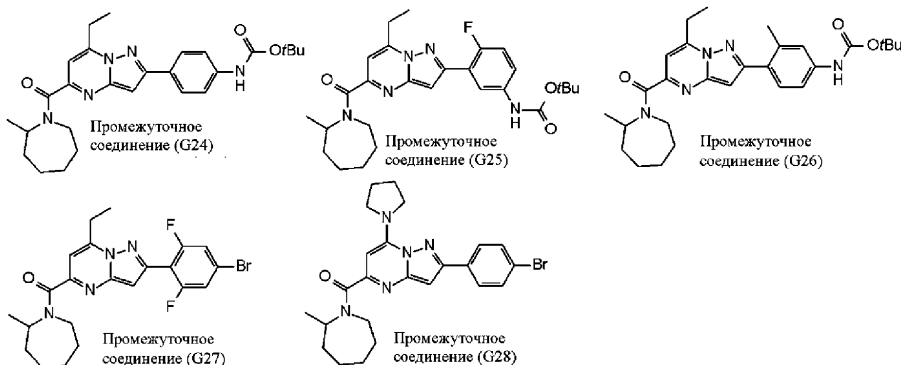
Промежуточное соединение (G23).

К смеси промежуточного соединения (E44) (0,46 г, 1,24 ммоль), 2-метилазепана гидрохлорида (140 мг, 1,24 ммоль), HOAt (0,243 г, 1,24 ммоль) и EDC (0,356 г, 1,86 ммоль) в DCM добавляли DIEA (0,48 г, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc (1/1)).

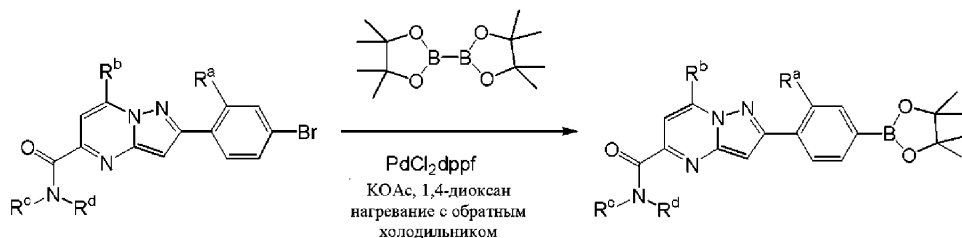
Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,4 г (88%) промежуточного соединения (G23).



Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Реакционная схема



Промежуточное соединение (G29).

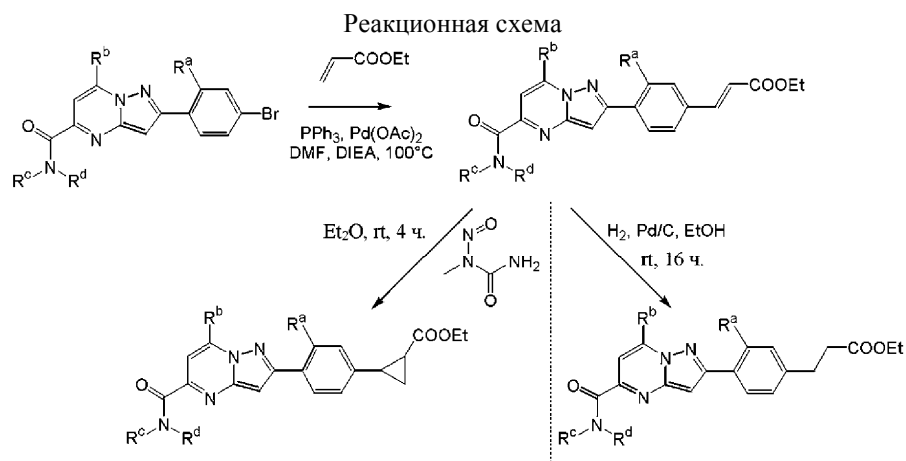
Смесь промежуточного соединения (G2) (6,60 г, 14,4 ммоль), KOAc (4,23 г, 43,2 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,12 г, 20,1 ммоль) и PdCl_2dppf (0,527 г, 7,2 ммоль) в сухом 1,4-диоксане нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® и фильтрат выпаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, CHCl_3). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали в гексане с получением 5,15 г (71%) промежуточного соединения (G29).



Промежуточное соединение (G30).

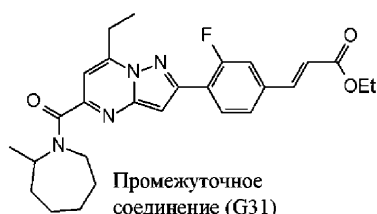
Смесь промежуточного соединения (G1) (8 г, 17,41 ммоль), Bispin (6,63 г, 26,12 ммоль) и KOAc (5,13 г, 52,25 ммоль) в Me-TNF (60 мл) продували потоком N_2 в течение 10 мин, затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ (1,42 г, 1,74 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 40 мин. Смесь выливали в воду и EtOAc, смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®, органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния. Очистку неочищенного продукта выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 120 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 7,5 г (85%) промежуточного соединения (G30). Продукт применяли как таковой для следующей стадии.



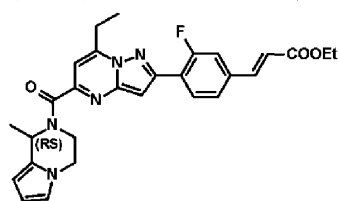
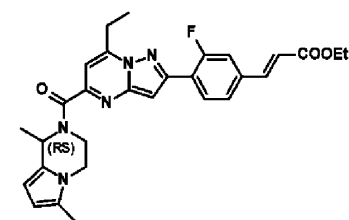
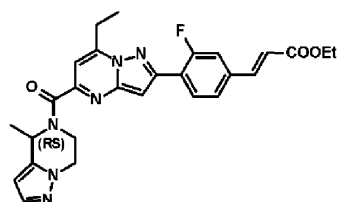
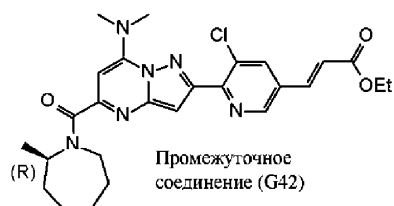
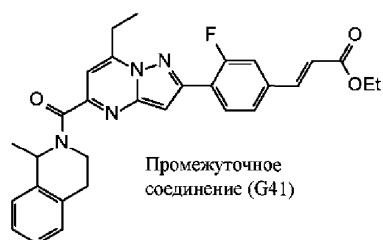
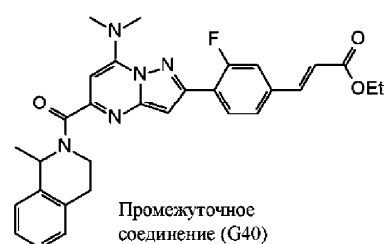
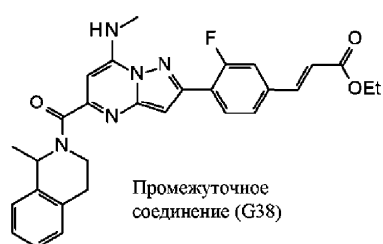
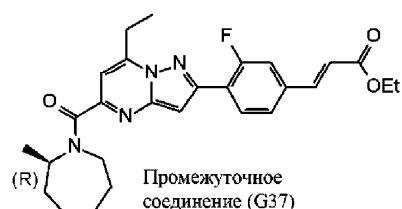
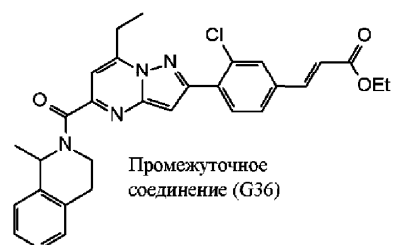
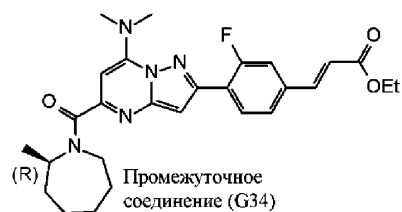


Промежуточное соединение (G31).

К смеси промежуточного соединения (G2) (300 мг, 0,65 ммоль), PPh3 (100 мг, 0,33 ммоль), Pd(OAc)2 (10 мг) и DIEA (0,4 мл, 6,5 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли этилакрилат (330 мг, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Затем раствор выливали в воду и добавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 170 мг (55%) промежуточного соединения (G31).

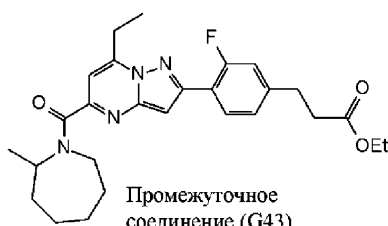


Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



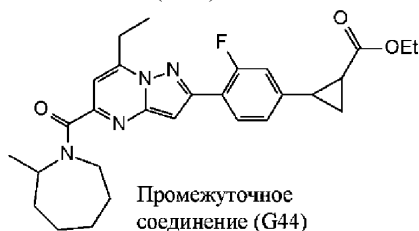
Промежуточное соединение (G43).

Промежуточное соединение (G31) (514 мг, 1,1 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли Pd/C (0,1 г). Смесь перемешивали в течение 16 ч при RT в атмосфере водорода (1 бар). Затем раствор фильтровали через подушку из Celite® для удаления катализатора и фильтрат выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,16 г (31%) промежуточного соединения (G43).

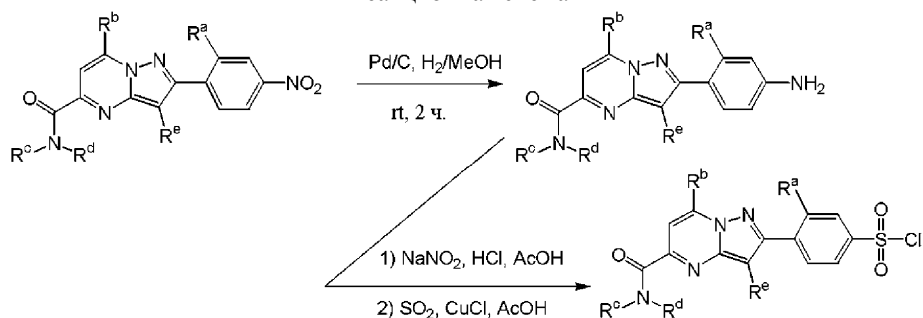


Промежуточное соединение (G44).

Раствор диазометана в Et₂O (полученный из 0,5 г N-нитрозометилмочевины) добавляли к раствору промежуточного соединения (G31) (0,11 г, 0,23 ммоль) в Et₂O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 4 ч. Смесь выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 80 мг промежуточного соединения (G44).



Реакционная схема



Промежуточное соединение (G45).

Промежуточное соединение (G13) (0,4 г, 0,9 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли Pd/C (0,1 г). Смесь перемешивали в течение 2 ч при RT в атмосфере водорода (1 бар). Затем раствор фильтровали через подушку из Celite® для удаления катализатора и фильтрат выпаривали с получением 0,35 г (99%) промежуточного соединения (G45).

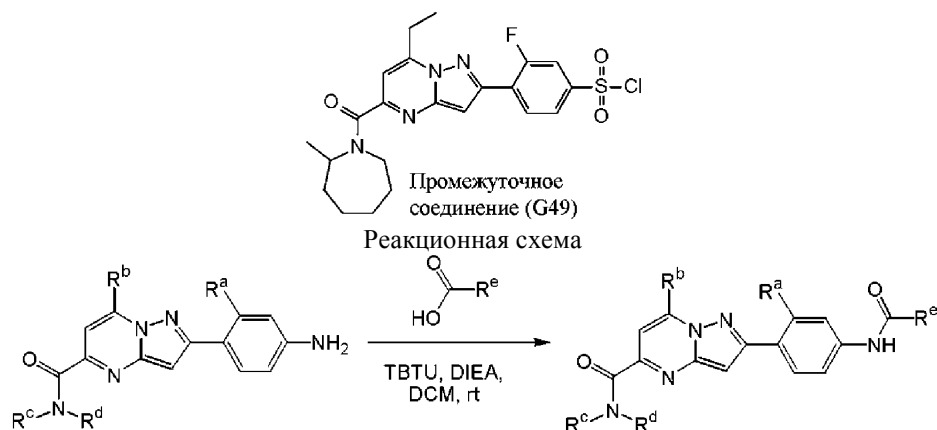


Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



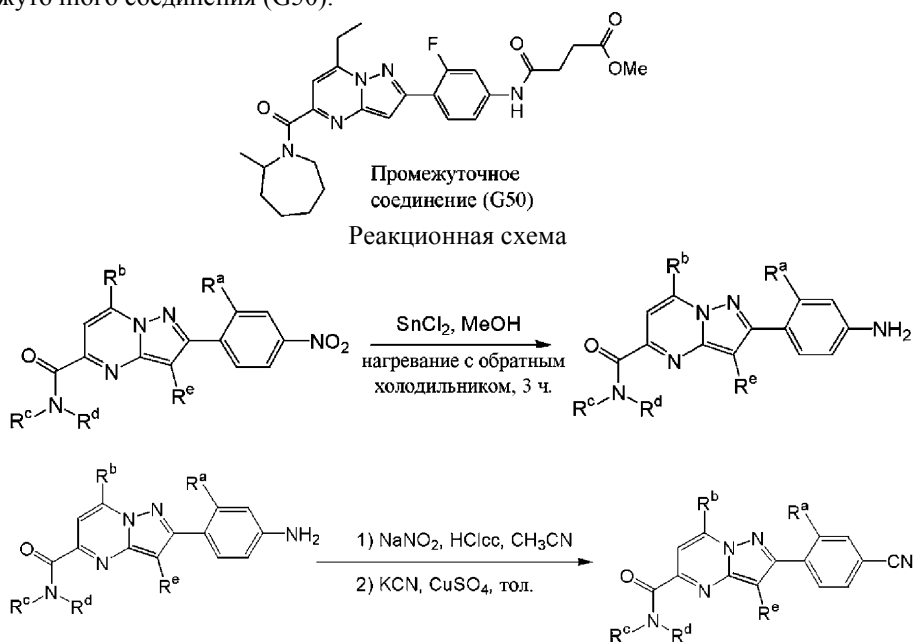
Промежуточное соединение (G49).

Промежуточное соединение (G45) (0,6 г, 1,52 ммоль) растворяли в смеси концентрированной HCl (0,77 мл) и AcOH (0,39 мл). Раствор охлаждали до 0°C и при перемешивании по каплям добавляли раствор нитрита натрия (0,13 г, 1,9 ммоль) в воде (2 мл). Через 30 мин реакционную смесь по каплям добавляли к суспензии CuCl (77 мг, 0,77 ммоль) в насыщенном растворе SO₂ в AcOH (0,43 мл) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 10°C, а затем выливали в воду. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃, затем солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 0,25 г промежуточного соединения (G49).



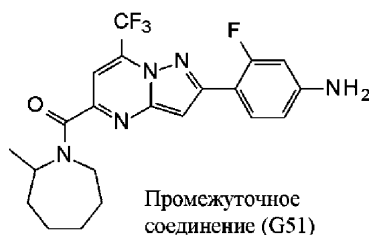
Промежуточное соединение (G50).

К смеси промежуточного соединения (G45) (0,5 г, 1,26 ммоль), сложного 1-метилового эфира бутандиовой кислоты (0,19 г, 1,39 ммоль) и DIEA (0,3 мл, 1,9 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TBUTU (0,45 г, 1,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 500 мг (78%) промежуточного соединения (G50).



Промежуточное соединение (G51).

Промежуточное соединение (G23) (0,35 г, 0,75 ммоль) и $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3 экв.) в MeOH в присутствии 1 капли концентрированной HCl нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 0,3 г промежуточного соединения (G51).



Промежуточное соединение (G52).

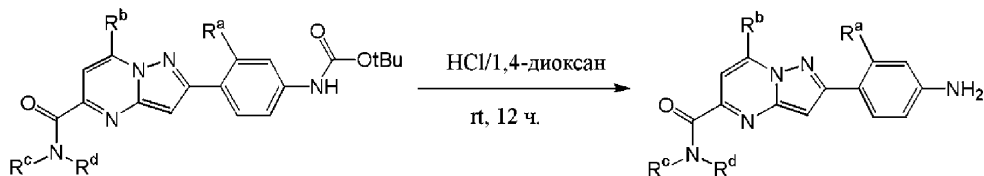
К раствору промежуточного соединения (G22) (0,47 г, 1,0 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (710 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали и выпаривали. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь экс-

трагировали. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 0,5 г (99%) промежуточного соединения (G52).



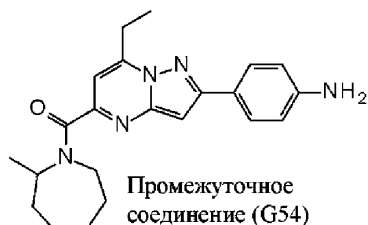
Промежуточное соединение (G53).

К суспензии промежуточного соединения (G51) (0,3 г, 0,80 моль) и концентрированной HCl (1 мл) в воде (1 мл) и CH₃CN (17 мл) при 0°C по каплям добавляли нитрит натрия (55 мг, 0,80 моль) в воде (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до растворения твердого вещества. Затем добавляли водный раствор Na₂CO₃ до pH 6-7. К раствору KCN (0,3 г, 4,6 моль) в воде (3 мл) при 0°C. Одновременно по каплям добавляли раствор CuSO₄·5H₂O (0,3 г, 1,2 моль) в воде (3 мл). Затем добавляли толуол (12 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. В течение 15 мин к данной смеси цианида меди при 60°C по каплям добавляли раствор соли диазония. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч, обеспечивали охлаждение до RT, разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc (5/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,05 г (14%) промежуточного соединения (G53).

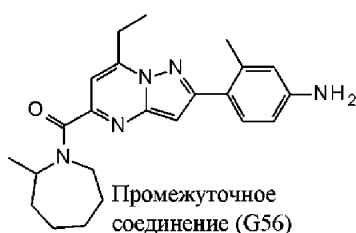
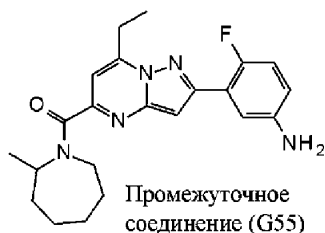


Промежуточное соединение (G54).

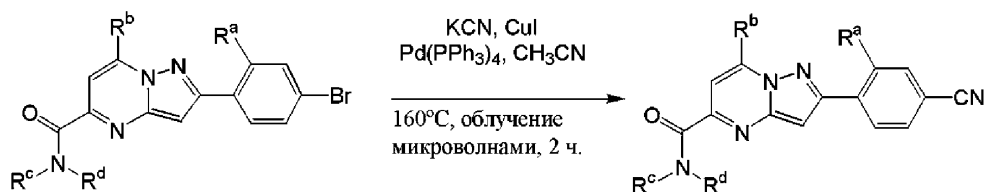
К перемешанному раствору промежуточного соединения (G24) (1,0 г, 2,0 моль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl (3н. в 1,4-диоксане) (1,0 мл, 3,0 моль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и остаток поглощали с помощью DCM и насыщенного водного раствора Na₂CO₃ (pH 7). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,8 г промежуточного соединения (G54).



Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Реакционная схема



Промежуточное соединение (G57).

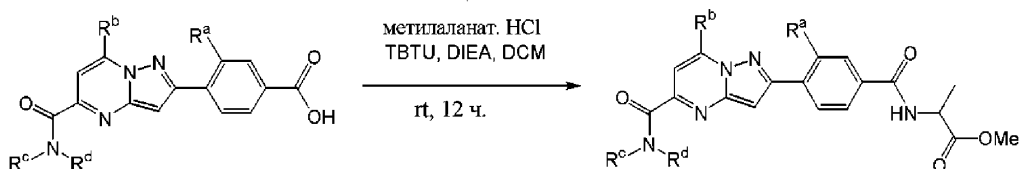
К перемешанному раствору промежуточного соединения (G27) (160 мг, 0,33 ммоль), KCN (87 мг, 1,34 ммоль) и CuI (5 мг) в безводном CH_3CN (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (77 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $160^\circ C$ в течение 2 ч с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 120 мг (86%) промежуточного соединения (G57).



Следующее промежуточное соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



Реакционная схема



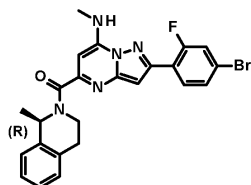
Промежуточное соединение (G59).

К раствору соединения (K1) (0,15 г, 0,33 ммоль), метилаланата гидрохлорида (55 мг, 0,39 ммоль) и $DIEA$ (0,13 г, 0,1 ммоль) в DCM добавляли $TBVTU$ (110 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM . Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc (10/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 100 мг (32%) промежуточного соединения (G59).



Промежуточное соединение (G60).

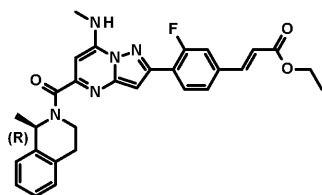
Смесь промежуточного соединения (E36) (0,75 г, 1,86 ммоль), (R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-метилизохинолина (0,33 г, 2,23 ммоль), $HATU$ (1,06 г, 2,79 ммоль) и $DIEA$ (0,9 мл, 5,58 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали в течение ночи при RT . Смесь выливали в воду, экстрагировали дважды с помощью $EtOAc$. Органические слои промывали водой, затем солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/ $AcOEt$ 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 455 мг (49%) промежуточного соединения (G60).



Промежуточное соединение (G60)

Промежуточное соединение (G61).

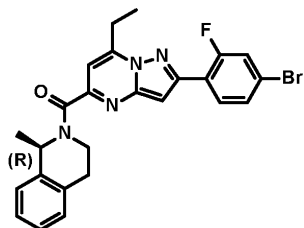
Смесь промежуточного соединения (G60) (0,45 г, 0,91 ммоль), этилакрилата (0,6 мл, 0,59 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,091 ммоль) и три-*о*-толилфосфина (55 мг, 0,18 ммоль) в Et_3N (0,77 мл, 5,46 ммоль) и CH_3CN (11 мл) нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 25 мин. Добавляли воду и DCM и продукт отделяли на гидрофобной фритте, растворитель выпаривали до сухого состояния. Очистку выполняли с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH: 99/1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенное соединение кристаллизовали из Et_2O , фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 350 мг (75%) промежуточного соединения (G61).



Промежуточное соединение (G61)

Промежуточное соединение (G62).

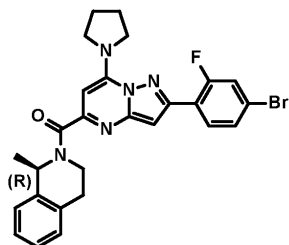
К смеси промежуточного соединения (E1) (1,88 г, 4,67 ммоль), (R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-метилизохинолина (0,82 г, 5,6 ммоль) и DIEA (2,45 мл, 14 ммоль) в DMF (20 мл) при RT порциями добавляли HATU (2,66 г, 7,01 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали (вакуум, 50°C) с получением 2,15 г (93%) промежуточного соединения (G62).



Промежуточное соединение (G62)

Промежуточное соединение (G63).

К смеси (густой) промежуточного соединения (E45) (1,8 г, 4,06 ммоль), (R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-метилизохинолина (0,72 г, 4,87 ммоль) и DIEA (2,12 мл, 0,74 г/мл, 12,18 ммоль) в DMF (20 мл) при RT порциями добавляли HATU (2,32 г, 6,09 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ночи. Смесь медленно по каплям выливали в воду при перемешивании (20 мин), осадок отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в DCM, промывали с помощью 1н. HCl и воды, высушивали (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния. Очистку остатка выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Grace Resolve® 40 г, 15-40 мкм, DCM/MeOH 97/3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1,37 г промежуточного соединения (G63).

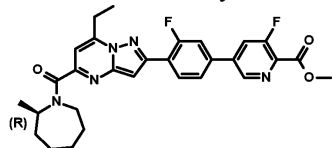


Промежуточное соединение (G63)

Промежуточное соединение (G64).

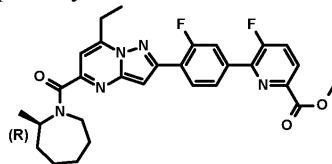
Раствор промежуточного соединения (G30) (0,32 г, 0,63 ммоль) и метил-5-бром-3-фторпиридина CAS[1211538-72-5] (222 мг, 0,9 ммоль) в растворе 2М K_2CO_3 (0,63 мл, 1,264 ммоль) и Me-THF (4 мл) дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (52 мг, 0,06 ммоль) добавляли и полученную смесь нагревали при 100°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Смесь выливали в воду и EtOAc , смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®, органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с по-

мощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc 60/40). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 180 мг (53%) промежуточного соединения (G64).

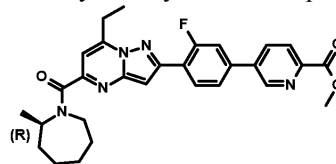


Промежуточное соединение (G64)

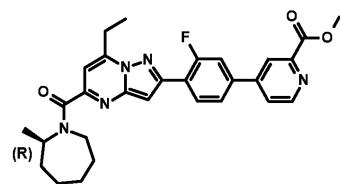
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



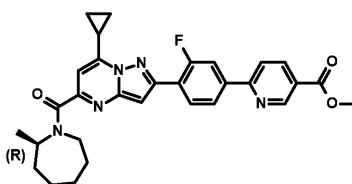
Промежуточное соединение (G65)



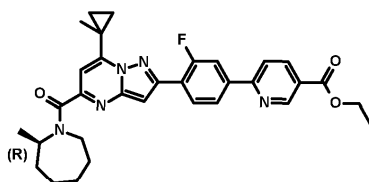
Промежуточное соединение (G74)



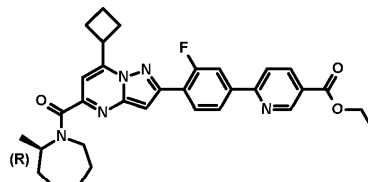
Промежуточное соединение (G75)



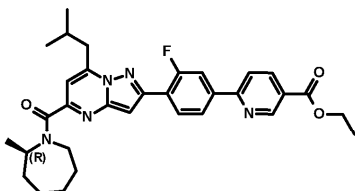
Промежуточное соединение (G68)



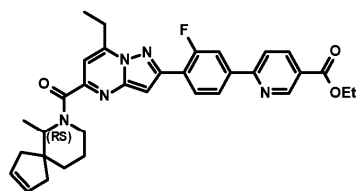
Промежуточное соединение (G96)



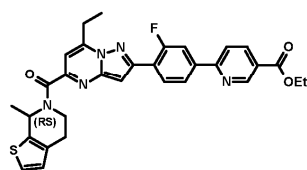
Промежуточное соединение (G97)



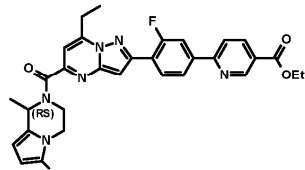
Промежуточное соединение (G135)



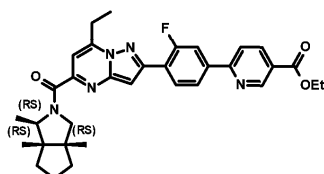
Промежуточное соединение (G172)



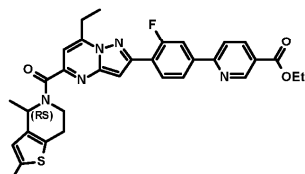
Промежуточное соединение (G236)



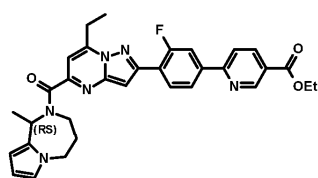
Промежуточное соединение (G239)



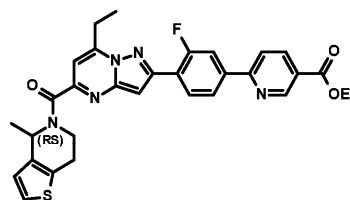
Промежуточное соединение (G242)



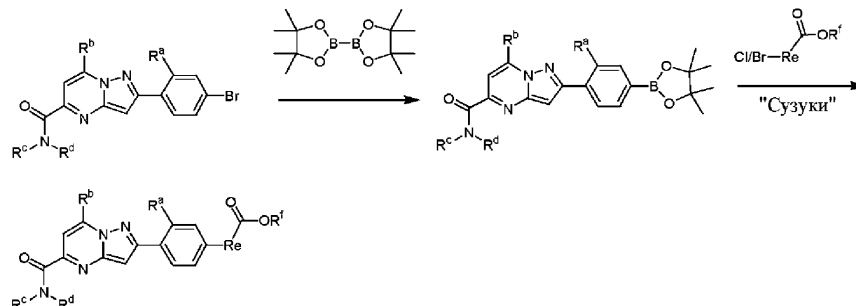
Промежуточное соединение (G245)



Промежуточное соединение (G248)

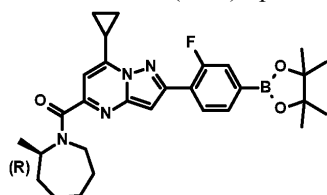
Промежуточное соединение
(G249)

Реакционная схема



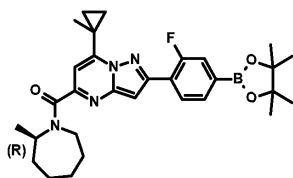
Промежуточное соединение (G67).

Смесь промежуточного соединения (G66) (0,73 г, 1,55 ммоль), бис(пинаколата)дибора (0,59 г, 2,32 ммоль) и KOAc (0,45 г, 4,6 ммоль) в Me-THF (10 мл) продували потоком N₂ в течение 10 мин, затем добавляли PdCl₂(dppf)DCM (0,13 г, 0,16 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Смесь выливали в воду и DCM, органический слой отделяли (на гидрофобной фритте) и выпаривали до сухого состояния. Очистку выполняли с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc 60/40). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 620 мг (77%) промежуточного соединения (G67).

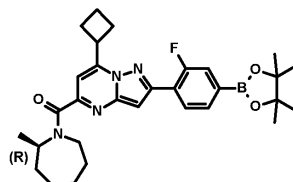


Промежуточное соединение (G67)

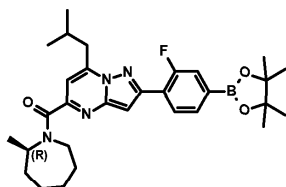
Следующие промежуточные соединения получали согласно процедуре, описанной для промежуточного соединения (G67).



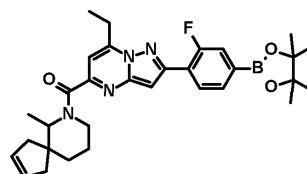
Промежуточное соединение (G94)



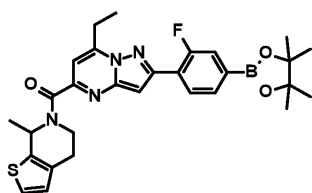
Промежуточное соединение (G95)



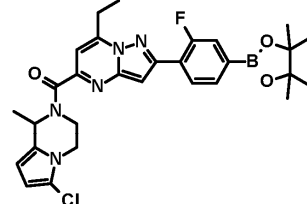
Промежуточное соединение (G134)



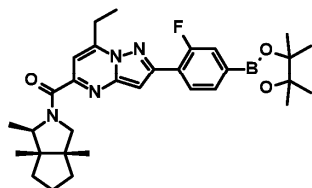
Промежуточное соединение (G174)



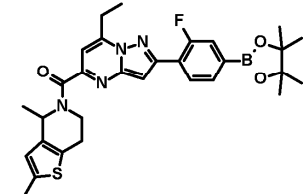
Промежуточное соединение (G235)



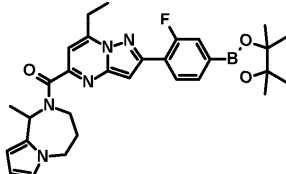
Промежуточное соединение (G238)



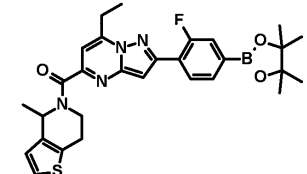
Промежуточное соединение (G241)



Промежуточное соединение (G244)



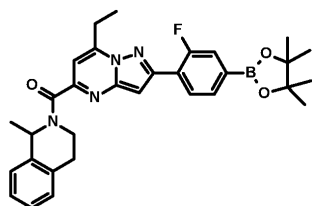
Промежуточное соединение (G247)



Промежуточное соединение (G250)

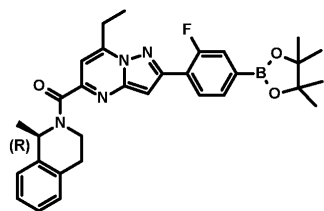
Промежуточное соединение (G69).

Смесь промежуточного соединения (G20) (1 г, 2 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,77 г, 3,04 ммоль) и KOAc (0,60 г, 6,08 ммоль) в DME (10 мл) продували потоком N₂ в течение 10 мин, затем добавляли PdCl₂(dppf)DCM (0,166 г, 0,2 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C с использованием однофазного микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Смесь выливали в воду и DCM, органический слой отделяли (на гидрофобной фритте) и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из EtOH, отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали (вакуум, 60°C) с получением 1,08 г (99%) промежуточного соединения (G69).



Промежуточное соединение (G69)

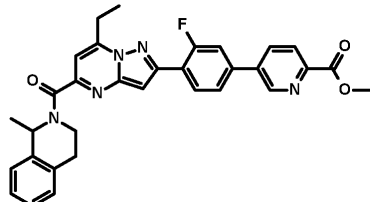
Следующее промежуточное соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



Промежуточное соединение (G70)

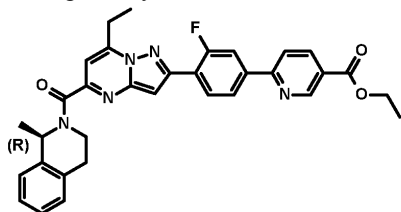
Промежуточное соединение (G71).

Раствор промежуточного соединения (G69) (0,2 г, 0,37 ммоль) и сложного метилового эфира 5-бром-2-пиридинкарбоновой кислоты CAS [29682-15-3] (0,12 г, 0,55 ммоль) в водн. растворе K_2CO_3 (0,56 мл, 2М, 1,11 ммоль) и DME (2 мл) дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Добавляли $PdCl_2(dppf)DCM$ (0,030 г, 0,037 ммоль) и смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Смесь выливали в воду и DCM/MeOH (9/1), органический слой отделяли (на гидрофобной фритте) и выпаривали до сухого состояния. Очистку остатка выполняли с помощью флэш-хроматографии (силикагель, от гептан/EtOAc 80/20 до гептан/EtOAc 60/40). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,085 г (42%) промежуточного соединения (G71).



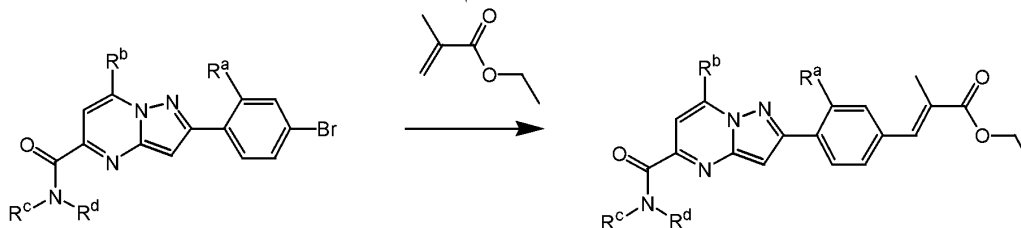
Промежуточное соединение (G71)

Следующее промежуточное соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



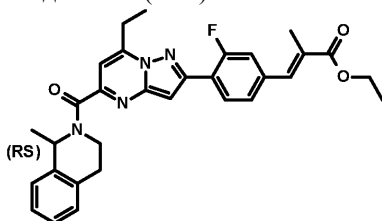
Промежуточное соединение (G72)

Реакционная схема



Промежуточное соединение (G73).

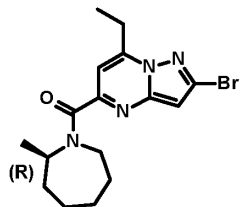
Раствор промежуточного соединения (G20) (0,35 г, 0,71 ммоль) и тетрабутиламмония бромида (0,023 г, 0,071 ммоль) в DMA (3,5 мл) продували с помощью N_2 в течение 10 мин, затем добавляли N-циклогексил-N-метилциклогексанамина (0,226 мл, 1,06 ммоль), сложный метиловый эфир 2-метил-2-пропеновой кислоты (0,429 мл, 3,55 ммоль) и дихлорбис[трис(о-толил)фосфин]палладий CAS [40691-33-6] (0,028 г, 0,036 ммоль). Смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния (0,74 г). Очистку остатка выполняли с помощью колоночной хроматографии (силикагель, от гептан/EtOAc 80/20 до гептан/EtOAc 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением смеси 2 изомеров. Очистку данного остатка выполняли путем ахиральной SFC (неподвижная фаза: Lux cellulose® 45 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 60% CO_2 , 40% EtOH) с получением 0,19 г (51%) промежуточного соединения (G73).



Промежуточное соединение (G73)

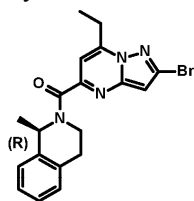
Промежуточное соединение (G76).

Смесь промежуточного соединения (E47) (18,7 г, 60,7 ммоль), 1Н-азепингексагидро-2-метилгидрохлорида (2R) CAS [331994-00-4] (10,0 г; 66,8 ммоль), НАТУ (30,0 г; 78,9 ммоль) и DIEA (32 мл; 186 ммоль) в DMF (350 мл) перемешивали при RT в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли в AcOEt, промывали с помощью водного насыщенного раствора NaHCO₃ (дважды), солевого раствора (3 раза), высушивали над MgSO₄ и выпаривали in vacuo с получением коричневатого масла. Коричневатое масло очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 90/10 до 50/50). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 21,9 г (99%) промежуточного соединения (G76) в виде желтой смолы.

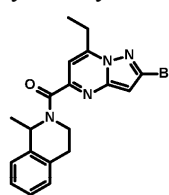


Промежуточное соединение (G76)

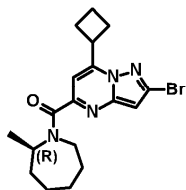
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



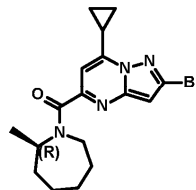
Промежуточное соединение (G83)



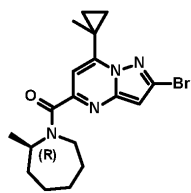
Промежуточное соединение (G86)



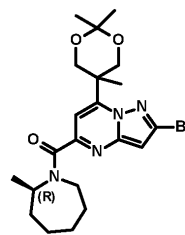
Промежуточное соединение
(G120)



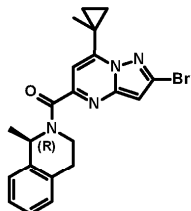
Промежуточное соединение (G121)



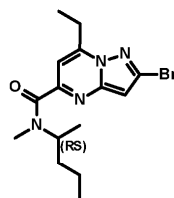
Промежуточное соединение
(G158)



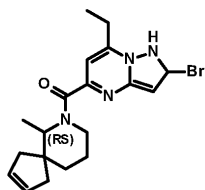
Промежуточное соединение (G161)



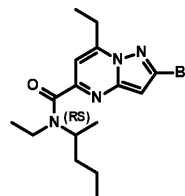
Промежуточное соединение
(G176)



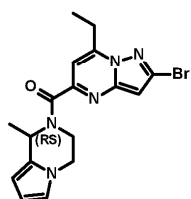
Промежуточное соединение (G198)



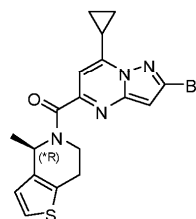
Промежуточное соединение
(G203)



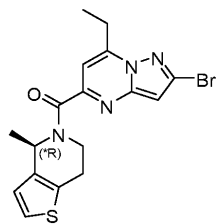
Промежуточное соединение (G215)



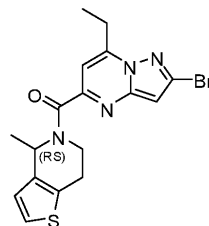
Промежуточное соединение
(G252)



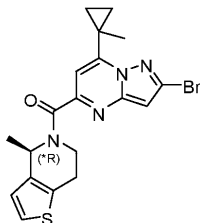
Промежуточное соединение (G257)



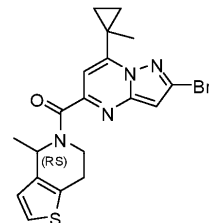
Промежуточное соединение
(G258)



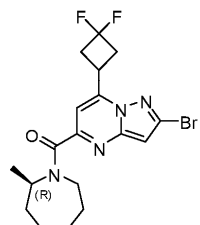
Промежуточное соединение (G259)



Промежуточное соединение
(G260)



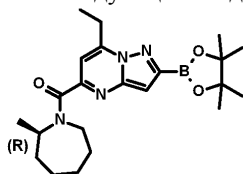
Промежуточное соединение (G261)



Промежуточное соединение
(G301)

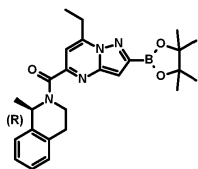
Промежуточное соединение (G77).

В атмосфере N_2 в сосуде Шленка бис(пинаколато)дибор (4,12 г; 16,2 ммоль) и KOAc (2,66 г; 27,0 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G76) (4,94 г; 13,5 ммоль) в 1,4-диоксане (56 мл). Раствор продували азотом и загружали $PdCl_2(dppf)$ (1,11 г, 1,35 ммоль). Полученный раствор снова продували с помощью N_2 и перемешивали при $100^\circ C$ в течение 4 ч, затем охлаждали. Добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором (дважды), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 8,14 г (колич.) промежуточного соединения (G77) в виде коричневого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

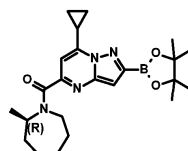


Промежуточное соединение (G77)

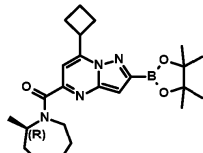
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



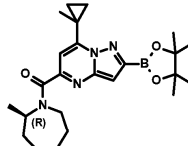
Промежуточное соединение (G84)



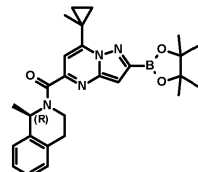
Промежуточное соединение (G122)



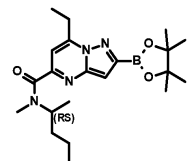
Промежуточное соединение (G123)



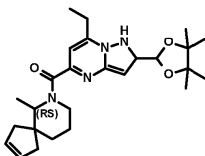
Промежуточное соединение (G159)



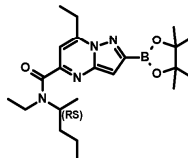
Промежуточное соединение (G175)



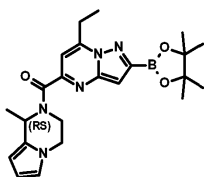
Промежуточное соединение (199)



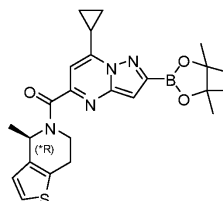
Промежуточное соединение (G202)



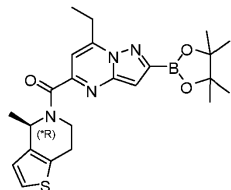
Промежуточное соединение (G216)



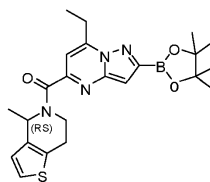
Промежуточное соединение (G253)



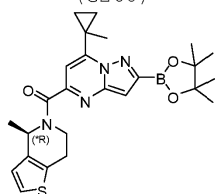
Промежуточное соединение (G267)



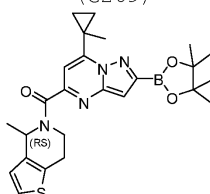
Промежуточное соединение (G268)



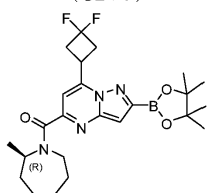
Промежуточное соединение (G269)



Промежуточное соединение (G270)

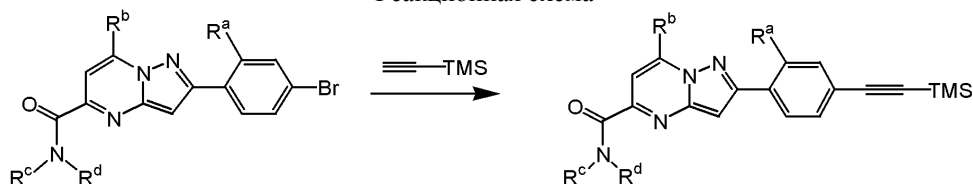


Промежуточное соединение (G271)



Промежуточное соединение (G302)

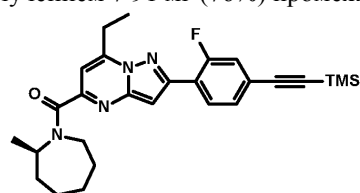
Реакционная схема



Промежуточное соединение (G78).

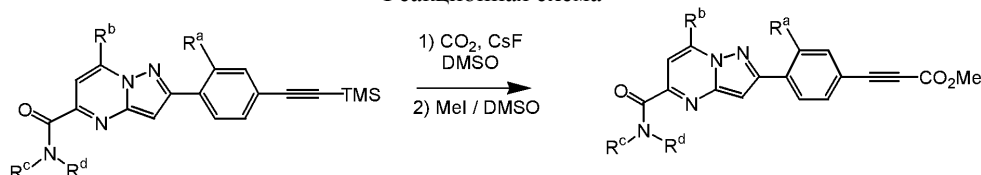
В сосуде Шленка к дегазированной смеси промежуточного соединения (G1) (1,0 г; 2,2 ммоль), CuI (41 мг; 0,22 ммоль) и Et₃N (1,2 мл; 8,8 ммоль) в Me-THF (20 мл) добавляли триметилсилацетилен CAS [1066-54-2] (1,2 мл; 8,7 ммоль), затем PdCl₂(PPh₃)₂ (76 мг; 0,11 ммоль) при RT.

Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали. Смесь фильтровали через Celite®. К фильтрату добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 100/0 до 40/60). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 791 мг (76%) промежуточного соединения (G78).



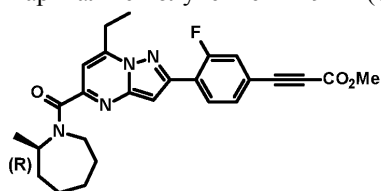
Промежуточное соединение (G78)

Реакционная схема



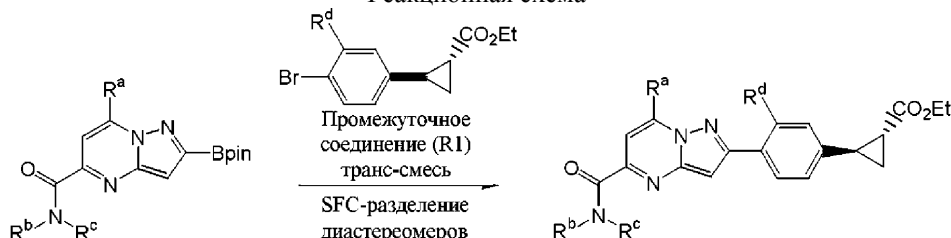
Промежуточное соединение (G79).

CO₂ барботировали в смесь фторида цезия (472 мг; 3,11 ммоль) в DMSO (20 мл) в течение 5 мин, затем добавляли промежуточное соединение (G78) (741 мг; 1,55 ммоль) в DMSO (20 мл). Барботирование CO₂ продолжали в течение 2 ч. Барботирование CO₂ прекращали, затем добавляли метилиодид (145 мкл; 2,33 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 4 ч. Смесь выливали в воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 100/0 до 60/40). Соответствующие фракции собирали и выпаривали с получением 449 мг (62%) промежуточного соединения (G79).



Промежуточное соединение (G79)

Реакционная схема

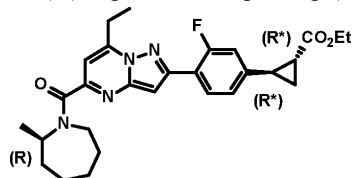


Промежуточное соединение (G80).

В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G77) (490 мг; 0,81 ммоль; 68%), промежуточного соединения (R1) (232 мг; 0,808 ммоль) и K₃PO₄ (515 мг; 2,42 ммоль) в диоксане (9,1 мл) и H₂O (1,4 мл) продували с помощью N₂. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (53 мг; 81 мкмоль), смесь снова продували с помощью N₂ и нагревали при 80°C с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Смесь выливали в DCM, промывали водой (дважды), солевым раствором, высушивали над MgSO₄, филь-

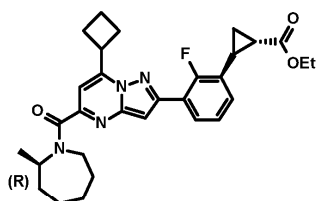
тровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 100/0 до 60/40). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,21 г смеси 2 диастереомеров.

Смесь 2 диастереомеров очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OJ-H 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали с получением 79 мг промежуточного соединения (G80) (R*,R*) (первого диастереомера) и 87 мг промежуточного соединения (G80') (S*,S*) (второго диастереомера).

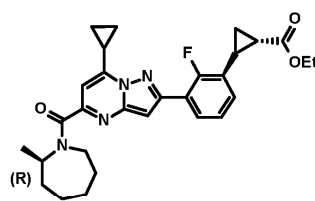


Промежуточное соединение (G80)

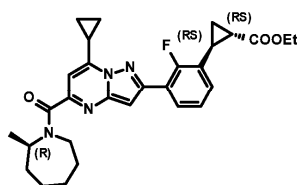
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



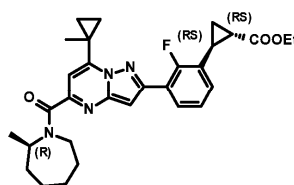
Промежуточное соединение
(G128)



Промежуточное соединение
(G130)



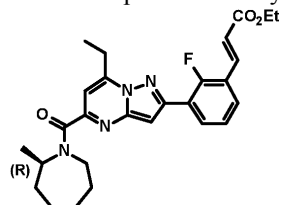
Промежуточное соединение
(G171)



Промежуточное соединение
(G194)

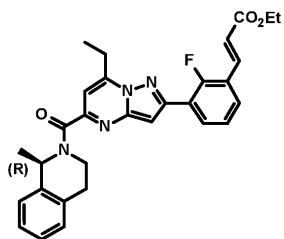
Промежуточное соединение (G81).

В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G77) (444 мг; 1,08 ммоль), этил-(E)-3-(3-бром-2-фторфенил)проп-2-еноата (245 мг; 0,897 ммоль) и K₃PO₄ (571 мг; 2,69 ммоль) в 1,4-диоксане (8,9 мл) и H₂O (1,3 мл) продували с помощью N₂. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (58 мг; 90 мкмоль), смесь снова продували с помощью N₂ и нагревали при 80°C с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Смесь выливали в DCM, промывали водой (дважды), солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc от 100/0 до 95/5). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 223 мг (52%) промежуточного соединения (G81).

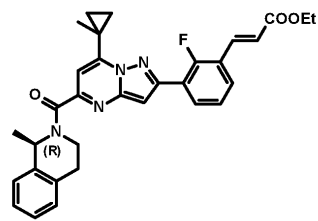


Промежуточное соединение (G81)

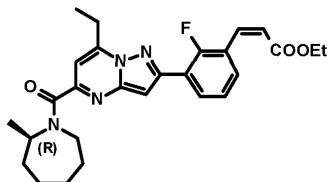
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



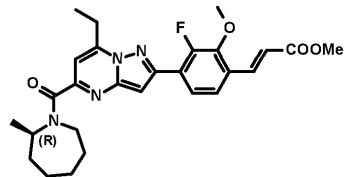
Промежуточное соединение (G85)



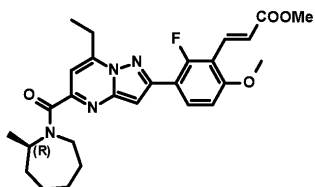
Промежуточное соединение (G151)



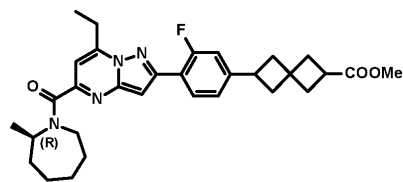
Промежуточное соединение (G154)



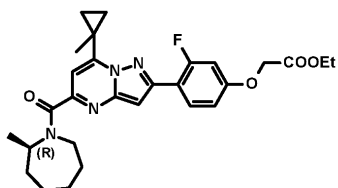
Промежуточное соединение (G157)



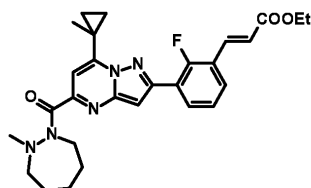
Промежуточное соединение (G165)



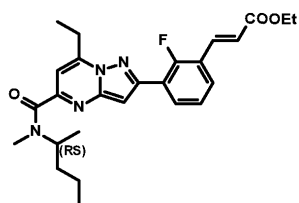
Промежуточное соединение (G166)



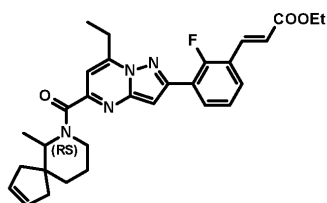
Промежуточное соединение (G167)



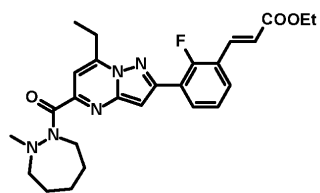
Промежуточное соединение (G188)



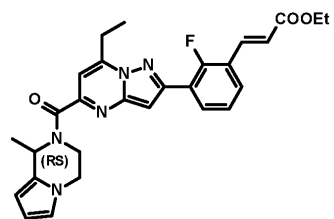
Промежуточное соединение (G200)



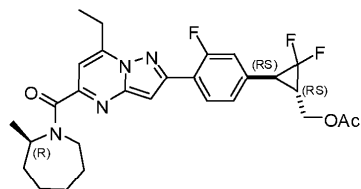
Промежуточное соединение (G201)



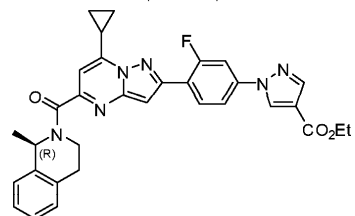
Промежуточное соединение
(G210)



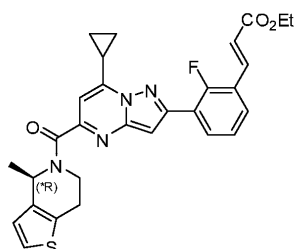
Промежуточное соединение
(G255)



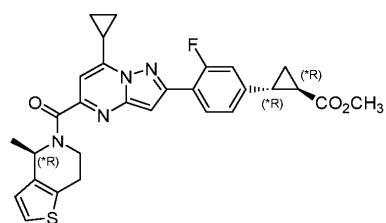
Промежуточное соединение
(G274)



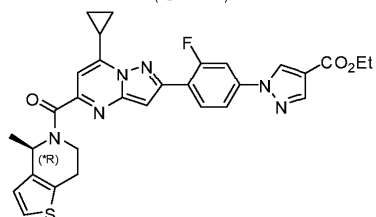
Промежуточное соединение
(G275)



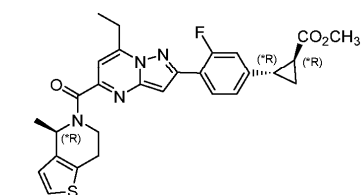
Промежуточное соединение
(G276)



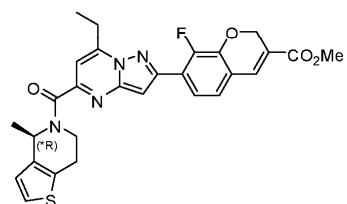
Промежуточное соединение
(G277)



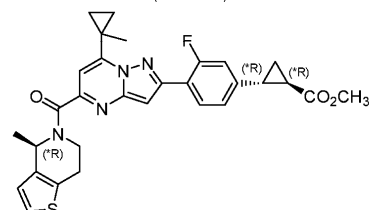
Промежуточное соединение
(G278)



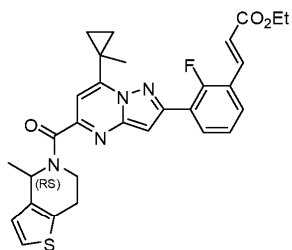
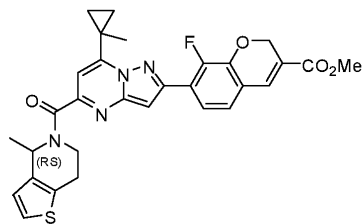
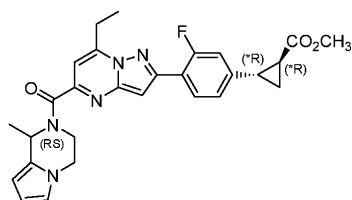
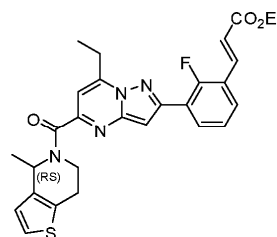
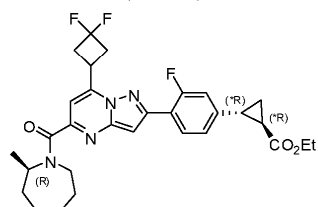
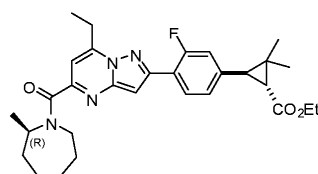
Промежуточное соединение
(G279)



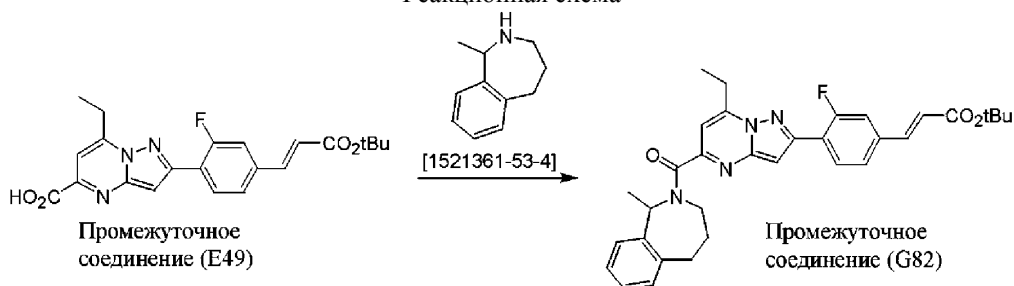
Промежуточное соединение
(G280)



Промежуточное соединение
(G281)

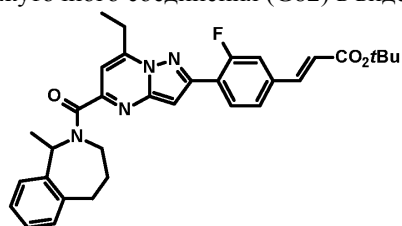
Промежуточное соединение
(G282)Промежуточное соединение
(G283)Промежуточное соединение
(G284)Промежуточное соединение
(G285)Промежуточное соединение
(G304)Промежуточное соединение
(G305)

Реакционная схема

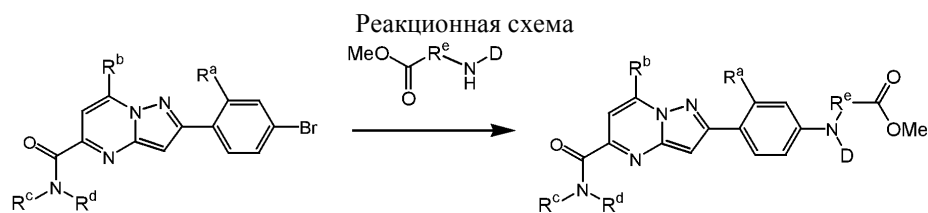


Промежуточное соединение (G82).

К смеси промежуточного соединения E49 (0,300 г; 0,719 ммоль) и 2,3,4,5-тетрагидро-1-метил-1H-2-бензазепина CAS [1521361-53-4] (0,139 г, 0,863 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIEA (0,250 мл; 1,44 ммоль), затем HATU (0,328 г; 0,863 ммоль) и полученную смесь перемешивали при RT в течение 15 ч, затем по каплям добавляли к перемешанной воде (20 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией на стеклянной фритте, затем помещали в DCM (50 мл), промывали с помощью 1M HCl (2×10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное коричневато-серое твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель: DCM/EtOAc от 100/0 до 99/1-98/2). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 250 мг (63%) промежуточного соединения (G82) в виде желтоватого твердого вещества.

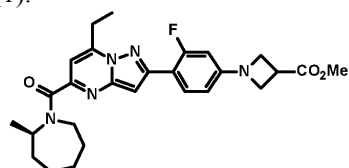


Промежуточное соединение (G82)



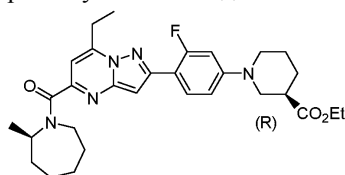
Промежуточное соединение (G89).

К дегазированной смеси промежуточного соединения (G1) (473 мг, 1,03 ммоль), метилазетидин-3-карбоксилата гидрохлорида (188 мг, 1,24 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,0 г, 3,1 ммоль) в 1,4-диоксане (19 мл) последовательно добавляли X-Phos (44 мг; 93 мкмоль), затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38 мг; 41 мкмоль) при RT. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, затем охлаждали. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением 0,51 г неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 80/20 до 40/60). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,407 г (80%) промежуточного соединения (Q1).

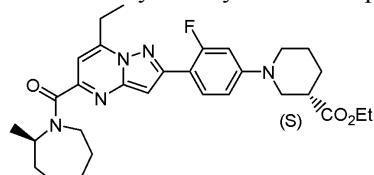


Промежуточное соединение G89

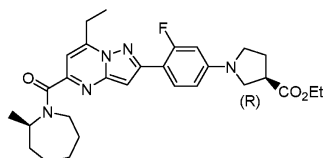
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



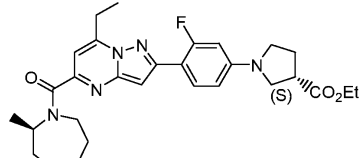
Промежуточное соединение (G108)



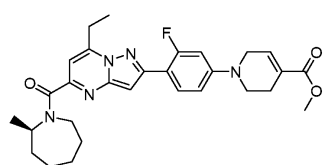
Промежуточное соединение (G109)



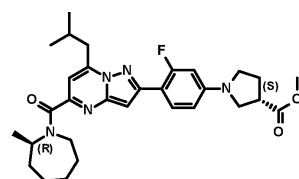
Промежуточное соединение (G110)



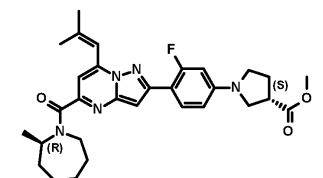
Промежуточное соединение (G111)



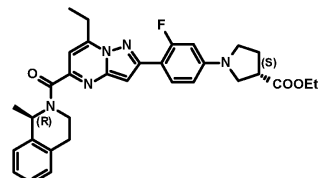
Промежуточное соединение (G124)



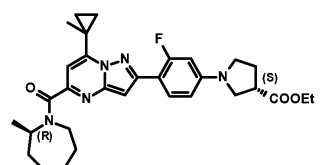
Промежуточное соединение (G137)



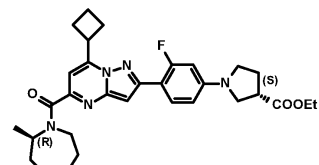
Промежуточное соединение (G139)



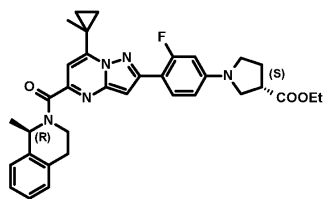
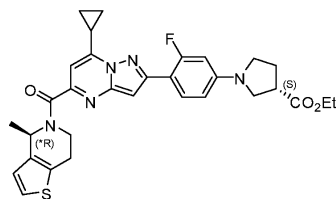
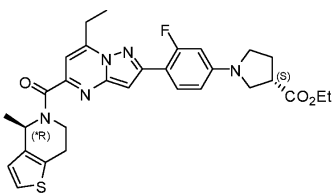
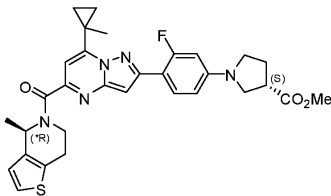
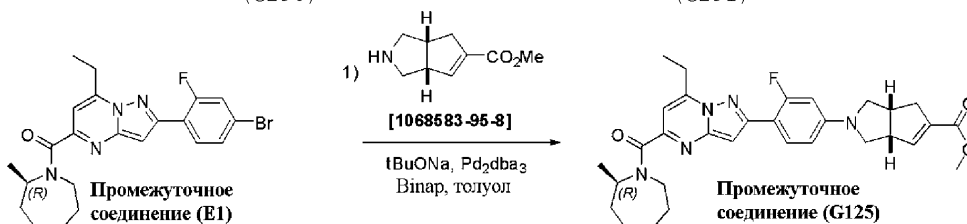
Промежуточное соединение (G190)



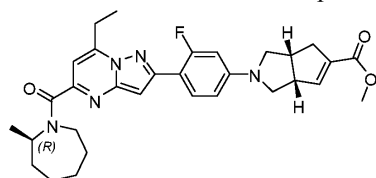
Промежуточное соединение (G197)



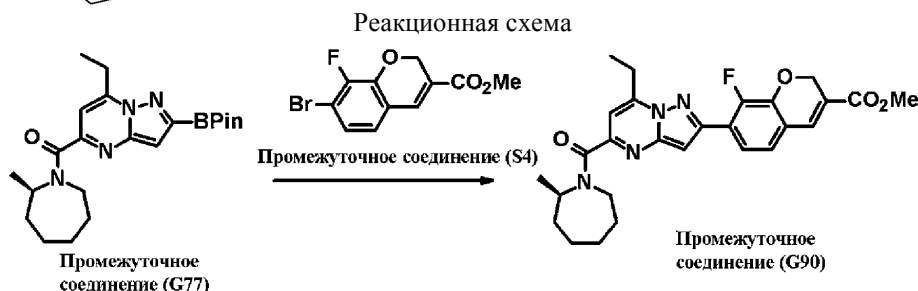
Промежуточное соединение (G214)

Промежуточное соединение
(G226)Промежуточное соединение
(G289)Промежуточное соединение
(G290)Промежуточное соединение
(G291)

Смесь промежуточного соединения E1 (0,500 г, 1,09 ммоль), [1068583-95-8] (0,266 г, 1,31 ммоль), $t\text{BuONa}$ (0,314 г, 3,27 ммоль), Pd_2dba_3 (0,0498 г, 0,0544 ммоль) и Binar (0,0678 г, 0,109 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при мкВт-облучении (Biotage®) при 90°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной LC на силикагеле (SiOH с зернами неправильной формы, 40-63 мкм, Fluka®, градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc от 100/0 до 95/5). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали. Твердое вещество снова очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 40-63 мкм, Fluka®, градиент подвижной фазы: циклогексан/EtOAc от 80/20 до 70/30). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 0,245 г (21%) сложноеэфирного промежуточного соединения в виде желтоватого твердого вещества.

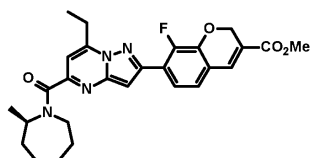


Промежуточное соединение (G125)

Промежуточное
соединение (G77)Промежуточное
соединение (G90)

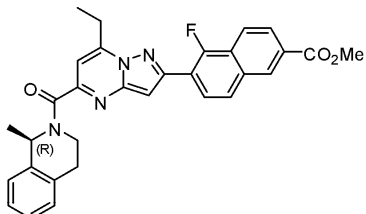
Промежуточное соединение (G90).

В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G77) (738 мг; 1,09 ммоль), промежуточного соединения (S4) (388 мг; 1,22 ммоль) и K_3PO_4 (775 мг; 3,65 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) и воде (2 мл) продували с помощью N_2 . Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (80 мг; 123 мкмоль), смесь снова продували с помощью N_2 и нагревали при 80°C с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, высушивали на MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 80/20 до 40/60). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 412 мг (74%) промежуточного соединения (G90) в виде бежевого твердого вещества.

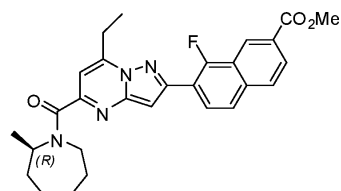


Промежуточное соединение (G90)

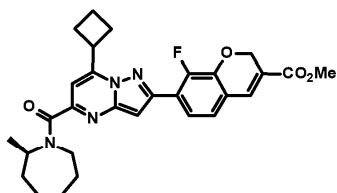
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



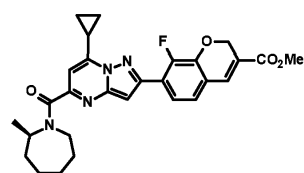
Промежуточное соединение (G98)



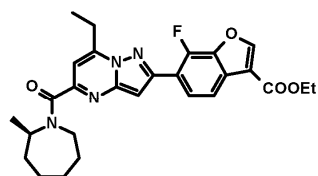
Промежуточное соединение (G105)



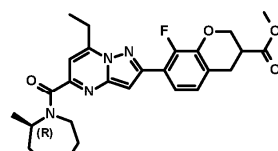
Промежуточное соединение (G126)



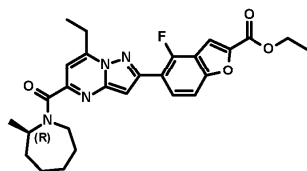
Промежуточное соединение (G127)



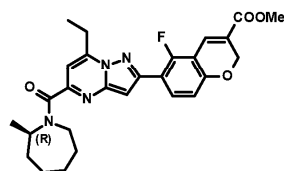
Промежуточное соединение (G129)



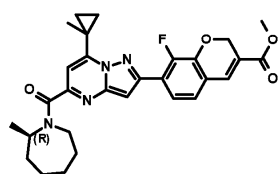
Промежуточное соединение (G143)



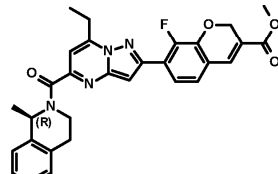
промежуточное соединение (G150)



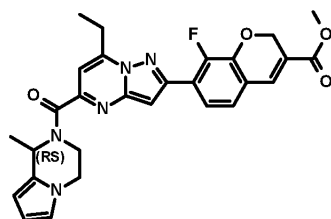
Промежуточное соединение (G158)



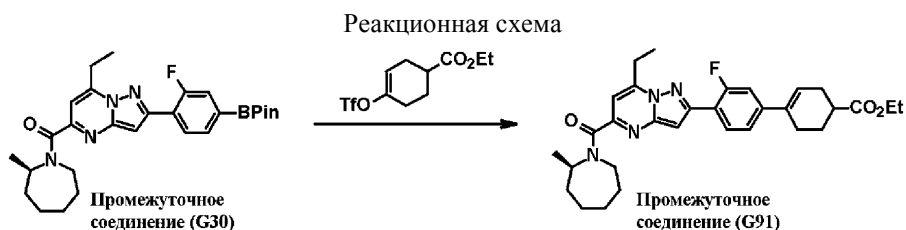
Промежуточное соединение (G193)



Промежуточное соединение (G225)

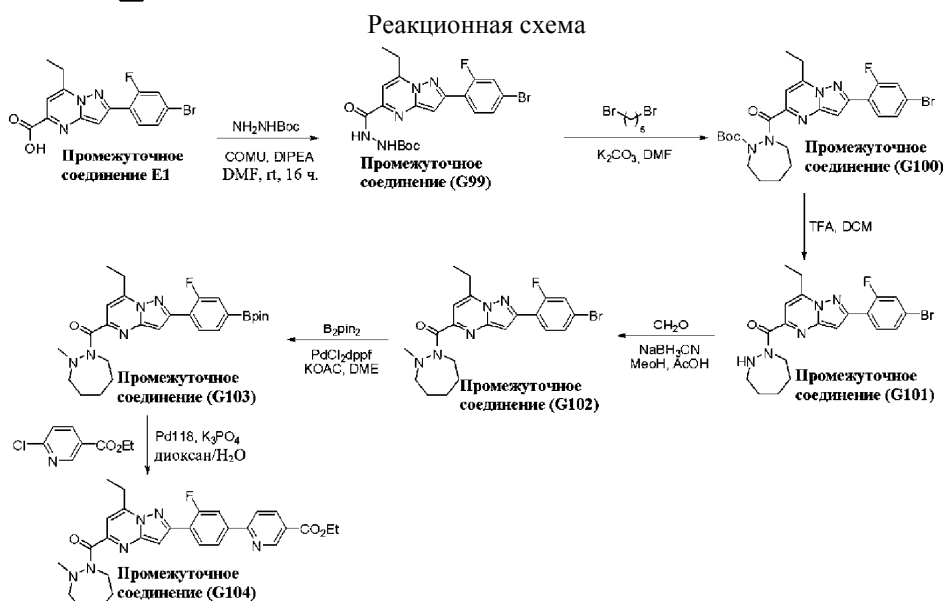


Промежуточное соединение (G254)



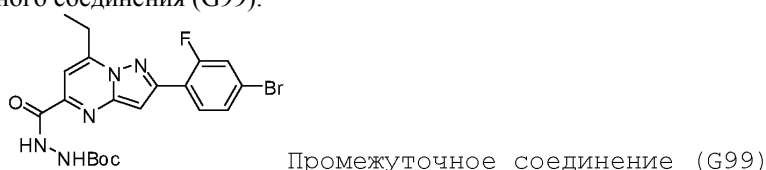
Промежуточное соединение (G91).

Раствор промежуточного соединения (G30) (400 мг; 0,79 ммоль), сложного этилового эфира 4-((трифторметансульфонил)окси)-3-циклогексен-1-карбоновой кислоты (239 мг; 0,79 ммоль) и K_3PO_4 (503 мг; 2,37 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) и H_2O (3,3 мл) продували путем барботирования N_2 в течение 10 мин перед добавлением $PdCl_2(dtbpf)$ (51 мг; 78,9 мкмоль). Полученную смесь продували путем барботирования N_2 , затем нагревали при $80^\circ C$ с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Неочищенный продукт выливали в DCM, промывали водой (дважды), соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc от 100:0 до 90:10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли с получением 252 мг (60%) промежуточного соединения (G91) в виде коричневого масла и в виде смеси 2 диастереомеров.

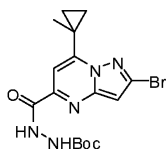


Промежуточное соединение (G99).

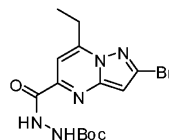
К смеси промежуточного соединения E1 (500 мг; 1,24 ммоль), трет-бутилкарбазата (328 мг; 2,49 ммоль) и DIEA (0,64 мл; 3,7 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли COMU (798 мг; 1,86 ммоль) и полученную смесь перемешивали при rt с механическим перемешиванием в течение 16 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 40 г Interchim®, загрузка жидкой фазой (DCM/гептан), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/0 до 40/60) с получением 339 мг (57%) промежуточного соединения (G99).



Следующие промежуточные соединения получали с использованием аналогичных процедур.



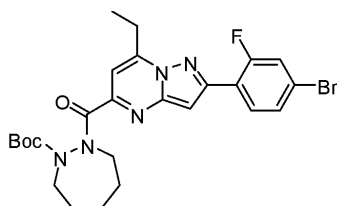
Промежуточное соединение
(G183)



Промежуточное соединение
(G205)

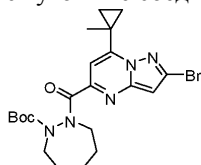
Промежуточное соединение (G100).

Смесь промежуточного соединения (G99) (0,72 г; 1,51 ммоль), 1,5-дибромпентана (0,22 мл; 1,58 ммоль) и Cs_2CO_3 (490 мг; 1,51 ммоль) в MeCN (36 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество Cs_2CO_3 (200 мг; 0,614 ммоль) и 1,5-дибромпентана (50 мкл; 0,37 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 120 г Interchim®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/0 до 40/60) с получением 0,44 г (53%) промежуточного соединения (G100).

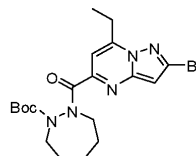


Промежуточное соединение (G100)

Следующие промежуточные соединения получали с использованием аналогичных процедур.



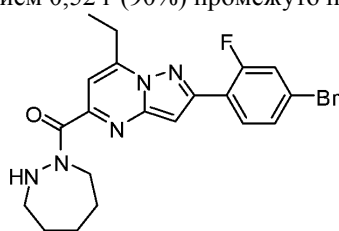
Промежуточное соединение
(G184)



Промежуточное соединение
(G206)

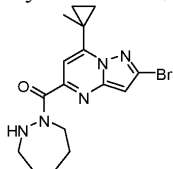
Промежуточное соединение (G101).

Смесь промежуточного соединения (G100) (0,71 г; 1,3 ммоль) и TFA (3,0 мл; 39 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при rt в течение 16 ч. Осторожно добавляли водный раствор NaHCO_3 (нас.) и DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением 0,52 г (90%) промежуточного соединения (G101).

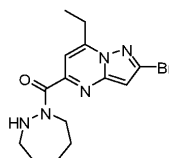


Промежуточное соединение (G101)

Следующие промежуточные соединения получали с использованием аналогичных процедур.



Промежуточное соединение
(G185)

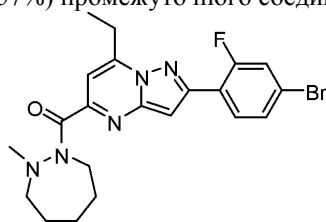


Промежуточное соединение
(G207)

Промежуточное соединение (G102).

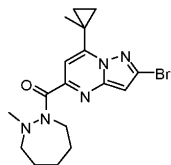
К смеси промежуточного соединения (G101) (638 мг; 1,43 ммоль) и формальдегида 37% в воде (0,215 мл; 2,86 ммоль) в MeOH (14 мл) и AcOH (1,4 мл) добавляли 1M NaBH_3CN в THF (1,7 мл; 1,7 ммоль) при rt. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Добавляли DCM и воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (один раз). Органические слои промывали с помощью водного раствора HCl (1н.), затем солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и

растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток поглощали с помощью MeCN, осадок отфильтровывали и высушивали на стеклянной фритте с получением 280 мг промежуточного соединения (G102). Фильтрат выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 25 г Intechim®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/0 до 40/60) с получением 99 мг (57%) промежуточного соединения (G102).

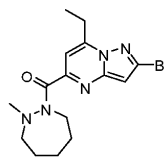


Промежуточное соединение (G102)

Следующие промежуточные соединения получали с использованием аналогичных процедур.



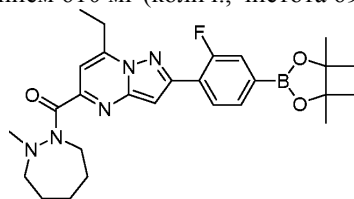
Промежуточное соединение (G186)



Промежуточное соединение (G208)

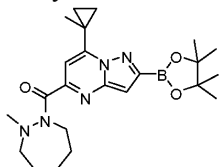
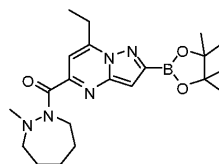
Промежуточное соединение (G103).

В сосуде Шленка смесь промежуточного соединения (G102) (0,380 г; 0,825 ммоль), B_2pin_2 (0,314 г; 1,24 ммоль) и KOAc (243 мг; 2,48 ммоль) в диоксане (10 мл) продували путем барботирования N_2 в течение 10 мин перед добавлением $PdCl_2dppf$ (68 мг; 83 мкмоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем при *rt* в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью EtOAc. К фильтрату добавляли воду, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 610 мг (колич., чистота 69%) промежуточного соединения (G103).



Промежуточное соединение (G103)

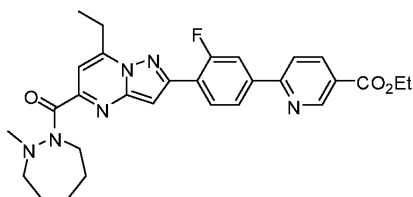
Следующие промежуточные соединения получали с использованием аналогичных процедур.

Промежуточное соединение
(G187)Промежуточное соединение
(G209)

Промежуточное соединение (G104).

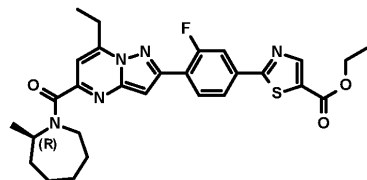
В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G103) (765 мг; 1,04 ммоль, чистота 69%), этил-6-хлорникотината (232 мг; 1,25 ммоль) и K_3PO_4 (662 мг; 3,12 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) продували с помощью N_2 . Добавляли $Pd118$ (54 мг; 83 мкмоль), смесь снова продували с помощью N_2 и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью EtOAc и воды.

К фильтрату добавляли солевой раствор. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace Resolve®, загрузка жидкой фазой (DCM), подвижная фаза: гептан/EtOAc 80/20) с получением 267 мг (48%) промежуточного соединения (G104) в виде твердого вещества.



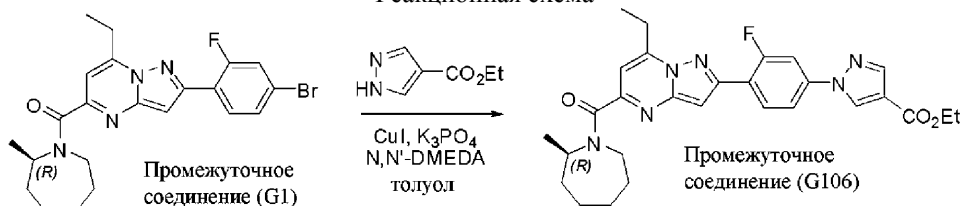
Промежуточное соединение (G104)

Следующие промежуточные соединения получали согласно получению промежуточного соединения (G104).



Промежуточное соединение (G149)

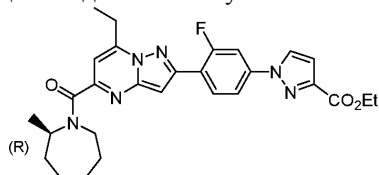
Реакционная схема



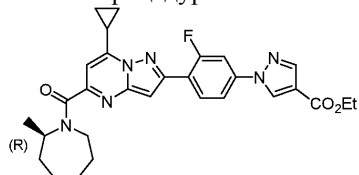
Промежуточное соединение (G106).

В пробирку с завинчивающейся пробкой загружали промежуточное соединение (G1) (0,300 г, 0,653 ммоль), этил-4-пиразолкарбоксилат (0,100 г, 0,718 ммоль), K_3PO_4 (0,291 г, 1,371 ммоль) и CuI (0,006 г, 0,033 ммоль). Пробирку закрывали перегородкой и продували аргоном. Добавляли N,N' -диметилэтилендиамин (0,014 мл, 0,131 ммоль) и толуол (1 мл) с помощью шприца через перегородку. Реакционную колбу герметизировали и помещали в предварительно нагретую масляную баню при $90^\circ C$ и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и добавляли 10 мл $EtOAc$. Органический слой последовательно промывали с помощью 5 мл воды и 5 мл солевого раствора, высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной LC ($SiOH$ с зернами неправильной формы, 40-63 мкм, загрузка жидкой фазой (DCM), подвижная фаза: $DCM/EtOAc$, 90/10) с получением 317 мг (94%) промежуточного соединения (G106).

Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



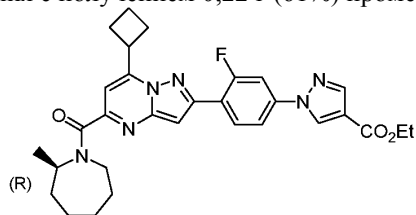
Промежуточное соединение (G107)



Промежуточное соединение (G114)

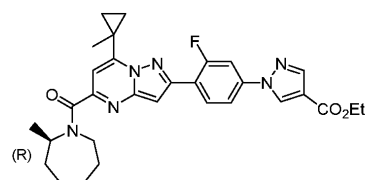
Промежуточное соединение (G117).

В пробирку с завинчивающейся пробкой загружали промежуточное соединение (G88) (0,32 г, 0,659 ммоль), этил-1H-пиразол-4-карбоксилат (0,277 г, 1,978 ммоль), K_2CO_3 (0,273 г, 1,978 ммоль), CuI (0,0505 г, 0,264 ммоль) и N,N -диметил-1,2-циклогександиамин (0,0421 мл, 0,264 ммоль) и продували с помощью N_2 . Пробирку закрывали перегородкой, затем снова продували азотом. Добавляли DMF и смесь нагревали при $110^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью $EtOAc$, органический слой промывали водой, затем солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния. Очистку остатка выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 24 г, 15-40 мкм, от гептан/ $EtOAc$ 80/20 до гептан/ $EtOAc$ 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,22 г (61%) промежуточного соединения (G117).

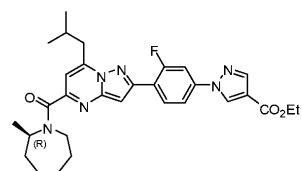


Промежуточное соединение (G117)

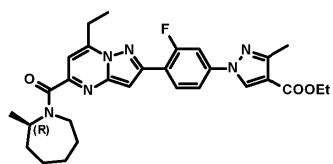
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



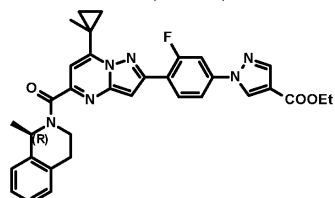
Промежуточное соединение
(G118)



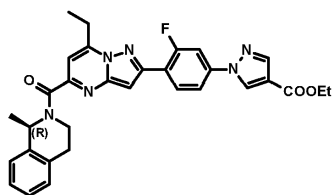
Промежуточное соединение
(G133)



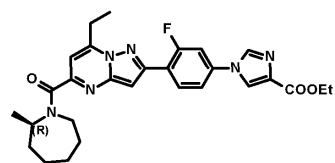
Промежуточное соединение
(G170)



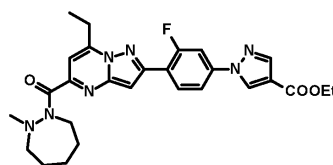
Промежуточное соединение
(G180)



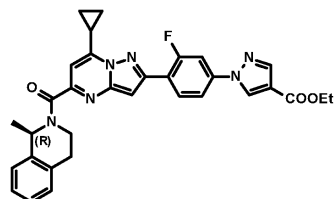
Промежуточное соединение
(G189)



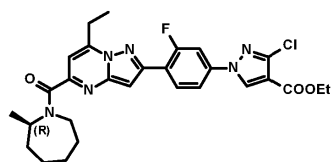
Промежуточное соединение
(G191)



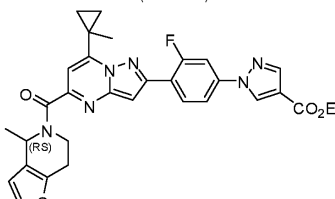
Промежуточное соединение
(G219)



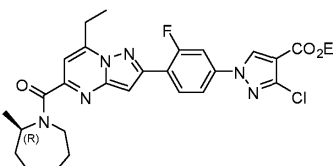
Промежуточное соединение
(G222)



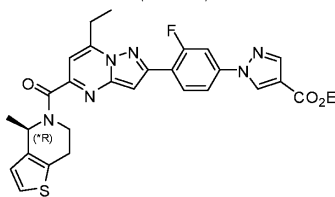
Промежуточное соединение
(G227)



Промежуточное соединение
(G292)

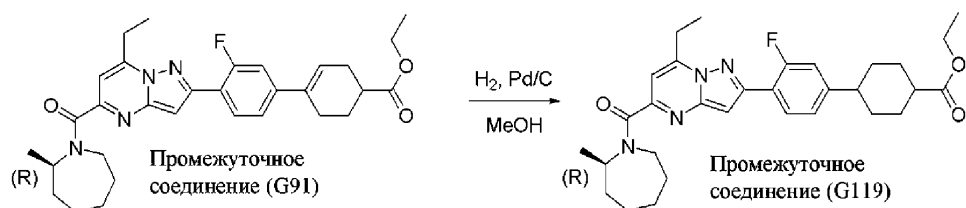


Промежуточное соединение
(G293)



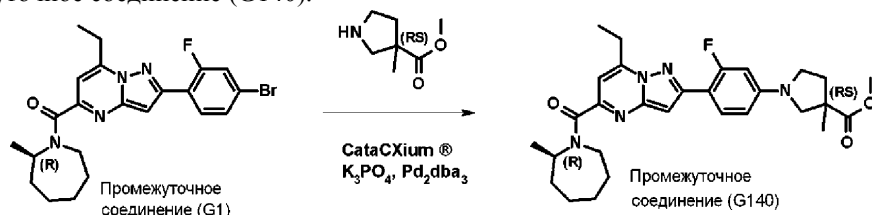
Промежуточное соединение
(G294)

Реакционная схема

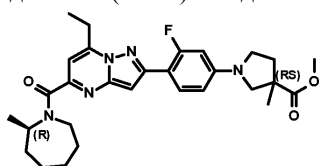


Pd/C (10%) (40 мг; 37,5 мкмоль) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения (G91) (200 мг; 0,375 ммоль) в MeOH (3 мл). Полученную смесь гидрогенизировали при rt при 1 бар в течение ночи. Смесь фильтровали через подушку из Celite®, фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 199 мг промежуточного соединения (G119) (99%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение (G140).

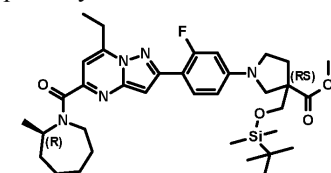


Раствор CataCXium PtB® (19,9 мг, 0,026 ммоль) и Pd₂dba₃ (7,5 мг, 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане дегазировали в атмосфере N₂ в течение 20 мин. Раствор промежуточного соединения (G1) (200 мг, 0,435 ммоль), 3-метилпирролидин-3-метилкарбоксилата (67,5 мг, 0,471 ммоль) и K₃PO₄ (277,2 мг, 1,306 ммоль) в 1,4-диоксане (9,2 мл) и воде (0,15 мл) дегазировали с помощью N₂ и добавляли к предварительно полученной смеси. Смесь дегазировали в течение дополнительных 5 мин, а затем нагревали при 110°C в течение 16 ч. Смесь разделяли между водой и DCM, органический слой отделяли с помощью гидрофобной фритты и концентрировали при пониженном давлении. Очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, Grace® 12 г, Hept/EtOAc, 70/30) с получением 0,141 г (56%) промежуточного соединения (G140) в виде желтого масла.

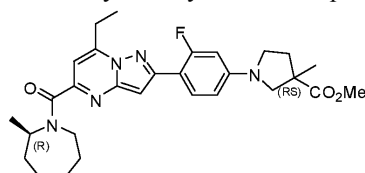


Промежуточное соединение (G140)

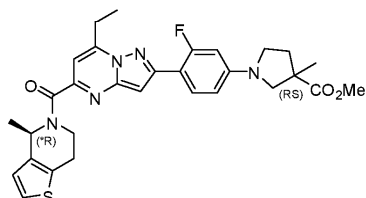
Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



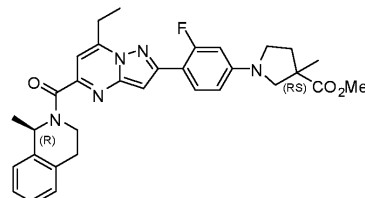
Промежуточное соединение (G141)



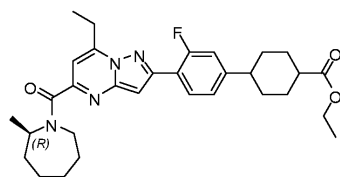
Промежуточное соединение (G306)



Промежуточное соединение (G307)

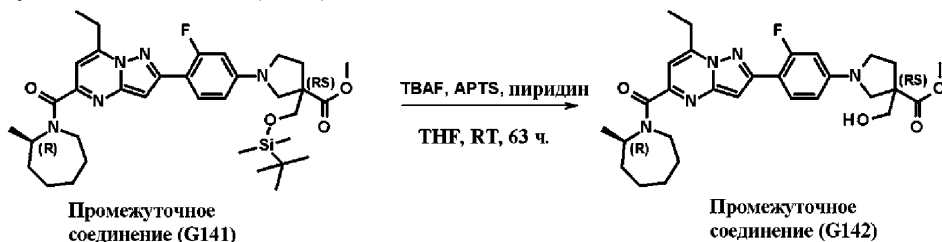


Промежуточное соединение (G308)



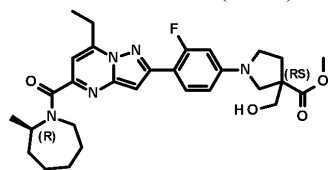
Промежуточное соединение (G119)

Промежуточное соединение (G142).



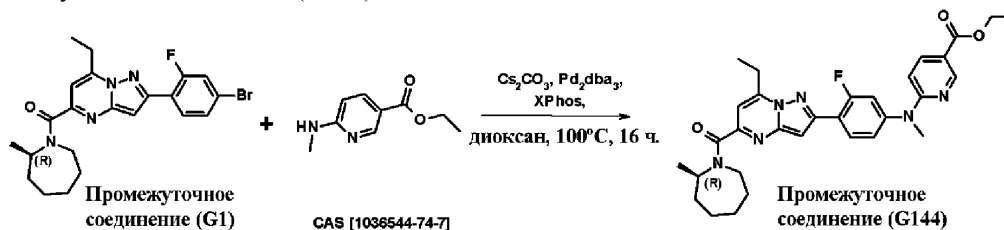
Раствор промежуточного соединения (G141) (700 мг, 0,526 ммоль), APTS (905,1 мг, 5,26 ммоль), пиридина (415,7 мкл, 5,26 ммоль) и TBAF (1M в THF) (5,25 мл, 5,26 ммоль) в THF (5,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 63 ч, затем гасили с помощью NaHCO₃ 10% и разбавляли с помощью DCM. Слои разделяли и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Очистку

ку выполняли с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc, 70/30) с получением 0,182 г (63%) промежуточного соединения (G142) в виде желтого масла.

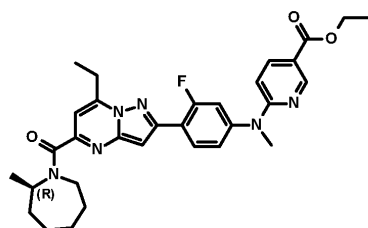


Промежуточное соединение (G142)

Промежуточное соединение (G144).

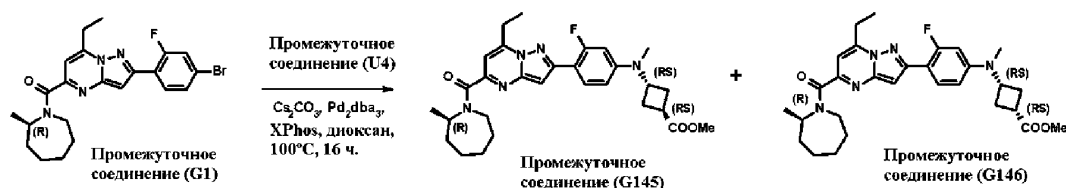


К дегазированной смеси промежуточного соединения (G1) (0,35 г, 0,76 ммоль), этил-6-(метиламино)пиридин-3-карбоксилата (0,16 г, 0,91 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,74 г, 2,29 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) последовательно добавляли XPhos (0,028 г, 0,03 ммоль), затем Pd_2dba_3 (0,033 г, 0,069 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением желтого масла. Очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (GraceResolv®, 40 г, 15-35 мкм, гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,483 г в виде бледно-желтого масла. Вторую очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (GraceResolv®, 40 г, 15-35 мкм, гептан/EtOAc 80/20-70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,372 г (87%) промежуточного соединения (G144) в виде бесцветного масла. Использовали как есть для следующей стадии.

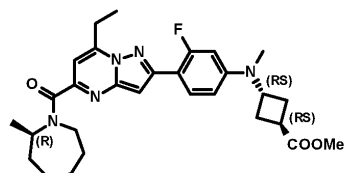


Промежуточное соединение (G144)

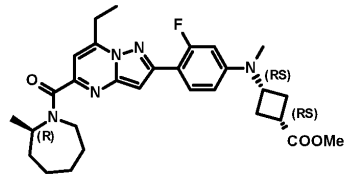
Промежуточные соединения (G145) и (G146).



К дегазированной смеси промежуточного соединения (G1) (0,38 г, 0,82 ммоль), промежуточного соединения (U4) (0,22 г, 0,98 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,8 г, 2,45 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) последовательно добавляли XPhos (0,03 г, 0,033 ммоль), затем Pd_2dba_3 (0,035 г, 0,073 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением 0,445 г неочищенной смеси. Очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (GraceResolv®, 15-35 мкм, 40 г, гептан/EtOAc от 85/15 до 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,163 г бледно-желтой пены. Вторую очистку выполняли путем ахиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALCEL® OJ-H 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% MeOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,126 г промежуточного соединения (G145) и 0,270 г промежуточного соединения (G146).

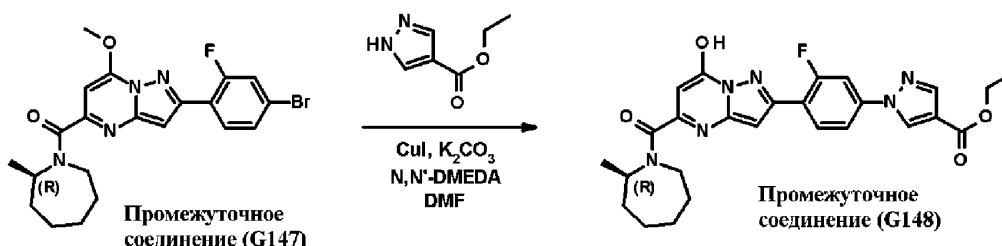


Промежуточное соединение (G145)

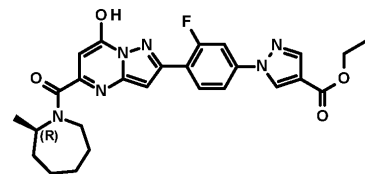


Промежуточное соединение (G146)

Промежуточное соединение (G148).



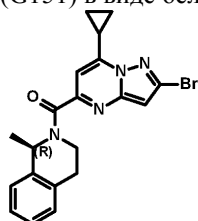
Смесь промежуточного соединения (G147) (2,3 г, 5,1 ммоль), этил-1H-пиразол-4-карбоксилата CAS [37622-90-5] (2,1 г, 15,4 ммоль), K_2CO_3 (2,1 г, 15,4 ммоль), CuI (0,98 г, 5,1 ммоль) и N,N'-DMEDA (0,8 мл, 5,1 ммоль) продували с помощью N_2 . Добавляли DMF (20 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite® и органический слой отделяли, промывали водой затем соевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния. Очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 120 г, 15-40 мкм, DCM - DCM/MeOH 95/5). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 1 г (38%) промежуточного соединения (G148).



Промежуточное соединение (G148)

Промежуточное соединение (G151).

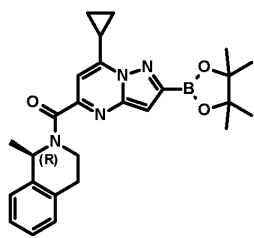
Смесь промежуточного соединения (E55) (1,58 г; 4,94 ммоль), (1R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-метил-изохинолина (872 мг; 5,92 ммоль), HATU (2,44 г; 6,41 ммоль) и DIEA (2,6 мл; 15,1 ммоль) в DMF (29 мл) перемешивали при rt в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали с помощью нас. водн. раствора $NaHCO_3$ (дважды), солевого раствора (3 раза), высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния под вакуумом. Соединение очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 80 г Grace® Resolv, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc 10% до гептана 50%, EtOAc 50%) с получением 1,84 г промежуточного соединения (G151) в виде белой пены (91%).



Промежуточное соединение (G151)

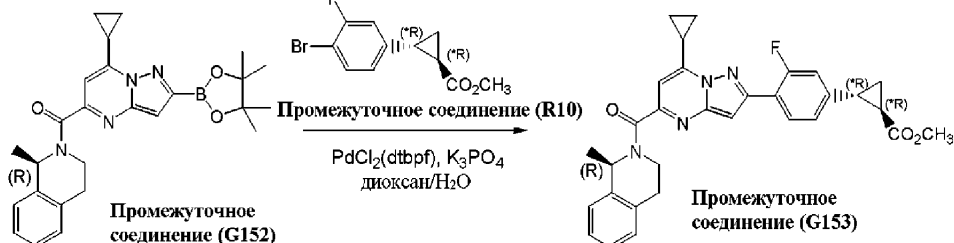
Промежуточное соединение (G152).

В атмосфере N_2 в сосуде Шленка к раствору промежуточного соединения (G151) (1,22 г; 2,97 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли B_2pin_2 (904 мг; 3,56 ммоль) и KOAc (582 мг; 5,93 ммоль). Раствор продували азотом и загружали $PdCl_2(dppf)$ (243 мг; 0,297 ммоль). Полученный раствор продували снова азотом и перемешивали до 100°C в течение 4 ч. Добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором (дважды), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали до сухого состояния с получением 2,2 г промежуточного соединения (G152) в виде коричневого масла (продукт применяли без дополнительной очистки на следующей стадии).

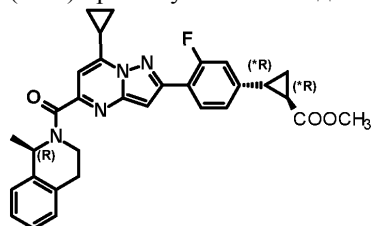


Промежуточное соединение (G152)

Промежуточное соединение (G153).

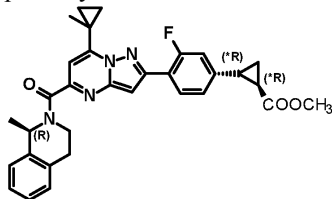


В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G152) (0,75 г; 0,982 ммоль; 60% чистота), промежуточного соединения (R10) (468 мг; 1,18 ммоль) и K_3PO_4 (625 мг; 2,95 ммоль) в диоксане (13,9 мл) и H_2O (2,1 мл) продували с помощью N_2 . Добавляли $PdCl_2(dtbpf)$ (64 мг; 0,098 ммоль), смесь снова продували с помощью N_2 и нагревали при $80^\circ C$ с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания]. Добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (дважды), высушивали на $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г Grace® Resolv, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 70/30) с получением 1,02 г (80%) промежуточного соединения (G153) в виде бледно-желтого твердого вещества.

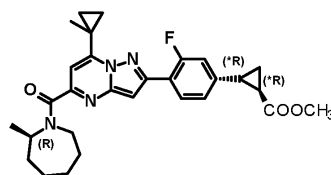


Промежуточное соединение (G153)

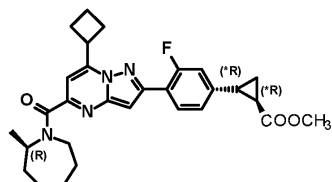
Следующие промежуточные соединения получали с использованием аналогичных процедур.



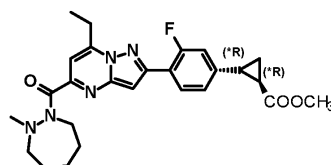
Промежуточное соединение (G178)



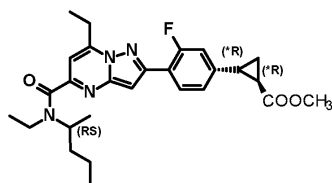
Промежуточное соединение (G196)



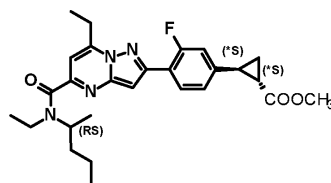
Промежуточное соединение (G204)



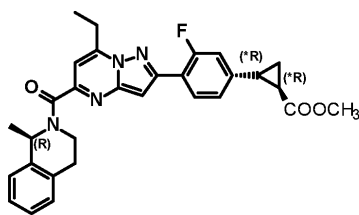
Промежуточное соединение (G211)



Промежуточное соединение (G217)



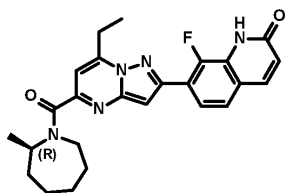
Промежуточное соединение (G218)



Промежуточное соединение
(G220)

Промежуточное соединение (G155).

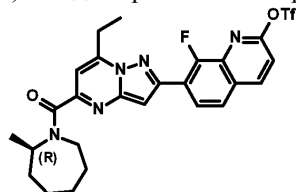
Раствор промежуточного соединения G77 (570 мг; 1,38 ммоль), 7-бром-8-фтор-2(1H)-хинолинона (335 мг; 1,38 ммоль) и K_3PO_4 (880 мг; 4,15 ммоль) в диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) продували путем барботирования N_2 в течение 10 мин перед добавлением $PdCl_2dtbpf$ (270 мг; 0,415 ммоль). Полученную смесь продували путем барботирования N_2 , затем нагревали при $80^\circ C$ с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания]. Добавляли дополнительное количество промежуточного соединения G77 (200 мг; 0,485 ммоль) и смесь дегазировали путем барботирования N_2 в течение 10 мин перед добавлением дополнительного $PdCl_2dtbpf$ (100 мг; 0,153 ммоль). Смесь снова дегазировали путем барботирования N_2 в течение 5 мин, затем нагревали при $80^\circ C$ с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания]. Неочищенный продукт выливали в DCM, промывали водой (дважды), солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт поглощали с помощью MeCN, твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 387 мг (46%) промежуточного соединения (G155) в виде грязно-белого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G155)

Промежуточное соединение (G156).

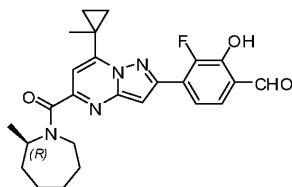
Дисперсию NaH 60% в минеральном масле (23 мг; 0,908 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G155) (387 мг; 0,865 ммоль) в сухом DMF (7 мл) при $0^\circ C$. Полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин перед добавлением $PhNTf_2$ (324 мг; 0,908 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до rt, затем перемешивали при rt в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (дважды), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое растворяли в сухом DMF (7 мл). Смесь охлаждали до $0^\circ C$ перед добавлением дополнительного количества NaH (23 мг; 0,908 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин, затем добавляли дополнительное количество $PhNTf_2$ (324 мг; 0,908 ммоль), обеспечивали нагревание смеси до rt и перемешивали при rt в течение 4 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 раза), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 662 мг (колич., чистота 75%) промежуточного соединения (G156) в виде коричневого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G156)

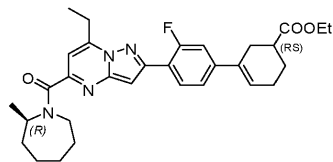
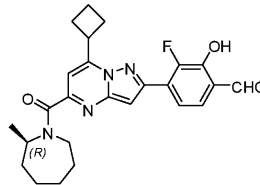
Промежуточное соединение (G160).

Смесь неочищенного промежуточного соединения (G159) (0,881 г, 1,50 ммоль), 4-бром-3-фтор-2-гидроксибензальдегида (0,493 г, 2,25 ммоль), K_3PO_4 (0,955 г, 4,50 ммоль) и $PdCl_2(dtbbpf)$ (0,0489 г, 0,0750 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O (8:2) (10 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 1 ч, затем обеспечивали охлаждение до rt, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную коричневую смолу очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, подвижная фаза DCM/EtOAc 100/0-95/5). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,210 г промежуточного соединения (G160) в виде бежевого клейкого твердого вещества.



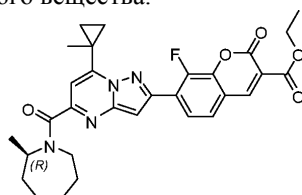
Промежуточное соединение (G160)

Следующие промежуточные соединения получали с использованием аналогичных процедур.

Промежуточное соединение
(G195)Промежуточное соединение
(G212)

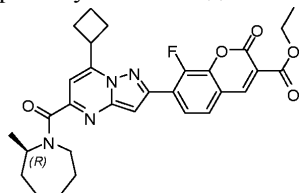
Промежуточное соединение (G168).

Смесь промежуточного соединения (G160) (0,210 г, 0,466 ммоль), диэтилмалоната (0,106 мл, 0,699 ммоль), пиперидина (0,0046 мл, 0,0466 ммоль) и AcOH (0,0027 мл, 0,0466 ммоль) в EtOH (3 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч, обеспечивали охлаждение до rt и разбавляли водой (15 мл). Осадок собирали фильтрацией на стеклянной fritте, промывали водой (2×10 мл), поглощали с помощью DCM (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, подвижная фаза DCM/EtOAc 100/0-95/5). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 0,176 г (69%) промежуточного соединения (G168) в виде желтоватого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G168)

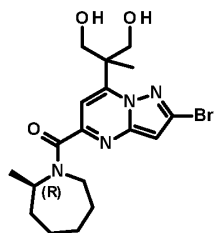
Следующее промежуточное соединение получали с использованием аналогичных процедур.



Промежуточное соединение (G213)

Промежуточное соединение (G162).

К раствору промежуточного соединения (G161) (3,70 г, 7,95 ммоль) в диоксане (40,0 мл) и H₂O (0,3 мл, 15,9 ммоль) при rt добавляли 4М HCl в диоксане (40,0 мл, 159 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной LC (Regular SiO₂, 50 мкм, Interchim® 120 г, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 98/2 до 50/50) с получением 2,80 г (82%) промежуточного соединения (G162) в виде желтого порошка.

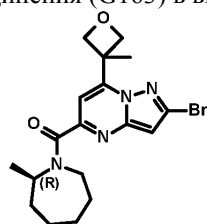


Промежуточное соединение (G162)

Промежуточное соединение (G163).

К раствору промежуточного соединения (G162) (1,80 г, 4,23 ммоль), PPh₃ (1,33 г, 5,08 ммоль) и Ziram® (1,55 г, 5,08 ммоль) в толуоле (21 мл) при rt добавляли 40% DEAD в толуоле (2,30 мл, 5,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной LC (Regular C18, 50 мкм, Interchim® 175 г, градиент подвижной фазы: MeCN/H₂O от

02/98 до 100/0). Необходимую фракцию собирали и выпаривали в вакууме с получением 0,690 г (41%) промежуточного соединения (G163) в виде бежевого порошка.



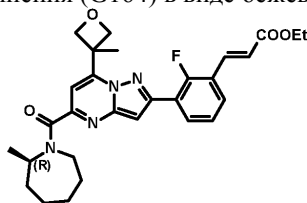
Промежуточное соединение (G163)

Промежуточное соединение (G164).

К раствору промежуточного соединения (R19) (0,570 г, 1,78 ммоль) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,4 мл) при RT добавляли промежуточное соединение (G163) (0,240 г, 0,590 ммоль) и K₃PO₄ (0,375 г, 1,780 ммоль). Смесь продували (дважды) аргонном и добавляли PdCl₂dtbpf (0,038 г, 0,059 ммоль).

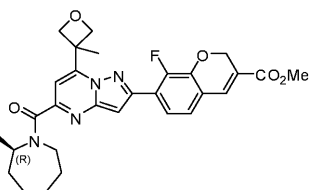
Смесь снова продували (дважды) аргонном и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь продували (дважды) аргонном и добавляли дополнительное количество PdCl₂dtbpf (0,038 г, 0,059 ммоль).

Смесь снова продували (дважды) аргонном и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь продували (дважды) аргонном и добавляли дополнительное количество PdCl₂dtbpf (0,038 г, 0,059 ммоль). Смесь снова продували (дважды) аргонном и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 50 мкм, Interchim® 40 г, градиент подвижной фазы: EtOAc/циклогексан от 10/90 до 50/50). Необходимую фракцию собирали и выпаривали in vacuo с получением оранжевого масла, которое растирали в пентане несколько раз с получением 0,112 г (36%) промежуточного соединения (G164) в виде бежевого порошка.

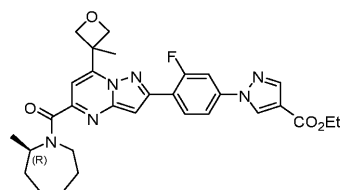


Промежуточное соединение (G164)

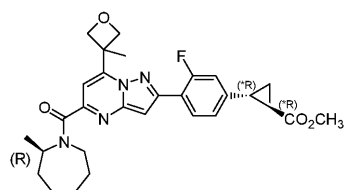
Следующие промежуточные соединения получали согласно получению промежуточного соединения (G164).



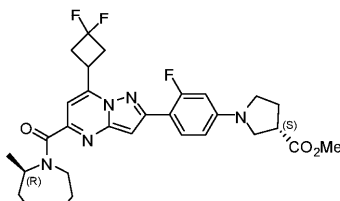
Промежуточное соединение (G295)



Промежуточное соединение (G296)

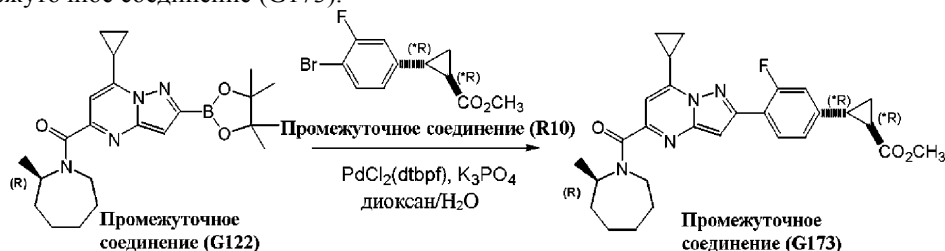


Промежуточное соединение (G297)



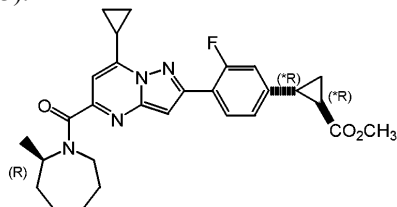
Промежуточное соединение (G303)

Промежуточное соединение (G173).



Раствор промежуточного соединения (G122) (825 мг; 0,285 ммоль), промежуточного соединения

(R10) (136 мг; 0,342 ммоль) и K_3PO_4 (182 мг; 0,855 ммоль) в 1,4-диоксане (3,9 мл) и H_2O (1,1 мл) продували с помощью N_2 в течение 10 мин перед добавлением $PdCl_2(dtbpf)$ (19 мг; 28,5 мкмоль). Полученную смесь продували с помощью N_2 , затем нагревали при $80^\circ C$ с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания]. Смесь выливали в CH_2Cl_2 , промывали водой (дважды), соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Соединение очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм, 25 г Interchim®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/ $EtOAc$ от 90:10 до 60:40). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 135 мг (73%) промежуточного соединения (G173).



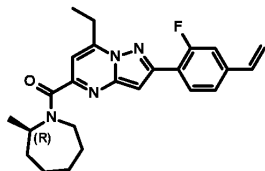
Промежуточное соединение (G173)

Промежуточное соединение (G220).

К смеси промежуточного соединения (E46) (0,50 г, 1,21 ммоль) и (1R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-метил-изохинолина (0,20 г, 1,33 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли DIEA (0,65 мл, 3,62 ммоль) и HATU (0,55 г, 1,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при *rt* в течение 16 ч. Реакционную смесь по каплям выливали в воду (80 мл) при перемешивании (20 мин). Осадок центрифугировали. Твердое вещество растворяли в DCM (10 мл), промывали с помощью 10 мл 1н. водной HCl и 10 мл H_2O . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 0,720 г (колич.) промежуточного соединения (G220) в виде коричневатой смолы.

Промежуточное соединение (G223).

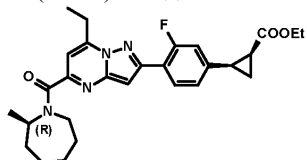
К дегазированному раствору промежуточного соединения (G1) (1,2 г; 2,61 ммоль), винилтрифторбората калия (600 мг; 4,48 ммоль), Cs_2CO_3 (3,72 г; 11,4 ммоль) и PPh_3 (60 мг; 0,229 ммоль) в THF (30 мл) и H_2O (3 мл) добавляли $PdCl_2$ (15 мг; 4,48 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 7 ч. Смесь экстрагировали с помощью DCM и воды. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace® Resolv, градиент подвижной фазы: гептан/ $EtOAc$ от 100/0 до 50/50) с получением 858 мг (72%) промежуточного соединения (G223).



Промежуточное соединение (G223)

Промежуточное соединение (G224).

В атмосфере N_2 в течение 40 мин к раствору промежуточного соединения (G223) (500 мг; 1,11 ммоль) и $Rh(OAc)_2$ (15 мг; 67,9 мкмоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли раствор этилдиазоацетата (411 мкл, 3,32 ммоль) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при *rt* в течение 3 ч. В течение 40 мин медленно добавляли дополнительное количество этилдиазоацетата (411 мкл, 3,32 ммоль) в DCM (20 мл) и смесь перемешивали при *rt* в течение 18 ч. Смесь выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace® Resolv, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/ $EtOAc$ от 100:0 до 70:30 в 10 CV) с получением 85 мг (15%) промежуточного соединения (G224) в виде желтого твердого вещества.

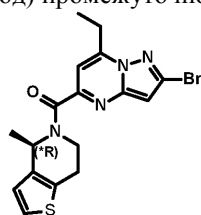


Промежуточное соединение (G224)

Промежуточное соединение (G258).

HATU (1,6 г; 4,21 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения (E47) (1 г; 3,24 ммоль), промежуточного соединения (F22) (0,68 г; 3,57 ммоль) и DIEA (1,7 мл; 9,95 ммоль) в DMF (20 мл) (через несколько минут реакционная смесь становилась желтой и прозрачной). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, соевым раствором (3 раза), высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы 15-30 мкм, 40 г Interchim®, су-

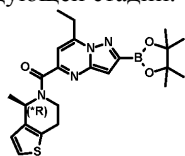
хая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 50/50) с получением 1,31 г (количественный выход) промежуточного соединения (G258) в виде белой пены.



Промежуточное соединение (G258)

Промежуточное соединение (G268).

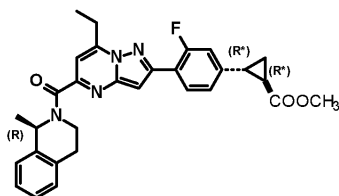
В атмосфере N₂ в герметизированной пробирке к раствору промежуточного соединения (G258) (1,31 г; 3,23 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли Bispin (985 мг; 3,88 ммоль) и KOAc (634 мг; 6,46 ммоль). Раствор продували азотом и загружали PdCl₂(dppf) DCM (265 мг; 323 мкмоль). Полученный раствор продували снова азотом и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором (дважды), высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением 2,37 г (колич.) промежуточного соединения (G268). Соединение применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.



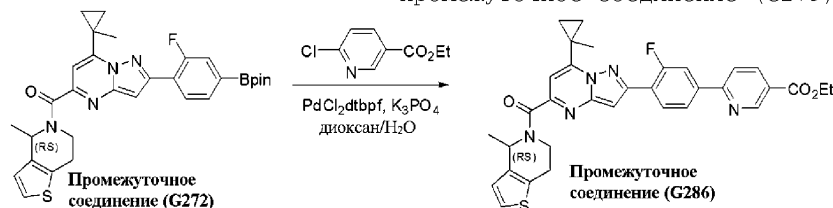
Промежуточное соединение (G268)

Промежуточное соединение (G279).

В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G268) (500 мг; 0,68 ммоль; 62%), промежуточного соединения (R10) (286 мг; 0,72 ммоль) и K₃PO₄ (436 мг; 2,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10,5 мл) и H₂O (2,5 мл) продували с помощью N₂. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (45 мг; 69 мкмоль), смесь снова продували с помощью N₂ и нагревали при 80°C с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания]. Добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, высушивали на MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50) с получением 293 мг (67%) промежуточного соединения (G279) в виде белой пены.

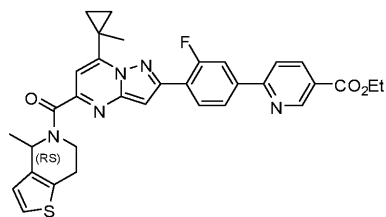


Промежуточное соединение (G279)



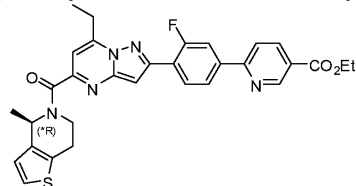
Промежуточное соединение (G286).

В сосуде Шленка раствор промежуточного соединения (G272) (1,79 г; 2,35 ммоль; 75% чистота), этил-6-хлорникотината (522 мг; 2,81 ммоль) и K₃PO₄ (1,49 г; 7,04 ммоль) в диоксане (32 мл) и H₂O (6 мл) продували с помощью N₂. PdCl₂dtbpf (153 мг; 0,234 ммоль) добавляли, смесь снова продували с помощью N₂ и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором (3 раза), высушивали на MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 80 г Grace® Resolv, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 60/40) с получением 913 мг (65%) промежуточного соединения (G286) в виде желтоватого твердого вещества.

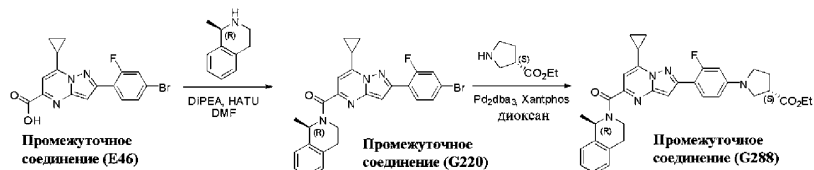


Промежуточное соединение (G286)

Следующее промежуточное соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



Промежуточное соединение (G287)

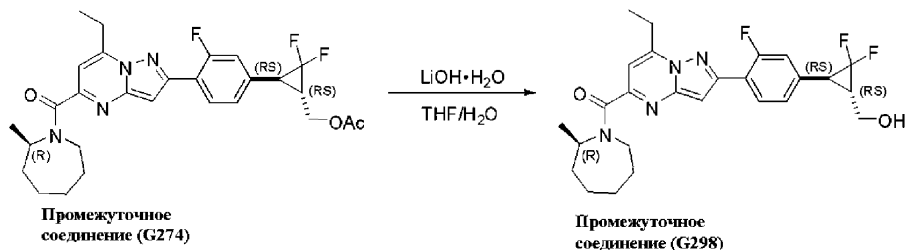


Промежуточное соединение (G220).

К смеси промежуточного соединения (E46) (0,50 г, 1,21 ммоль) и (1R)-1,2,3,4-тетрагидро-1-метил-изохинолина (0,20 г, 1,33 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли DIEA (0,65 мл, 3,62 ммоль) и HATU (0,55 г, 1,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Реакционную смесь по каплям выливали в воду (80 мл) при перемешивании (20 мин). Осадок центрифугировали. Твердое вещество растворяли в DCM (10 мл), промывали с помощью 10 мл 1н. водной HCl и 10 мл H₂O. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 0,720 г (колич.) промежуточного соединения (G220) в виде коричневатой смолы.

Промежуточное соединение (G288).

В пробирку с завинчивающейся пробкой загружали промежуточное соединение (G220) (0,720 г, 1,207 ммоль, максимум), этил-(3S)-пирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид (0,260 г, 1,448 ммоль), цезия карбонат (0,590 г, 1,810 ммоль), Pd₂dba₃ (0,030 г, 0,030 ммоль) и Xantphos (0,035 г, 0,060 ммоль). Пробирку закрывали перегородкой и продували аргоном. Добавляли диоксан (5 мл) с помощью шприца через перегородку. Реакционную колбу герметизировали и помещали в предварительно нагретую масляную баню при 100°C и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и добавляли 10 мл AcOEt. Органический слой промывали последовательно 5 мл воды и 5 мл солевого раствора, высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением желтоватого масла. Нечистый продукт очищали с помощью препаративной LC (силикагель, подвижная фаза: градиент DCM/EtOAc от 100/00 до 90/10) с получением 0,189 г (28%) промежуточного соединения (G288) в виде желтого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G298).

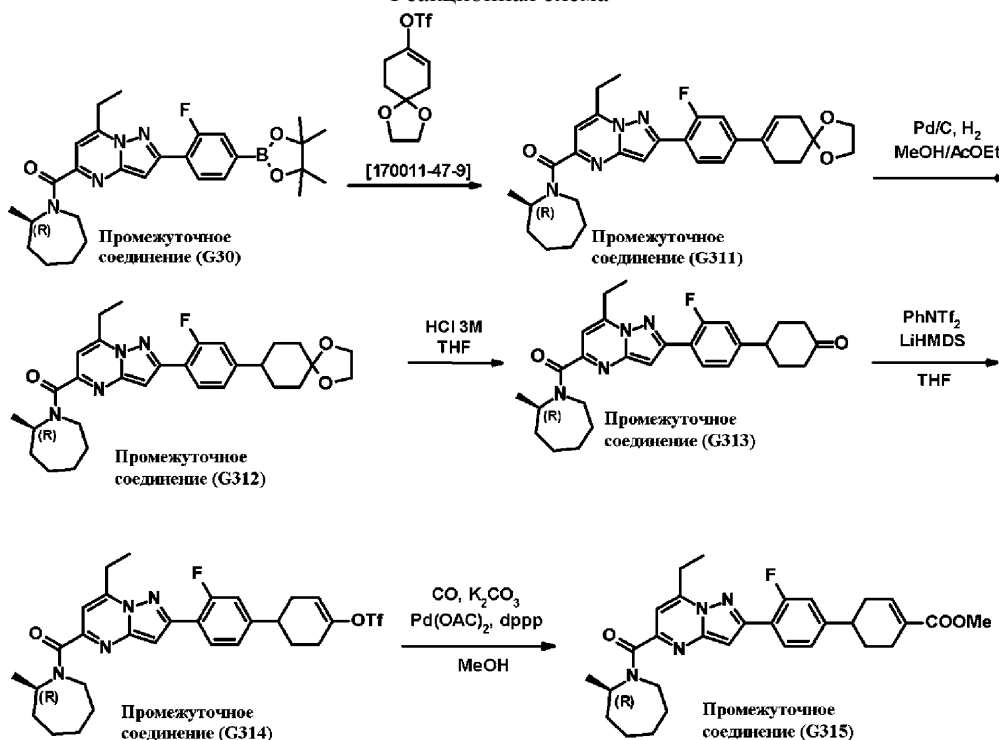
Смесь промежуточного соединения (G274) (370 мг; 0,700 ммоль) и LiOH·H₂O (25 мг; 1,1 ммоль) в THF (7 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при rt в течение 1 ч. Добавляли воду и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением 345 мг промежуточного соединения (G298).



Промежуточные соединения (G299) и (G300).

Очистку 0,682 г промежуточного соединения (G143) выполняли путем хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk® 01 (S,S) 5 мкм 250-21,1 мм, подвижная фаза: 45% CO₂, 55% MeOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,26 г промежуточного соединения (G299) в виде белого порошка и 0,237 г промежуточного соединения (G300) в виде белого порошка.

Реакционная схема



Промежуточное соединение (G311).

Раствор промежуточного соединения (D30) (500 мг; 0,721 ммоль), 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфоната (249 мг; 0,865 ммоль) и K₃PO₄ (459 мг; 2,16 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) продували путем барботирования N₂ в течение 10 мин перед добавлением PdCl₂dtbpf (47 мг; 72,1 мкмоль). Полученную смесь продували путем барботирования N₂, затем нагревали при 80°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Смесь выливали в DCM, промывали водой (дважды), соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Соединение очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 25 г Grace®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40. Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением 385 мг (44%) промежуточного соединения (G311).

Промежуточное соединение (G312).

Pd/C 10% (80 мг; 75,2 мкмоль) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения (G311) (383 мг; 0,738 ммоль) в MeOH (6 мл) и AcOEt (6 мл). Полученную смесь гидрогенизировали при rt при 1 бар в течение ночи. EtOAc добавляли и смесь фильтровали через подушку из Celite®, фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 385 мг (колич.) промежуточного соединения (G312) в виде грязно-белой пены.

Промежуточное соединение (G313).

Смесь промежуточного соединения (G312) (363 мг; 0,697 ммоль) в HCl 3 M (2 мл) и THF (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 суток. HCl 3M (2 мл) и THF (2 мл) добавляли и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 суток. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью Et₂O (дважды). Объединенные органические слои промывали с помощью водного раствора NaHCO₃ (один раз) и воды (дважды), затем высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм, 40 г Grace®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением 220 мг (66%) промежуточного соединения (G313) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение (G314).

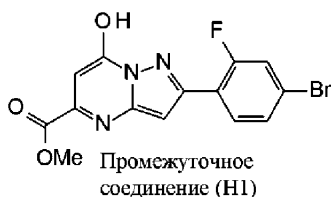
LiHMDS 1,5M в THF (0,8 мл; 1,2 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения (G313) (220 мг; 0,462 ммоль) и PhNTf₂ (430 мг; 1,2 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C и в атмо-

сфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 4 ч. Смесь гасили путем добавления воды и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 470 мг (колич.; чистота 60%) промежуточного соединения (G314) в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли как таковой на следующем этапе.

Промежуточное соединение (G315).

Суспензию промежуточного соединения (G314) (470 мг; 0,463 ммоль; чистота 60%) и K_2CO_3 (77 мг; 0,556 ммоль) в MeOH (4 мл) дегазировали путем барботирования N_2 в течение 15 мин перед добавлением $Pd(OAc)_2$ (10 мг; 4,45 мкмоль) и dppp (20 мг; 48,5 мкмоль). Полученную смесь продували с помощью CO (3×) затем повышали давление с CO (10 бар) и нагревали при $120^\circ C$ в течение ночи. Смесь фильтровали через подушку из Celite® и целит промывали с помощью EtOAc. Добавляли воду и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 30 мкм, 40 г Grace®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/AcOEt от 90:10 до 40:60) с получением 134 мг (56%) промежуточного соединения (G315) в виде белой пены.

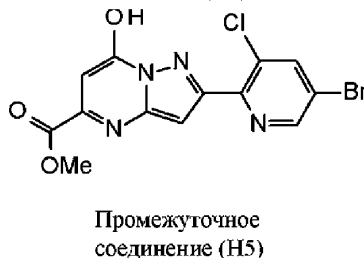
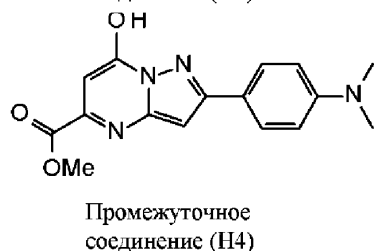
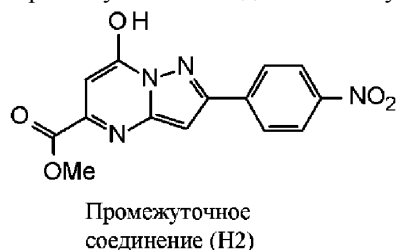
Промежуточное соединение (H).



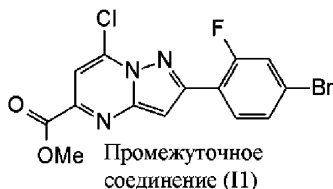
Промежуточное соединение (H1).

Смесь 5-(4-бром-2-фторфенил)-1H-пиразол-3-амин (10 г, 39 ммоль) и диметилацетилендикарбоксилата (5,54 г, 39 ммоль) в AcOH (250 мл) перемешивали при RT в течение 6 ч. Растворитель выпаривали и добавляли воду к остатку. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 7,75 г (54%) промежуточного соединения (H1).

Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Промежуточное соединение (I).



Промежуточное соединение (I1).

Суспензию промежуточного соединения (H1) (7,75 г, 21,1 ммоль) в $POCl_3$ (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. $POCl_3$ выпаривали и остаток поглощали с помощью водного раствора Na_2CO_3 . Твердое вещество отфильтровывали с получением 8,23 г (колич.) промежуточного соединения (I1).

Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Промежуточное соединение (I3).

N,N-диметиланилин (4,2 г, 34,7 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения (I2) (3,5 г, 11 ммоль) в POCl₃ (90 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. POCl₃ выпаривали и остаток поглощали с помощью водного раствора Na₂CO₃. Твердое вещество отфильтровывали с получением 1,52 г (41%) промежуточного соединения (I3).



Промежуточное соединение (I4).

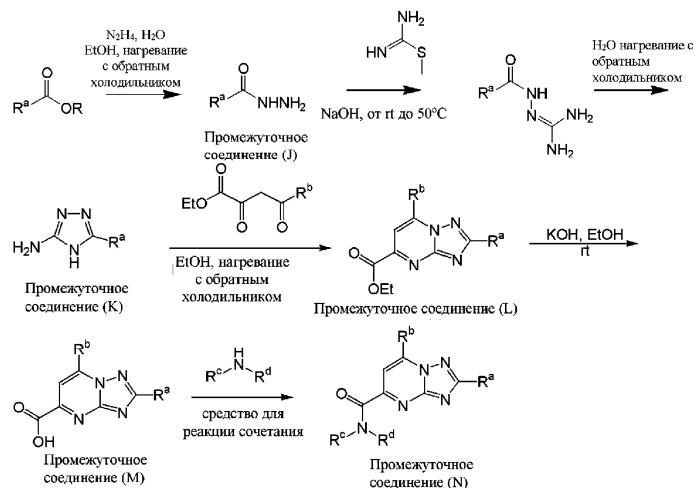
Промежуточное соединение (I3) (1 г, 2,87 ммоль) нагревали с обратным холодильником в POCl₃ (10 мл) до его растворения. После охлаждения до RT реакционную смесь разбавляли эфиром, затем осадок отфильтровывали и промывали с помощью простого эфира с получением 0,45 г (40%) промежуточного соединения (I4).

Следующее промежуточное соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.

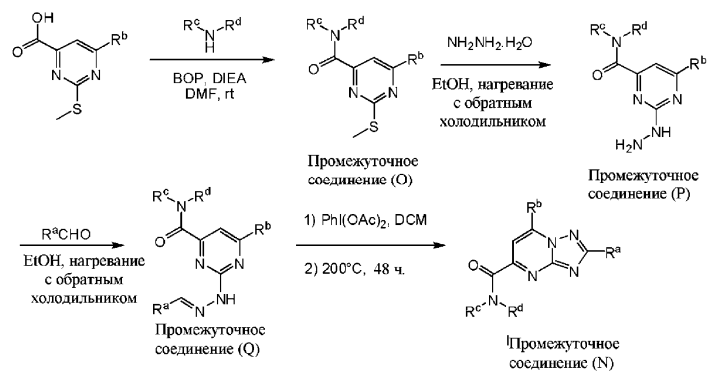


Промежуточные соединения (J), (K), (L), (M), (N), (O), (P), (Q).

Первый подход



Второй подход



Промежуточное соединение (J).

Промежуточное соединение (J1).

Гидрат гидразина (5 мл, 0,12 моль) добавляли к раствору сложного метилового эфира 2-фтор-4-нитро-бензойной кислоты (10,5 г, 0,05 моль) в безводном EtOH (100 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении, а неочищенное промежуточное соединение (J1) использовали без очистки для следующей стадии.



Промежуточное соединение (K).

Промежуточное соединение (K1).

S-метилизотиоурония сульфат (7,0 г, 0,05 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения (J1) (0,05 моль) в NaOH (1% водный раствор) (250 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью ледяной воды и высушивали. Остаток растворяли в воде и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 26 ч. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью ледяной воды и высушивали с получением 2,5 г (21% за 2 стадии) промежуточного соединения (K1).



Промежуточное соединение (L).

Промежуточное соединение (L1).

Этил-2,4-диоксогексаноат (1,9 г, 11,0 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения (K1) (2,5 г, 11,0 ммоль) в безводном EtOH (50 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток очищали путем перекристаллизации из EtOH с получением 0,7 г (18%) промежуточного соединения (L1).



Промежуточное соединение (L2).

Смесь 3-(2-тиенил)-1H-1,2,4-триазол-5-амин (1,00 г, 6 ммоль) и этил-2,4-диоксогексаноата (1,03 г, 6 ммоль) в сухом EtOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до RT осадок отфильтровывали и высушивали с получением 0,7 г (39%) промежуточного соединения (L2).



Промежуточное соединение (M).

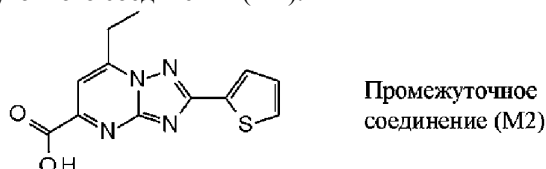
Промежуточное соединение (M1).

KOH (0,22 г, 3,9 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения (L1) (0,7 г, 1,9 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток поглощали водой и промывали с помощью простого эфира. Водный слой нейтрализовали с помощью концентрированной HCl (0,35 мл) до pH 7. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 0,6 г (99%) промежуточного соединения (M1).

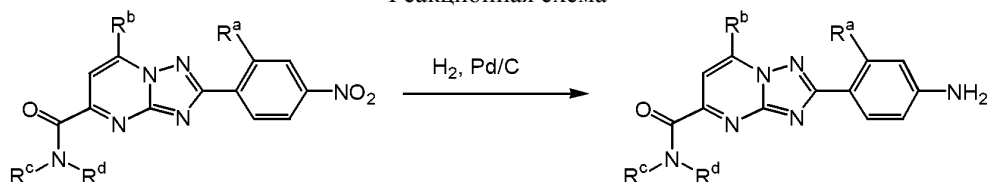


Промежуточное соединение (M2).

КОН (0,259 г, 4,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (L2) (0,70 г, 2,3 ммоль) в EtOH (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, затем остаток поглощали с помощью воды и промывали с помощью простого эфира. Водный слой нейтрализовали с помощью концентрированной HCl до pH 7. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 0,56 г (88%) промежуточного соединения (M2).



Реакционная схема



Промежуточное соединение (N).

Промежуточное соединение (N1).

TBTU (0,68 г, 2,1 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (M1) (0,6 г, 1,8 ммоль), 2-метилазепана (0,24 г, 2,1 ммоль) и DIEA (0,5 мл, 2,9 ммоль) в DCM (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,7 г (90%) промежуточного соединения (N1).



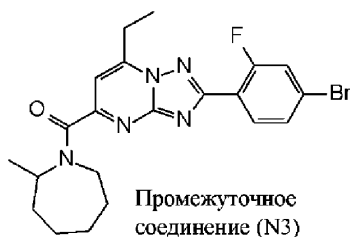
Промежуточное соединение (N2).

Промежуточное соединение (N1) (0,7 г, 1,6 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли Pd/C (0,1 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при RT в атмосфере водорода (1 бар). Затем раствор фильтровали через подушку из Celite® для удаления катализатора и фильтрат выпаривали. Остаток очищали путем перекристаллизации из EtOAc/эфир с получением 0,63 г (99%) промежуточного соединения (N2).



Промежуточное соединение (N3).

(Диакетоксид)бензол (7,27 г, 22,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (Q1) (8,70 г, 22,6 ммоль) в сухом DCM (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток нагревали при 200°C в течение 48 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,2 г промежуточного соединения (N3).



Промежуточное соединение (N4).

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150 мг, 0,13 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (N3) (300 мг, 0,65 ммоль), KCN (170 мг, 2,6 ммоль) и CuI (10 мг) в безводном CH_3CN (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 160°C в течение 2 ч с использованием одного одномодового микроволнового реактора с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 170 мг (64%) промежуточного соединения (N4).



Промежуточное соединение (O).

Промежуточное соединение (O1).

Смесь 6-этил-2-(метилтио)-4-пиримидинкарбоновой кислоты (4,73 г, 23,9 ммоль), BOP (11,79 г, 26 ммоль) и DIEA (4,61 г, 36 ммоль) и 2-метилазепана (2,97 г, 26 ммоль) в сухом DMF (25 мл) перемешивали при RT в течение 6 ч. Растворитель выпаривали, затем смесь промывали водой и экстрагировали с помощью CHCl_3 . Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc (2/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 5,55 г (79%) промежуточного соединения (O1).



Промежуточное соединение (P).

Промежуточное соединение (P1).

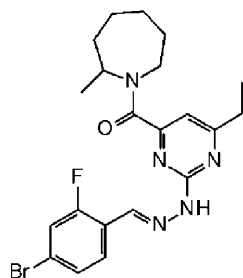
Смесь промежуточного соединения (O1) (5,55 г, 18,9 ммоль) и гидрата гидразина (50 мл) в EtOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, THF). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 5,25 г (100%) промежуточного соединения (P1).



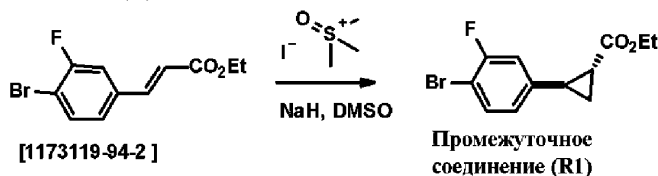
Промежуточное соединение (Q).

Промежуточное соединение (Q1).

Смесь промежуточного соединения (P1) (5,25 г, 19 ммоль) и 2-фтор-4-бромбензальдегида (3,84 г, 19 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривали с получением 8,70 г (100%) промежуточного соединения (Q1). Продукт применяли без очистки на следующей стадии.

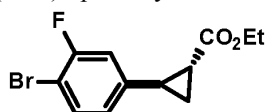
Промежуточное
соединение (Q1)

Промежуточное соединение (R).

Промежуточное
соединение (R1)

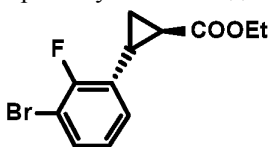
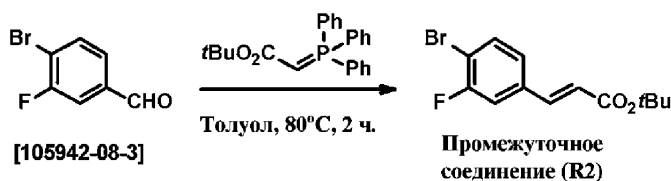
Промежуточное соединение (R1).

Триметилсульфоксония йодид CAS [1774-47-6] (10,6 г; 48,3 ммоль) добавляли к смеси NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (1,9 г; 48 ммоль) в DMSO (330 мл) при RT. Полученную смесь перемешивали при RT в течение 20 мин, затем добавляли сложный (2E)-3-(4-бром-3-фторфенил)этиловый эфир CAS [1173119-94-2] (11 г; 40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при RT в течение 24 ч, затем 60°C в течение 24 ч. Добавляли воду и EtOAc и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали в EtOAc, фильтровали (твердое вещество отбрасывали). Маточный раствор выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 100/0 до 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 3,45 г (30%) промежуточного соединения (R1) в виде смеси трансизомеров.



Промежуточное соединение (R1)

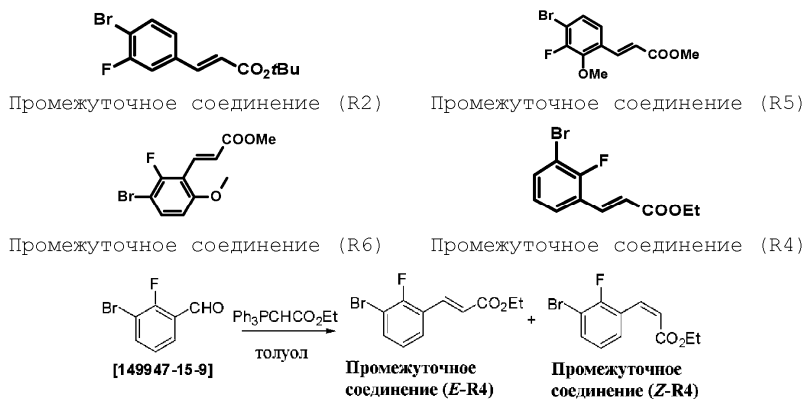
Следующее промежуточное соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.

Промежуточное соединение (R3)
Реакционная схемаПромежуточное
соединение (R2)

Промежуточное соединение (R2).

Смесь 4-бром-3-фторбензальдегида CAS [105942-08-3] (11,4 г; 56,2 ммоль) и (трет-ботоксикарбонилметил)трифенилфосфорана (25,4 г; 67,5 ммоль) в сухом толуоле (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением белого твердого вещества, которое растирали в гептане и фильтровали (дважды). Осадок (PPh_3O) отбрасывали и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного соединения. Твердое вещество перекристаллизовали в гептане, фильтровали и промывали с помощью гептана с получением 5,4 г (32%) промежуточного соединения (R2) в виде белого твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Промежуточное соединение (E-R4)-(Z-R4).

(Карбэтоксиметил)трифенилфосфоран (144 г; 414 ммоль) порциями добавляли к смеси 3-бром-2-фторбенальдегида (70 г; 345 ммоль) в толуоле (700 мл) с контролем температуры (ледяная баня). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали в Et₂O и фильтровали. Твердое вещество отбрасывали (PPh₃O) и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 1080 г (330 г+750 г), Grace Resolv®, загрузка жидкой фазой (гептан), градиент подвижной фазы: гептан/DCM от 80/20 до 50/50) с получением 93,5 г твердого вещества. Твердое вещество снова очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 1500 г, Grace Resolv®, загрузка жидкой фазой (гептан), градиент подвижной фазы: гептан/DCM от 80/20 до 50/50) 42,5 г смеси промежуточного соединения (E)-R4 и (Z)-R4 и 53,2 г (55%) чистого промежуточного соединения (E)-R4. 28,8 г смеси промежуточного соединения (E)-R4 и (Z)-R4 очищали путем ахиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralcel® OD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% iPrOH) с получением 4,37 г (5%) чистого промежуточного соединения (Z)-R4 и 22,0 г (23%) промежуточного соединения (E)-R4 в виде бесцветного масла.

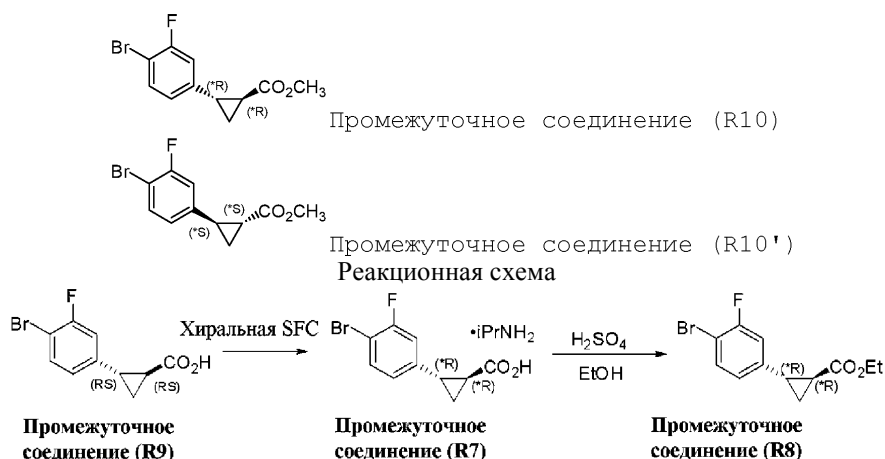
Промежуточное соединение (R9).

Смесь промежуточного соединения R1 (6,60 г; 21,8 ммоль) и LiOH·H₂O (2,75 г; 65,5 ммоль) в THF (100 мл) и H₂O (50 мл) перемешивали при rt в течение 18 ч. Водный раствор KHSO₄ (10%) и EtOAc добавляли в реакционную смесь и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace Resolv®, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH от 90/10/0,25 до 60/40/1) с получением 4,00 г (71%) промежуточного соединения (R9) в виде белого твердого вещества.



Промежуточное соединение (R10).

Смесь промежуточного соединения (R9) (4,0 г; 15,4 ммоль), L-ментола (2,90 г; 18,5 ммоль), COMU® (9,92 г; 23,2 ммоль) и DIEA (скорректированного) (8,0 мл; 46 ммоль) в DMF (150 мл) перемешивали при rt в течение ночи. Добавляли H₂O и 50 мл HCl 1M и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в DMF (100 мл) и L-ментоле (2,90 г; 18,5 ммоль), добавляли COMU® (9,92 г; 23,2 ммоль) и DIEA (8,0 мл; 46 ммоль) и перемешивали при rt в течение ночи. Добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 220 г Graceresolv®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH от 98/2/0,625 до 60/40/1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли in vacuo с получением 4,2 г смеси 2 диастереомеров в виде бесцветного масла. Смесь очищали путем хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK® IC 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 93% CO₂, 7% iPrOH) с получением 2,23 г первого диастереомерного промежуточного соединения (R10') (*S,*S) в виде белого твердого вещества и 1,98 г второго диастереомерного промежуточного соединения (R10) (*R,*R) в виде белого твердого вещества.



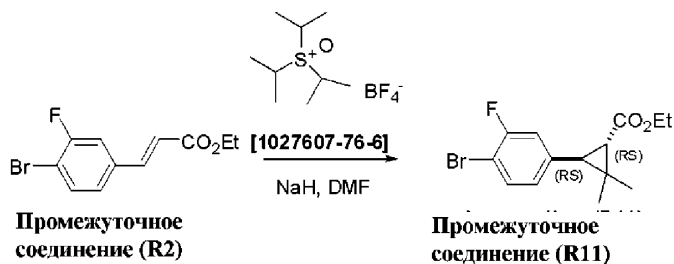
Промежуточное соединение (R7).

19,9 г промежуточного соединения (R9) очищали путем хиральной SFC (неподвижная фаза: Lux cellulose® 25 мкм 250×21,2 мм, подвижная фаза: 80% CO_2 , 20% iPrOH (1,0% iPrNH_2)) с получением 10,9 г первого диастереомерного (**S,*S*) и 12,7 г второго диастереомерного (**R,*R*) промежуточного соединения (R7).

Промежуточное соединение (R8).

H_2SO_4 98% (9,80 мл; 184 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (R7) (12,7 г; 36,8 ммоль) в EtOH (170 мл) при rt . Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. Затем добавляли водный раствор NaHCO_3 , солевой раствор и EtOAc в реакционную смесь. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и высушивали с получением 11,5 г (колич.) промежуточного соединения (R8).

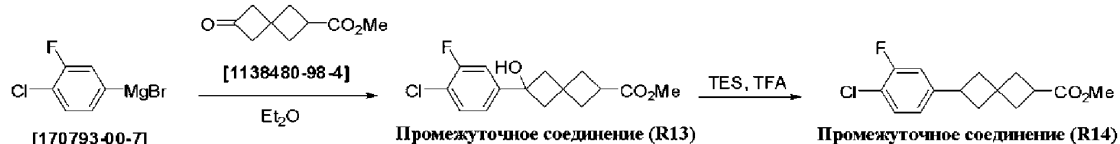
Реакционная схема



Промежуточное соединение (R11).

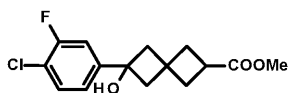
При 0°C в атмосфере N_2 добавляли NaH 60% (310 мг; 7,75 ммоль) к раствору трис-(1-метилэтил)сульфоксония (2,5 г; 7,57 ммоль) в DMF (60 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин перед медленным добавлением промежуточного соединения R2 (1,7 г; 6,23 ммоль) в DMF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 42 ч. По каплям добавляли воду. Затем добавляли 1М HCl , солевой раствор и EtOAc . Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace®, загрузка (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100/0 до 90/10 в 10 CV) с получением 60 мг промежуточного соединения (R11).

Реакционная схема



Промежуточное соединение (R13).

В атмосфере N_2 при 0°C медленно добавляли 4-хлор-3-фторфенилмагния бромид 0,5М в THF (2 мл; 1 ммоль) (за приблизительно 7 мин) к раствору метил-6-оксо-спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (168 мг; 1 ммоль) в сухом Et_2O (10 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Добавляли 10% водн. NH_4Cl и выполняли экстракцию с помощью EtOAc . Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4), выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г Grace® Resolv, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением 152 мг (50%) промежуточного соединения (R13) в виде бесцветной смолы.

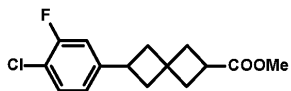
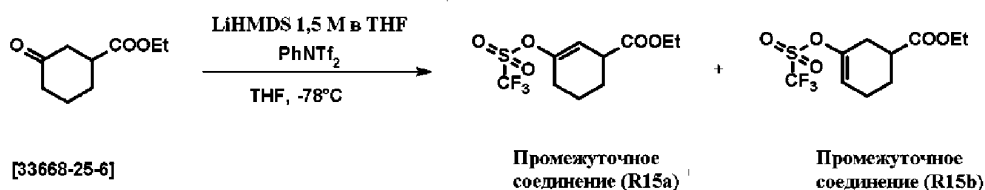


Промежуточное соединение (R13)

Промежуточное соединение (R14).

Медленно добавляли TFA (5 мл; 65,3 ммоль) при 0°C к смеси промежуточного соединения (R13) (2 г; 6,70 ммоль) и TES (1,2 мл; 7,51 ммоль) в DCM (40 мл).

Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при rt в течение 3 ч. Добавляли 1н. NaOH (до основного pH). Смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄), выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 120 г Grace® Resolv, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 80:20) с получением 1,01 г (53%) промежуточного соединения (R14) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение (R14)
Реакционная схема

Промежуточные соединения (R15a/R15b).

LiHMDS 1,5М в THF (0,41 мл, 617 мкмоль) добавляли к раствору этил-3-оксоциклогексан-карбоксилата (100 мг, 588 мкмоль) в THF (1,3 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч перед добавлением PhNTf₂ (220 мг, 617 мкмоль) в THF (1,3 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем обеспечивали нагревание до rt в течение ночи. Смесь гасили путем добавления насыщ. NH₄Cl (0,86 мл) и растворитель удаляли под вакуумом. Добавляли Et₂O и водный раствор NaOH (0,3М) и слои разделяли. Органический слой промывали с помощью водного раствора NaOH (0,3М) (один раз), насыщенного водного раствора NH₄Cl (один раз) и солевого раствора (один раз), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 143 мг смеси промежуточного соединения (R15a) и промежуточного соединения (R15b) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки на следующем этапе.

Реакционная схема

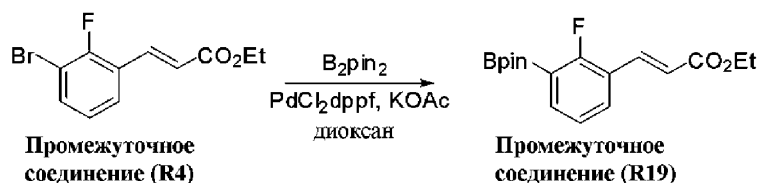


Промежуточное соединение (R17).

AcCl (0,28 мл; 4,0 ммоль) по каплям добавляли к смеси 3-(4-бром-3-фторфенил)-2-пропен-1-ола (0,84 г; 3,64 ммоль) и TEA (1,0 мл; 7,3 ммоль) в DCM (36 мл) и смесь перемешивали при rt в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество AcCl (52 мкл; 0,73 ммоль) и DMAP (22 мг; 0,182 ммоль) и смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество AcCl (0,13 мл; 1,8 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при rt в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и водного раствора NaHCO₃ (10%). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (один раз). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением 983 мг промежуточного соединения (R17).

Промежуточное соединение (R18).

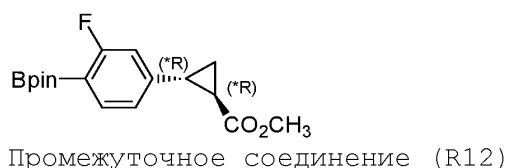
Триметилсилил-(фторсульфонил)дифторацетат (2,2 мл; 11 ммоль) в толуоле (9 мл) по каплям добавляли за 6 ч (с помощью шприцевого насоса) к смеси промежуточного соединения (R17) (1,2 г; 4,4 ммоль) и NaF (18 мг; 0,43 ммоль) в толуоле (8 мл) при 105°C. Полученную смесь перемешивали при 105°C в течение 16 ч, по каплям добавляли дополнительное количество триметилсилил-(фторсульфонил)дифторацетата (2,2 мл; 11 ммоль) в толуоле (2 мл) за 4 ч (с помощью шприцевого насоса). Смесь выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 80 г interchim®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/толуол от 50/50 до 0/100) с получением 0,63 г (44%) промежуточного соединения (R18).



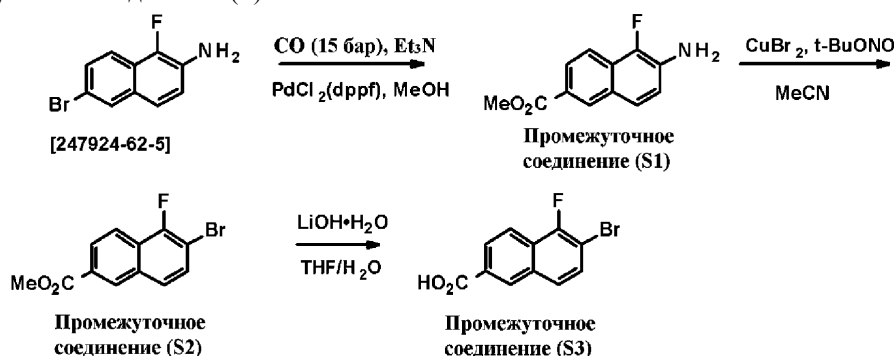
Промежуточное соединение (R19).

B₂pin₂ (0,560 г, 2,20 ммоль) и KOAc (0,360 г, 3,66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (R4) (0,500 г, 1,83 ммоль) в диоксане (6 мл) при rt. Смесь продували (дважды) аргоном и добавляли PdCl₂dppf (0,134 г, 0,183 ммоль). Смесь снова продували (дважды) аргоном и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiOH с зернами правильной формы; 50 мкм, Interchim® 40 г, градиент подвижной фазы: циклогексан/EtOAc от 98/02 до 50/50). Необходимую фракцию собирали и выпаривали in vacuo с получением 0,850 г (100%) промежуточного соединения (R19) в виде коричневого масла.

Следующее промежуточное соединение получали согласно получению промежуточного соединения (R19).



Промежуточное соединение (S).



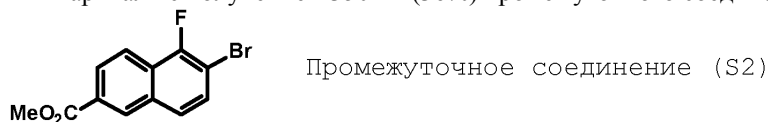
Промежуточное соединение (S1).

В бомбе из нержавеющей стали в дегазированную смесь 2-амино-6-бром-1-фторнафталина CAS [247924-62-5] (988 мг; 4,12 ммоль) и Et₃N (1,4 мл; 10,1 ммоль) в MeOH (28 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (212 мг; 0,289 ммоль). Полученную смесь карбонилировали при 15 бар CO в течение 24 ч при 130°C. Смесь охлаждали до RT и выпаривали до сухого состояния с получением 1,91 г неочищенного продукта, которые очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 80/20 до 50/50). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 801 мг (89%) промежуточного соединения (S1).



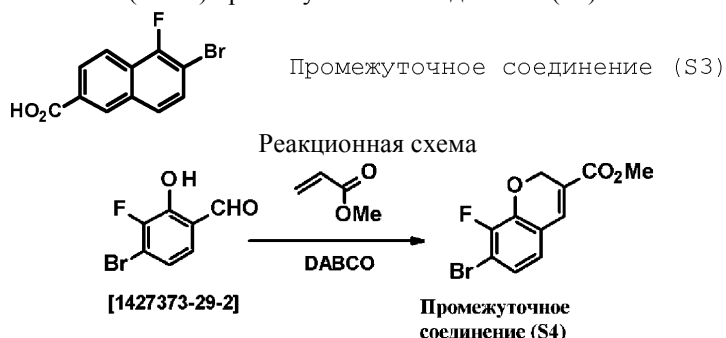
Промежуточное соединение (S2).

К смеси CuBr (1,15 г; 5,15 ммоль) и трет-бутилнитрита CAS [540-80-7] (613 мкл; 5,15 ммоль) в CH₃CN (45 мл) добавляли промежуточное соединение (S1) (753 мг; 3,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением 870 мг неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от 10 0/0 до 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 350 мг (36%) промежуточного соединения (S2).



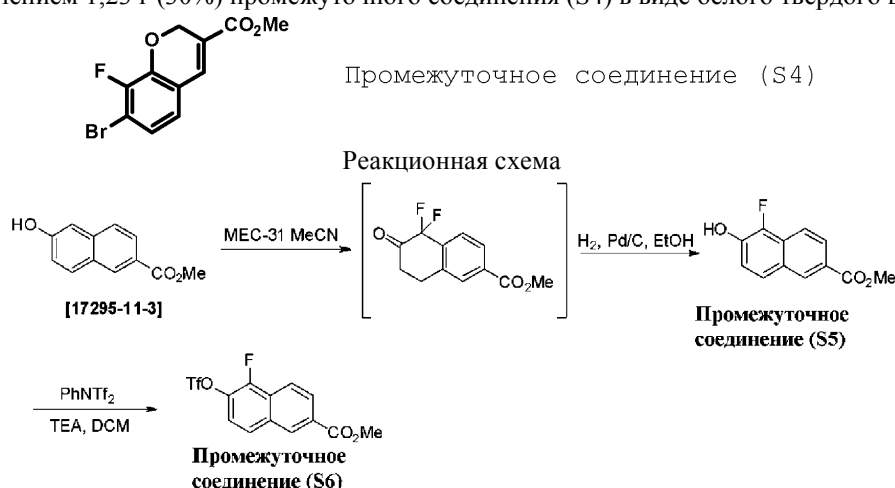
Промежуточное соединение (S3).

Смесь промежуточного соединения (S2) (350 мг; 1,24 ммоль) и LiOH·H₂O (78 мг; 1,85 ммоль) в THF (7 мл) и H₂O (3,5 мл) перемешивали при RT в течение 64 ч. Добавляли воду и смесь промывали (дважды) с помощью DCM. Водный слой подкисляли с помощью 3н. HCl и экстрагировали с помощью DCM (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 337 мг (100%) промежуточного соединения (S3).



Промежуточное соединение (S4).

Смесь 4-бром-3-фтор-2-гидроксibenзальдегида (2,8 г; 12,8 ммоль), сложного метилакрилатного эфира (6,9 мл; 76,7 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (287 мг; 2,56 ммоль) нагревали при 150°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Добавляли воду и солевой раствор и водный слой экстрагировали с помощью DCM (дважды). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc от: 95/5 до 50/50) с получением 1,23 г (30%) промежуточного соединения (S4) в виде белого твердого вещества.



Промежуточное соединение (S5).

Добавляли 1,1'-дифтор-2,2'-бипиридиния бис(тетрафторборат) (MEC-31) CAS[178439-26-4] (6,5 г; 18 ммоль) к раствору 6-метоксикарбонил-2-нафтола [17295-11-3] (3,0 г; 15 ммоль) в CH₃CN (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Добавляли водный раствор HCl (1н.) и DCM и осадок отфильтровывали. Фильтрат декантировали и водный слой экстрагировали с помощью DCM (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением 3,7 г содержащего дифтор промежуточного соединения в виде оранжевого твердого вещества. Содержащее дифтор промежуточное соединение гидрогенизировали в EtOH (147 мл) с Pd/C (10%) (971 мг) в качестве катализатора при rt при 1 бар водорода в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью EtOH. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 80 г interchim®, сухая загрузка, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100/0 до 60/40) с получением 328 мг промежуточного соединения (S5) и 2,2 г смеси CAS [17295-11-3] и промежуточного соединения (S5) (25:75).

Промежуточное соединение (S6).

N-фенилтрифторметансульфонимид (672 мг; 1,88 ммоль) и Et₃N (328 мкл; 2,37 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (S5) (345 мг; 1,57 ммоль) в DCM (4,5 мл) при RT и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Затем добавляли водный раствор HCl (1M). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (один раз). Органический слой промывали с помощью водного насыщенного раствора NaHCO₃, затем солевого раствора, высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали с

помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace resolve®, сухая загрузка (на Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 40/60) с получением 590 мг (87%) промежуточного соединения (S6) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании.



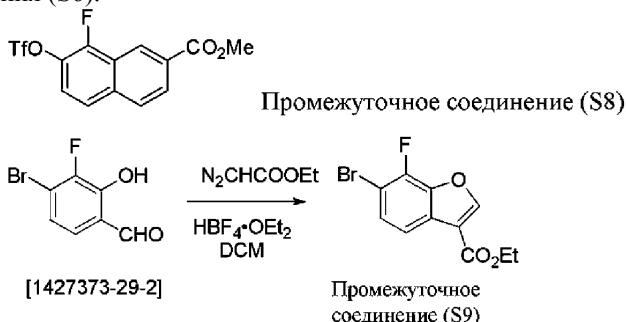
Промежуточное соединение (S7).

В сосуде Шленка MEC-31 CAS [178439-26-4] (2 г; 5,52 ммоль) добавляли к раствору сложного метилового эфира 7-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты (1 г; 4,60 ммоль) в CH₃CN (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду и водный насыщенный раствор NaHCO₃ и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 раза). Органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г Merck®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 40/60) с получением 175 мг чистого промежуточного соединения (S7) (17%) в виде белого твердого вещества и 748 мг неочищенного промежуточного соединения (S7) в виде желтого масла (чистота 55%).



Промежуточное соединение (S8).

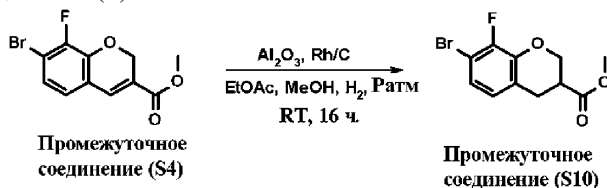
Образование промежуточного соединения (S8) осуществляли согласно той же процедуре, что и для промежуточного соединения (S6).



Промежуточное соединение (S9).

Этилдиазоацетат (1,15 мл, 11,0 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-бром-3-фторсалицилальдегида (0,400 г, 1,83 ммоль) и комплекса тетрафторборной кислоты диэтилового эфира (0,050 мл, 0,37 ммоль) в DCM (4 мл) при rt. Через 2 ч растворитель выпаривали и добавляли концентрированную H₂SO₄ (0,6 мл). Через 10 мин реакционную смесь разбавляли с помощью 10 мл DCM и нейтрализовали насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Раствор экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 40-63 мкм, Fluka® градиент подвижной фазы: пентан/EtOAc от 100/00 до 90/10) с получением 0,190 г (38%) промежуточного соединения (S9) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение (S).



Промежуточное соединение (S10).

К раствору промежуточного соединения (S4) (0,237 г; 0,83 ммоль) в EtOAc (9,5 мл) и MeOH (1,6 мл), дегазированный с помощью N₂, добавляли Al₂O₃ (0,0051 г; 0,05 ммоль) и родий на активированном угле (0,085 г, 0,041 ммоль) и смесь гидрогенизировали при атмосферном давлении H₂ при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор отфильтровывали на подушке из Celite® и растворитель удаляли

при пониженном давлении с получением 0,219 г (92%) промежуточного соединения (S10) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании.



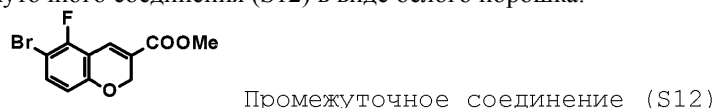
Промежуточное соединение (S11).

Этилбромацетат (0,33 мл, 2,97 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-2-фтор-6-гидроксibenзальдегида (0,5 г, 2,28 ммоль) и K_2CO_3 (0,63 г, 4,57 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через тонкую подушку из Celite®. Фильтрат подкисляли до pH 2 с помощью 3н. HCl и раствор экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, подвижная фаза пентан/EtOAc 100/00-90/10) с получением после выпаривания 0,252 г (38%) промежуточного соединения (S11) в виде белого твердого вещества.

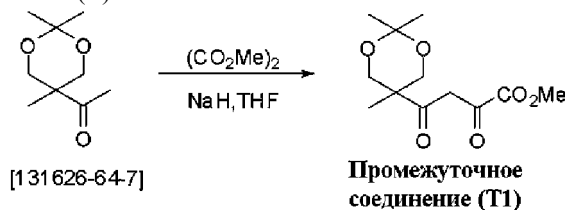


Промежуточное соединение (S12).

Метилакрилат (1,96 мл, 21,9 ммоль) и DABCO (0,082 г, 0,730 ммоль) добавляли к 3-бром-2-фтор-6-гидроксibenзальдегиду (0,850 г, 3,65 ммоль) при rt. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 45 мин с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, подвижная фаза циклогексан/EtOAc 98/02-50/50). Необходимую фракцию собирали и выпаривали in vacuo с получением 0,230 г (22%) промежуточного соединения (S12) в виде белого порошка.



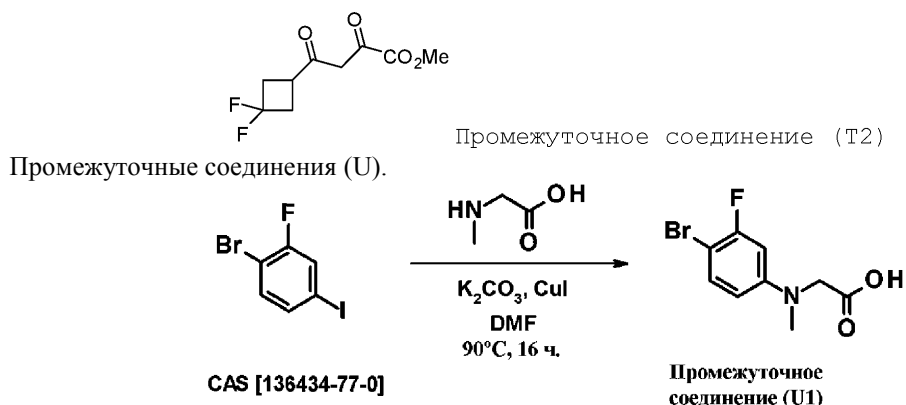
Промежуточные соединения (T).



Промежуточное соединение (T1).

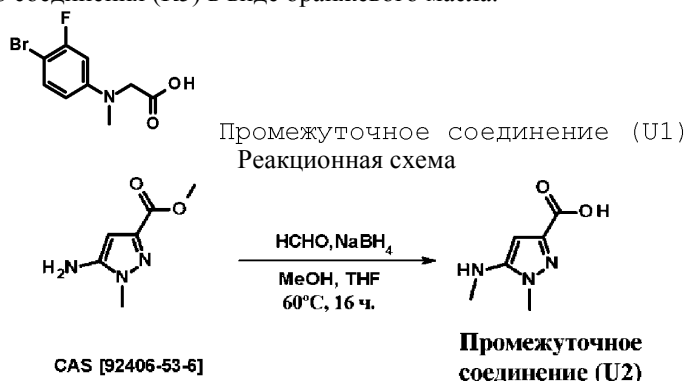
К раствору 1-(2,2,5-триметил-1,3-диоксан-5-ил)этанона (8,4 г, 48,8 ммоль) в THF (84 мл) добавляли NaH 60% в минеральном масле (2,9 г, 73,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. В полученную реакцию смесь добавляли диметилосалат (8,6 г, 73,2 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до rt смесь гасили с помощью насыщенного водного NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, подвижная фаза: пентан/EtOAc 90/10) с получением 4 г (32%) промежуточного соединения (T1) в виде оранжевого масла.

Следующее промежуточное соединение получали согласно получению промежуточного соединения (T1).



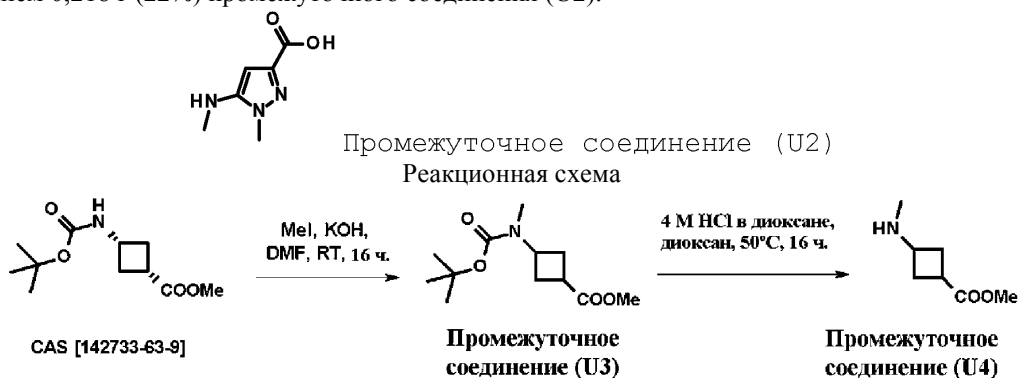
Промежуточное соединение (U1).

Раствор 1-бром-2-фтор-4-йодбензола (0,5 г, 1,66 ммоль), саркозина (0,37 г, 4,15 ммоль), K_2CO_3 (0,23 г, 1,66 ммоль) и CuI (0,063 г, 0,33 ммоль) в DMF (13 мл) продували потоком N_2 в течение 5 мин, а затем перемешивали и нагревали при 90°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и водный слой подкисляли с помощью HCl 3н. Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc , промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 0,41 г (94%) промежуточного соединения (R5) в виде оранжевого масла.



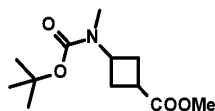
Промежуточное соединение (U2).

Формальдегид (1,51 мл, 20,11 ммоль) добавляли к раствору метил-5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,78 г, 5,03 ммоль) в MeOH (8 мл) и THF (8 мл) при комнатной температуре и раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли натрия боргидрид (0,95 г, 25,14 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь выливали на лед, органический слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,218 г (22%) промежуточного соединения (U2).



Промежуточное соединение (U3).

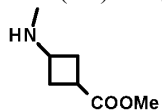
Раствор метил-цис-3-(Вос-амино)циклобутанкарбоксилата (0,95 г, 4,14 ммоль), MeI (0,28 мл, 4,56 ммоль) и KOH (0,26 г, 4,56 ммоль) в DMF (32 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор разбавляли с помощью EtOAc . Органический слой промывали водой (4×) затем соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли DMF (32 мл) к остатку, а затем добавляли йодметан (0,28 мл, 4,56 ммоль) и KOH (0,26 г, 4,56 ммоль), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор разбавляли с помощью EtOAc . Органический слой промывали водой (4×) затем соевым раствором, высушивали над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,636 г (54%) промежуточного соединения (U3) в виде бесцветного масла.



Промежуточное соединение (U3)

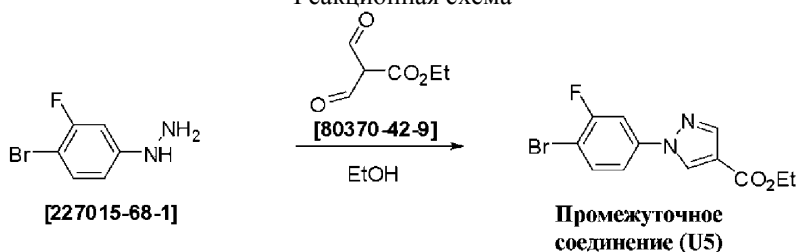
Промежуточное соединение (U4).

4М HCl в диоксане (10,29 мл, 41,15 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (U3) (0,589 г, 2,06 ммоль) в 1,4-диоксане (35,2 мл) при комнатной температуре и раствор перемешивали в течение ночи при 50°C. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 0,436 г (94%) промежуточного соединения (U4) в виде бесцветного масла.



Промежуточное соединение (U4)

Реакционная схема



Промежуточное соединение (U5)

Промежуточное соединение (U5).

В герметизированную пробирку добавляли (4-бром-3-фторфенил)гидразин (931 мг; 4,54 ммоль) при 0°C к раствору этил-2-формил-3-оксoproпаноата (654 мг; 4,54 ммоль) в EtOH (3,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью EtOH и высушивали на фритте с получением 1,21 г (85%) промежуточного соединения (U5) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

Реакционная схема



Промежуточное соединение (U6)

Промежуточное соединение (U7)

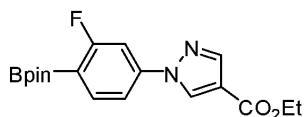
Промежуточное соединение (U6).

В сосуда Шленка раствор 4-хлор-3-фторйодбензола (7,3 г, 28,4 ммоль), K₃PO₄ (16,1 г, 75,9 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида (3,1 г, 19,0 ммоль) и P(tBu)₃·HBF₄ (551 мг, 1,90 ммоль) в диоксане (150 мл) продували с помощью N₂ (3×). Добавляли Pd(OAc)₂ (213 мг; 0,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем охлаждали до rt. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г Grace®, введение жидкой фазы (гептан), градиент подвижной фазы: от гептана 100% до гептана 70%, EtOAc 30%) с получением 1,91 г (37%) промежуточного соединения (U6) в виде оранжевого масла.

Промежуточное соединение (U7).

Смесь промежуточного соединения (U6) (3,88 г; 8,28 ммоль; 55%), B₂pin₂ (3,15 г; 12,4 ммоль) и KOAc (1,6 г; 16,6 ммоль) в диоксане (70 мл) продували азотом. Pd₂dba₃ (758 мг; 0,828 ммоль) и XPhos (395 мг; 0,828 ммоль) добавляли и смесь продували азотом, затем перемешивали в течение 18 ч при 110°C. Добавляли EtOAc и воду. Смесь фильтровали через подушку из Celite® и фильтрат декантировали. Органический слой промывали солевым раствором (один раз), высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г Grace®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 50/50) с получением 1,85 г (64%) промежуточного соединения (U7) в виде бежевого твердого вещества.

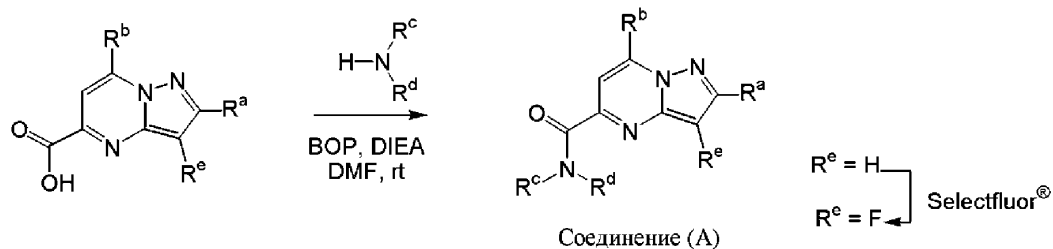
Следующее промежуточное соединение получали согласно получению промежуточного соединения (U7).



Промежуточное соединение (U8)

С. Синтез конечных соединений.

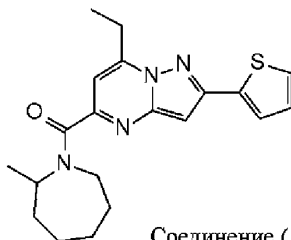
Общая схема



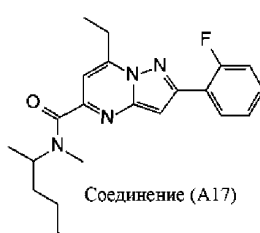
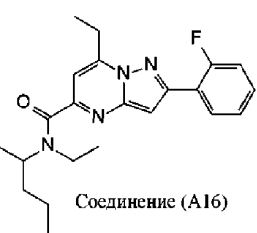
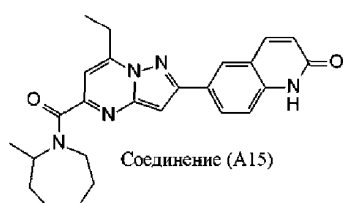
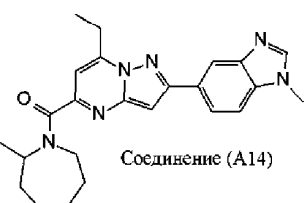
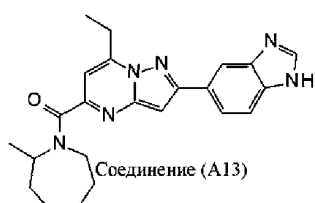
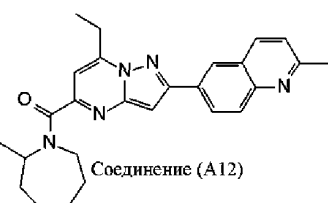
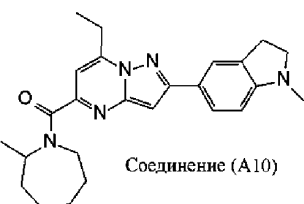
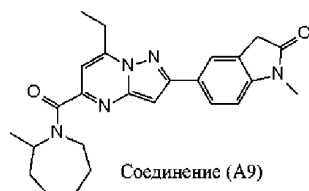
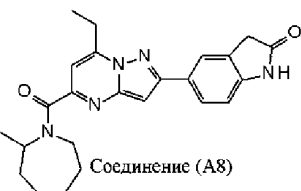
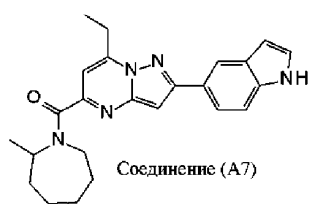
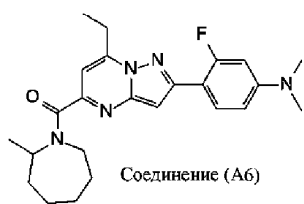
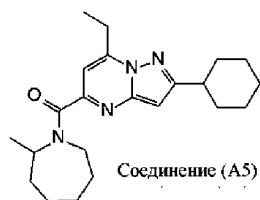
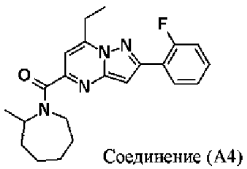
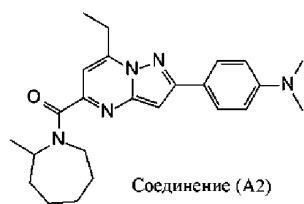
Соединение (А).

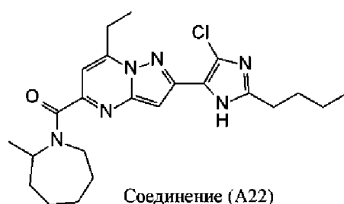
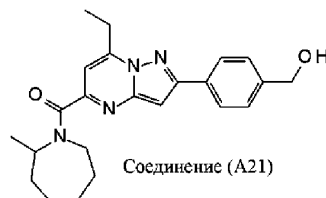
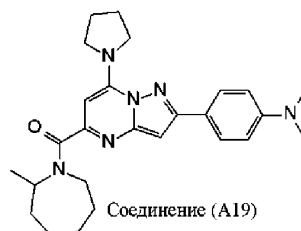
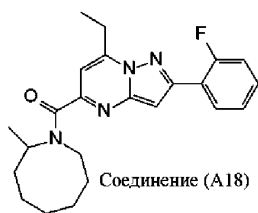
Соединение (А1).

Смесь промежуточного соединения (Е8) (100 мг, 0,37 ммоль), BOP (181 мг, 0,40 ммоль), DIEA (71 мг, 0,55 ммоль) и 2-метилазепана гидрохлорида (0,40 ммоль) в сухом DMF (25 мл) перемешивали при RT в течение 6 ч. Растворитель выпаривали, затем остаток поглощали с помощью $CHCl_3$ и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, $CHCl_3/Et_2O$). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из гексан/ Et_2O (1/1) с получением (100%) соединения (А1).



Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.





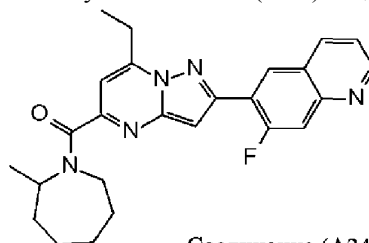
Соединение (A23).

TFA (1 г, 8,8 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G5) (0,50 г, 1,0 ммоль) в сухом DCM (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 6 ч. Смесь нейтрализовали с помощью Na_2CO_3 и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью гексана, твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением 0,38 г (96%) соединения (A23).

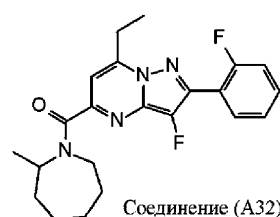
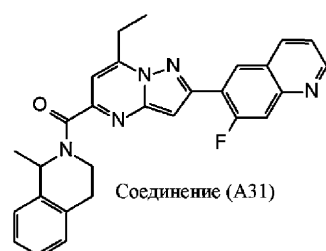
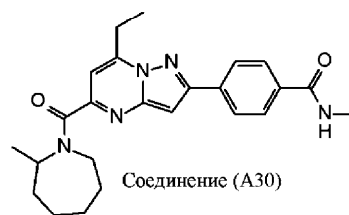
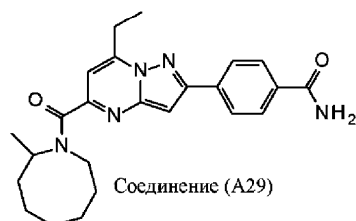
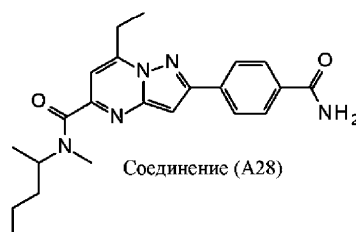
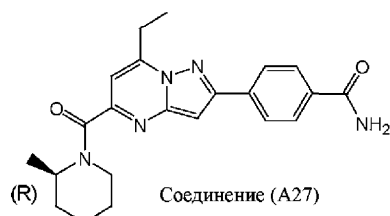
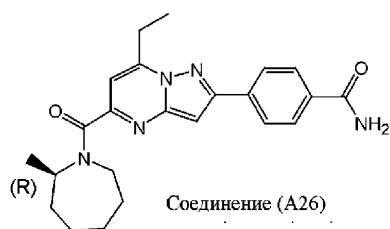
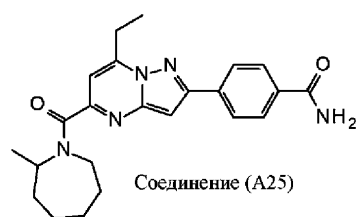


Соединение (A24).

TBTU (100 мг, 0,3 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (E22) (110 мг, 0,3 ммоль), 2-метилазепана гидрохлорида (44 мг, 0,3 ммоль) и DIEA (0,15 мл, 0,9 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 23 мг (18%) соединения (A24).



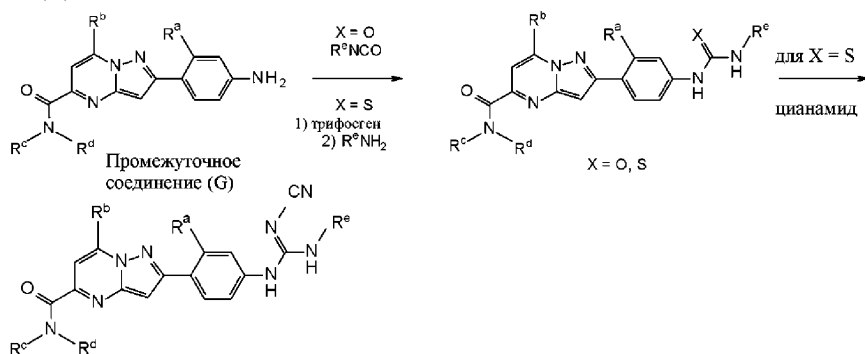
Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (A32).

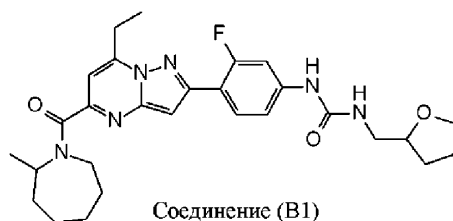
Selectfluor® (0,5 г, 1,4 ммоль) добавляли к раствору соединения (A4) (0,265 г, 0,7 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 24 ч, затем добавляли водный раствор NaHCO₃ (90 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью HPLC с получением 23 мг (9%) соединения (A32).

Соединение (B).

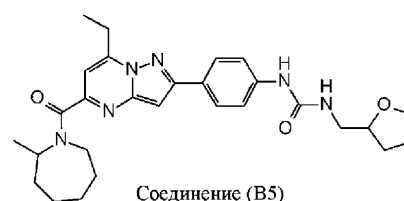
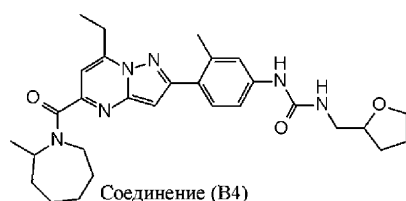
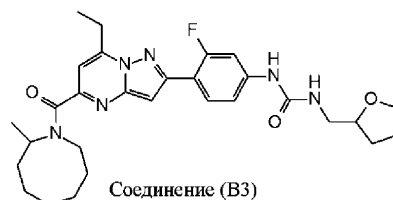
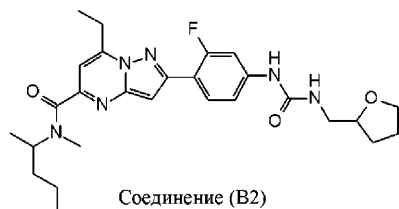


Соединение (B1).

2-(Изоцианатометил)тетрагидрофуран (120 мг, 0,95 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G45) (250 мг, 0,6 ммоль) в CH₃CN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали путем перекристаллизации из EtOAc/гексан с получением 270 мг (87%) соединения (B1).



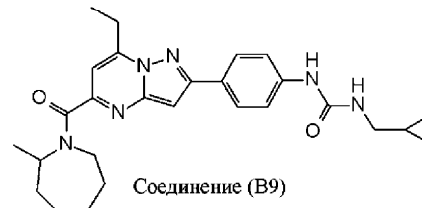
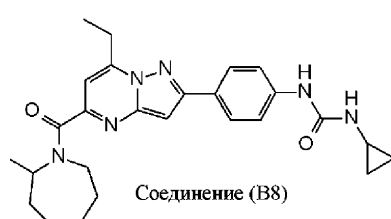
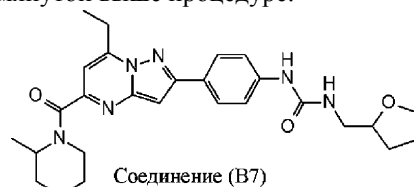
Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (B5).

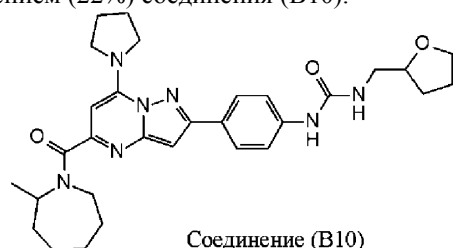
2-(Изоцианатометил)тетрагидрофуран (52 мг, 0,41 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (G54) (150 мг, 0,41 ммоль) в CH_3CN (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc (8/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 43 мг (32%) соединения (B5).

Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

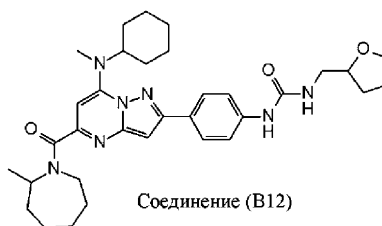
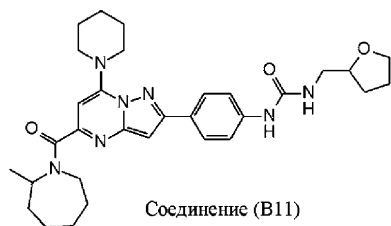


Соединение (B10).

2-(Изоцианатометил)тетрагидрофуран (84 мг, 0,66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G47) (0,250 г, 0,60 ммоль) в сухом THF (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 6 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью HPLC с получением (22%) соединения (B10).

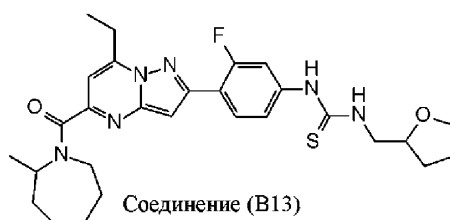


Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

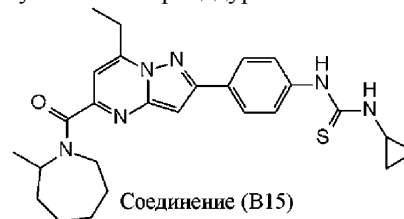
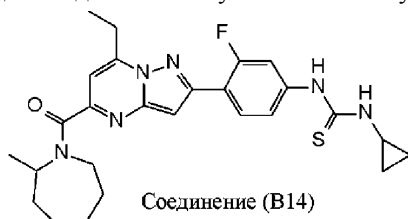


Соединение (B13).

Тиофосген (58 мг, 0,5 ммоль) добавляли при 0°C к смеси промежуточного соединения (G45) (0,2 г, 0,5 ммоль) и DIEA (0,25 мл, 1,5 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли (тетрагидрофуран-2-илметил)амин (60 мг, 0,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 250 мг (92%) соединения (B13).

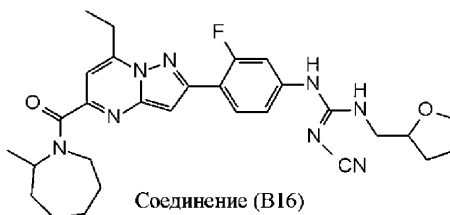


Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

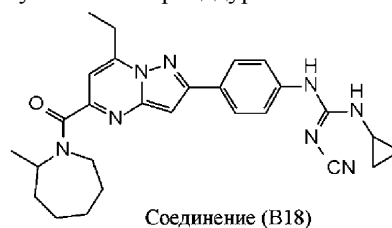
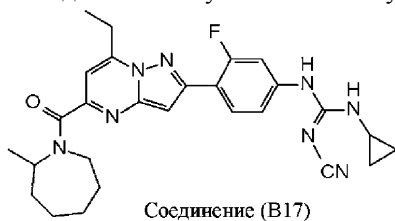


Соединение (B16).

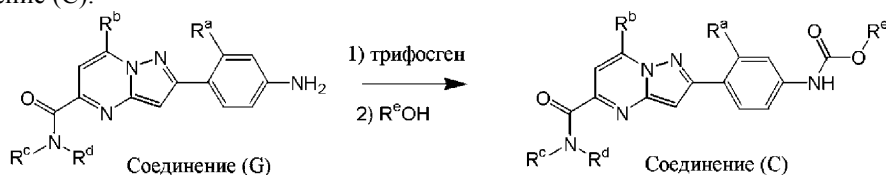
Цианамид (10 мг, 0,2 ммоль) добавляли к смеси соединения (B13) (100 мг, 0,2 ммоль), EDC (53 мг, 0,3 ммоль) и Et_3N (0,1 мл, 0,74 ммоль) в CH_3CN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали, затем остаток поглощали с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 40 мг (43%) соединения (B16).



Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

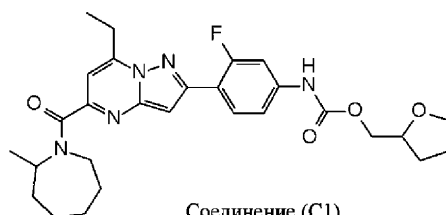


Соединение (C).

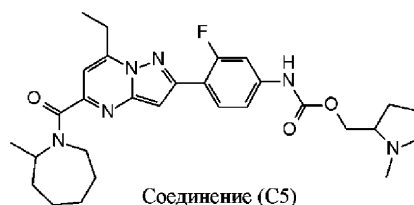
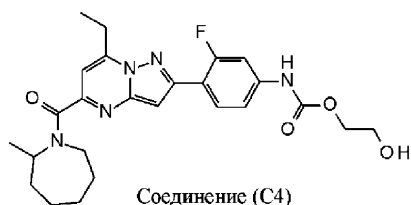
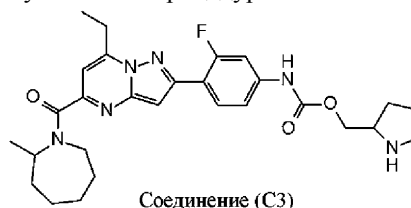
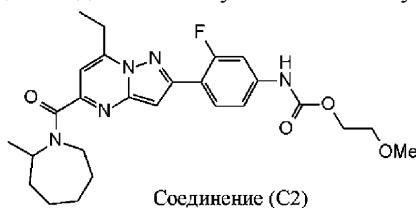


Соединение (C1).

Трифосген (23 мг, 0,03 ммоль) добавляли при 0°C к смеси промежуточного соединения (G45) (120 мг, 0,3 ммоль) и DIEA (0,15 мл, 0,9 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли тетрагидрофуран-2-илметанол (35 мг, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,94 г (60%) соединения (C1).

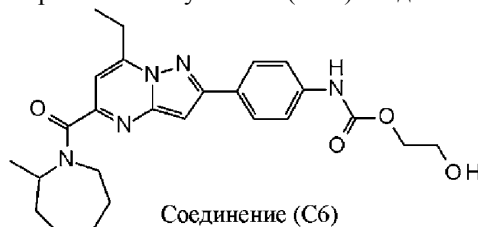


Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

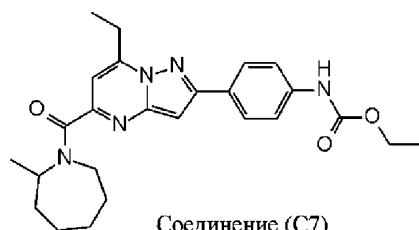


Соединение (C6).

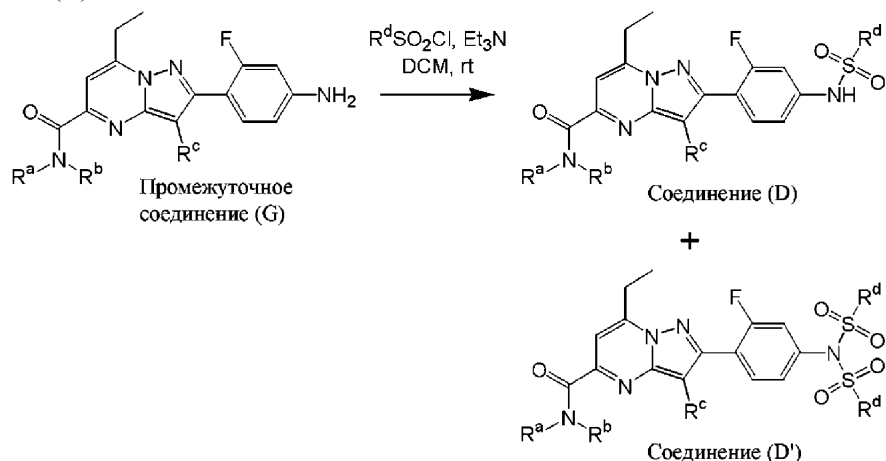
Трифосген (47 мг, 0,16 ммоль) добавляли при 0°C к смеси промежуточного соединения (G54) (0,2 г, 0,53 ммоль) и DIEA (0,205 г, 1,59 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли этиленгликоль (36 мг, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 6 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением (41%) соединения (C6).



Следующее соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



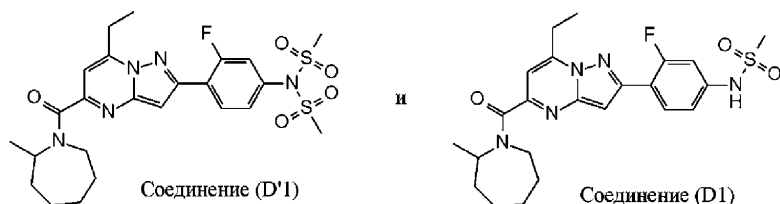
Соединение (D).



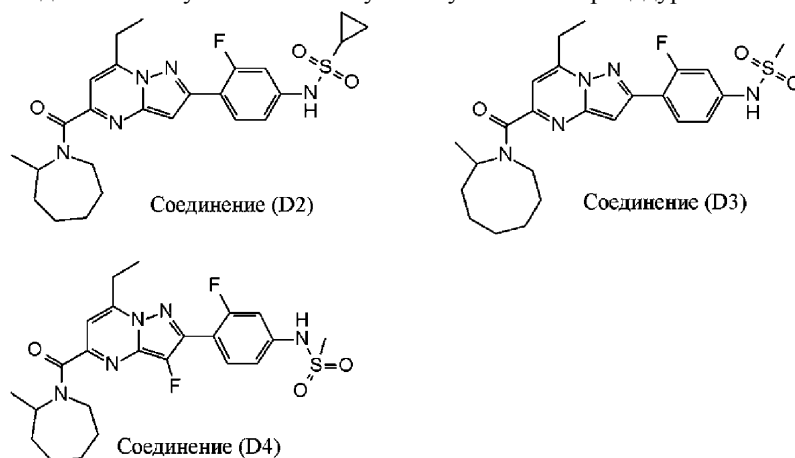
Соединение (D1) и (D'1).

Метансульфонилхлорид (22 мг, 0,27 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (G45) (100 мг, 0,27 ммоль) и Et₃N (0,04 мл, 0,27 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc).

Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением (34%) соединения (D'1) и (24%) соединения (D1).



Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

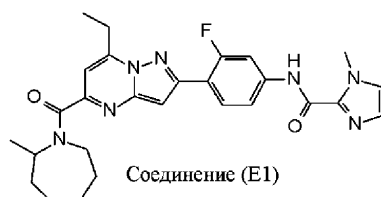


Соединение (E).

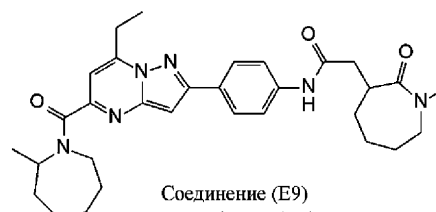
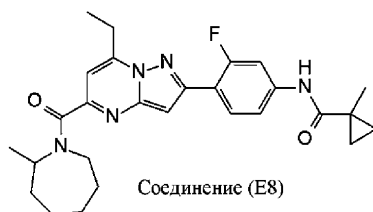
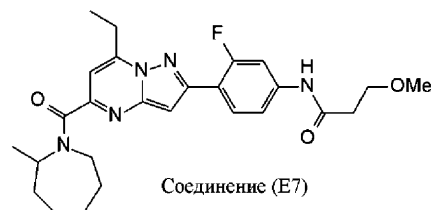
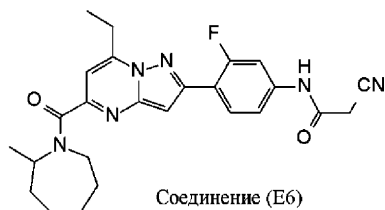
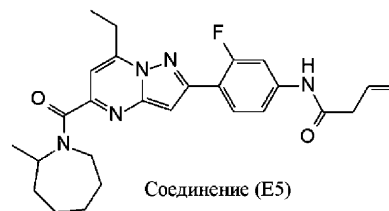
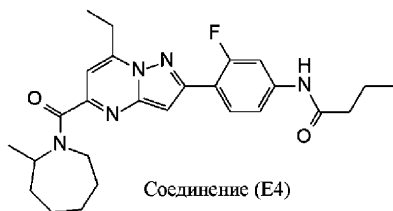
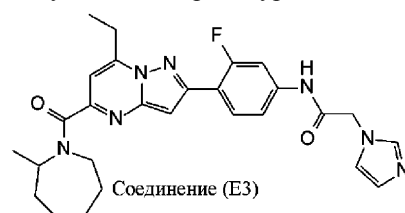
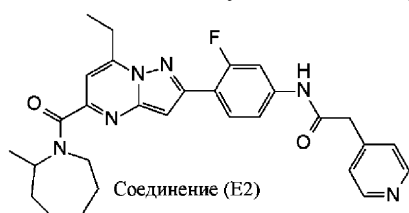


Соединение (E1).

TBTU (0,90 г, 0,27 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (G45) (0,1 г, 0,25 ммоль) с 1-метил-1Н-имидазол-2-карбоновой кислотой (0,40 г, 0,27 ммоль) и DIEA (0,65 мл, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 97 мг (76%) соединения (E1).

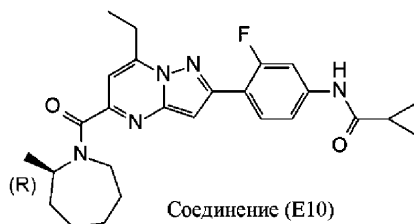


Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

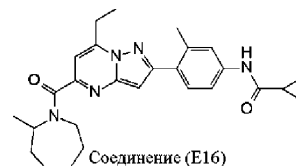
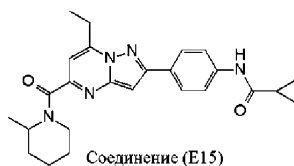
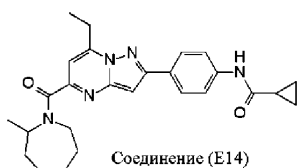
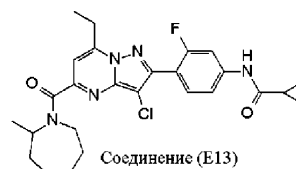
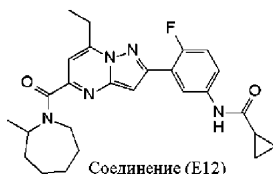


Соединение (E10).

Циклопропанкарбонилхлорид (110 мг, 0,55 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (G46) (200 мг, 0,5 ммоль) и Et₃N (0,1 мл, 0,55 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали путем перекристаллизации из EtOAc/эфир с получением 145 мг (63%) соединения (E10).



Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

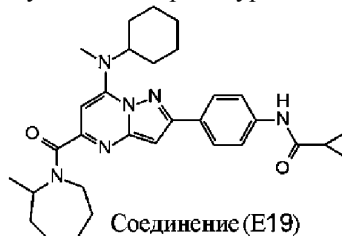
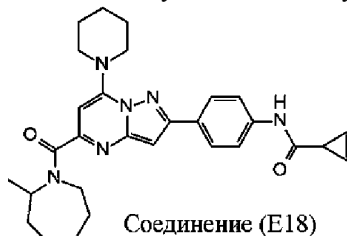


Соединение (E17).

Циклопропилкарбонилхлорид (70 мг, 0,66 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G47) (0,250 г, 0,60 ммоль) в сухом THF (25 мл) и DIEA (0,114 мл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 6 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью HPLC с получением (45%) соединения (E17).

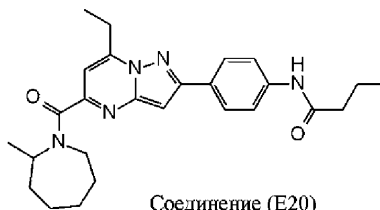


Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



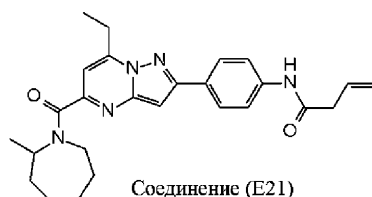
Соединение (E20).

Пропилкарбонилхлорид (57 мг, 0,53 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G54) (0,200 г, 0,53 ммоль) и DIEA (0,091 мл, 0,53 ммоль) в сухом THF (25 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 6 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии затем кристаллизовали из Et₂O с получением (56%) соединения (E20).



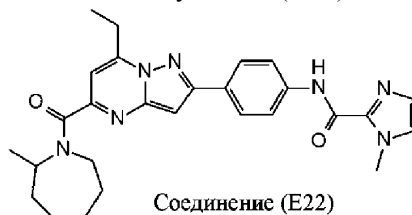
Соединение (E21).

Получали согласно упомянутой выше процедуре из промежуточного соединения (G54) и пропен-2-карбонилхлорида.



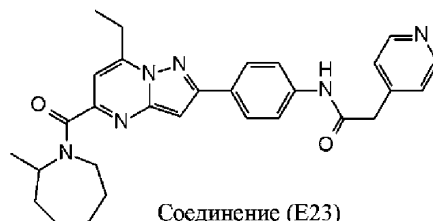
Соединение (E22).

1-Метил-1H-имидазол-2-карбоновую кислоту (67 мг, 0,53 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G54) (0,200 г, 0,53 ммоль), DIEA (0,40 мл, 2,3 ммоль) и BOP (0,786 г, 1,7 ммоль) в сухом DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 6 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, затем кристаллизовали из Et₂O с получением (24%) соединения (E22).

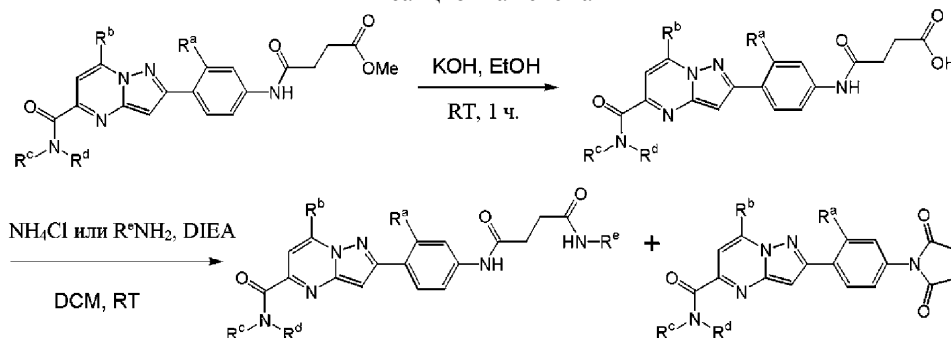


Соединение (E23).

Получали согласно упомянутой выше процедуре из промежуточного соединения (G54) и пиридин-4-илуксусной кислоты.

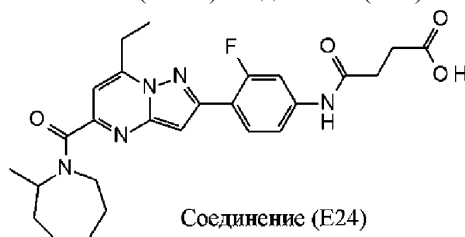


Реакционная схема



Соединение (E24).

KOH (100 мг, 1,96 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения (G50) (500 мг, 0,98 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, затем остаток поглощали с помощью воду и промывали с помощью простого эфира. Водный слой нейтрализовали с помощью концентрированной HCl (0,2 мл) до pH 7. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 480 мг (100%) соединения (E24).

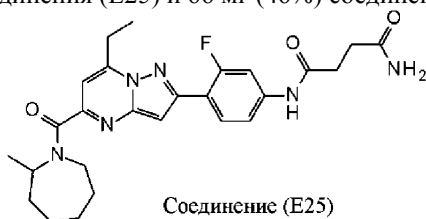


Соединение (E25) и (E26).

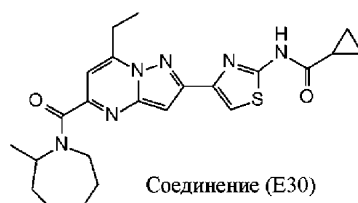
TBTU (90 мг, 0,28 ммоль) добавляли к смеси соединения (E24) (150 мг, 0,3 ммоль), NH₄Cl (100 мг, 1,3 ммоль) и DIEA (0,25 мл, 1,3 ммоль) в DCM (5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, филь-

тровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 32 мг (21%) соединения (E25) и 66 мг (46%) соединения (E26).



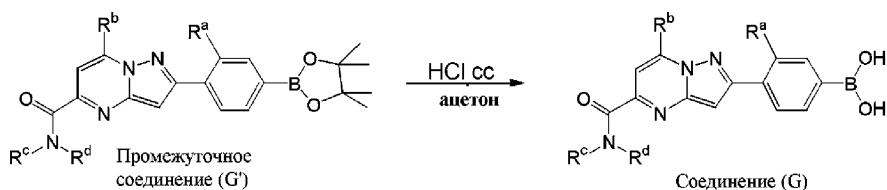
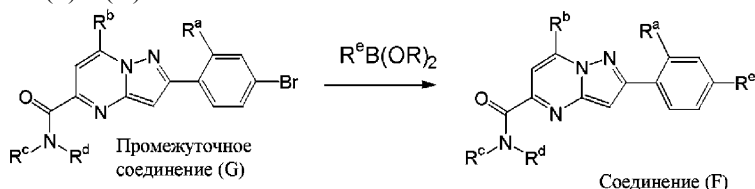
Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (E30).

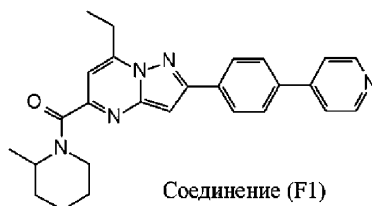
Циклопропилкарбонилхлорид (50 мг, 0,47 ммоль) добавляли к раствору соединения (A23) (0,150 г, 0,43 ммоль) и DIEA (0,081 мл, 0,47 ммоль) в сухом THF (25 мл). Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью HPLC с получением (64%) соединения (E30).

Соединение (F) и (G).



Соединение (F1).

Смесь промежуточного соединения (G3) (0,47 ммоль), 4-пиридинбороновой кислоты (0,51 ммоль), Cs₂CO₃ (0,107 г, 10 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,012 г, 0,01 ммоль) в 1,4-диоксане (19 мл) и воде (1 мл) в аргоне нагревали при 130°C в течение 4 ч с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage®) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Растворитель выпаривали и смесь поглощали с помощью CHCl₃ и воды. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, CHCl₃/Et₂O (1/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением (41%) соединения (F1).



Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (F4).

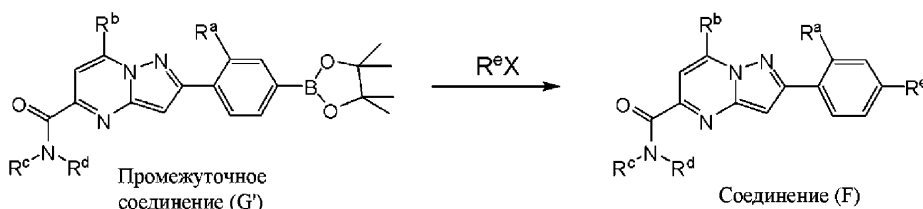
Смесь промежуточного соединения (G2) (0,100 г, 0,22 ммоль), Cs_2CO_3 (0,156 г, 4,36 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) и 3-пиридинбороновой кислоты (32 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (1 мл) нагревали при 150°C в течение 2 ч с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage®) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Растворитель выпаривали и смесь поглощали с помощью CHCl_3 и воды. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (28%) соединения (F4).

Соединение (F5).

Смесь промежуточного соединения (G2) (0,100 г, 0,22 ммоль), Cs_2CO_3 (0,156 г, 4,36 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (73 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (1 мл) нагревали при 150°C в течение 2 ч с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage®) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Растворитель выпаривали и смесь поглощали с помощью CHCl_3 и воды. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, а затем продукт перемешивали в смеси THF и концентрированной HCl (1/1) при RT в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с помощью HPLC с получением (86%) соединения (F5).

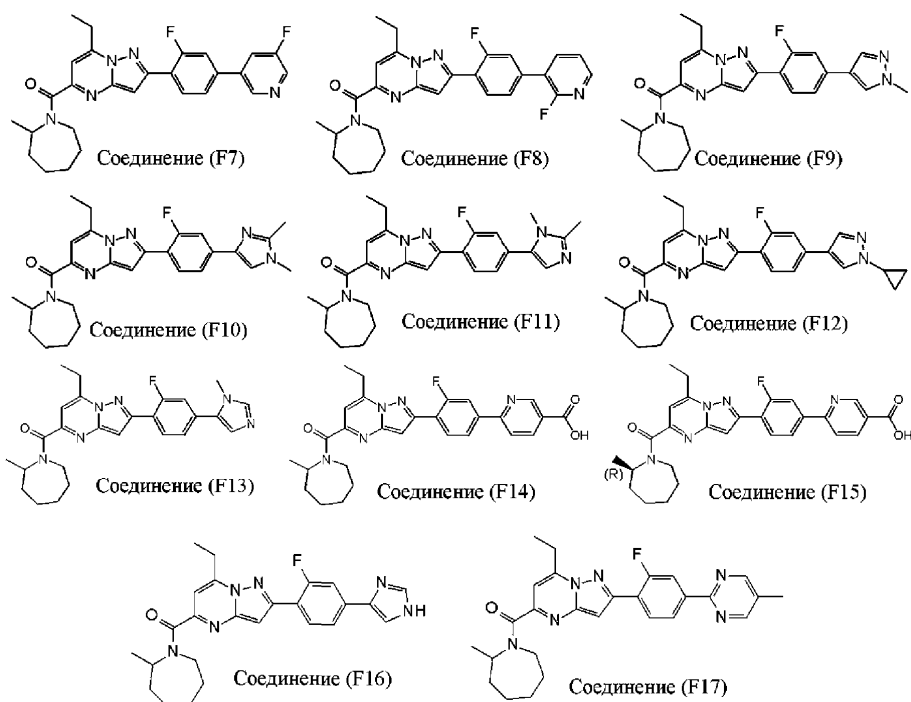


Следующее соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.

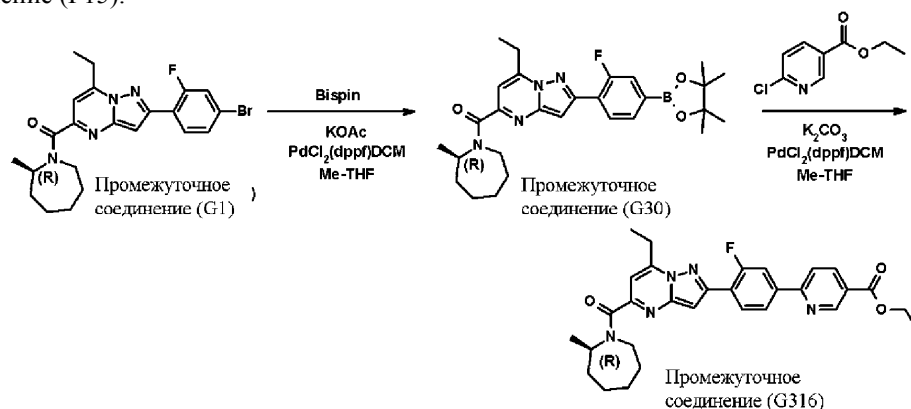


Типичная процедура для синтеза соединений (F) с помощью промежуточного соединения (G29). Промежуточное соединение (G29) (0,250 г, 0,49 ммоль), Na_2CO_3 (0,115 г, 1,08 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56 мг, 0,05 ммоль) и соответствующий галогенид (0,54 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage®) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии или HPLC.

Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



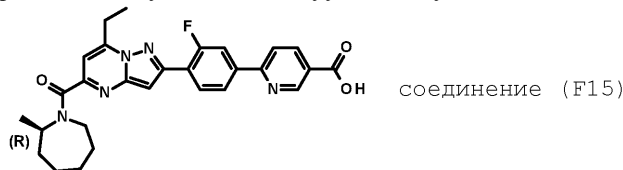
Соединение (F15).



Промежуточное соединение (G316).

Раствор промежуточного соединения (G30) (7,5 г, 14,81 ммоль) и этил-6-хлорникотината (5,50 г, 29,62 ммоль) в K_2CO_3 (9,48 мл, 2М, 18,96 ммоль) и Me-THF (36 мл) дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. $PdCl_2(dppf)DCM$ (1,21 г, 1,48 ммоль) добавляли и смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Anton Paar® Monowave 300) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 850 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®, осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc, органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния. Очистку остатка выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 180 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 4,3 г (55%) промежуточного соединения (G316).

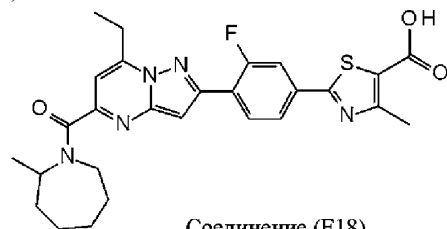
Смесь промежуточного соединения (G312) (4,3 г, 8,12 ммоль) и KOH (0,68 г, 12,18 ммоль) в EtOH (45 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин. Смесь охлаждали до RT и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью воды (75 мл), добавляли HCl 3М (4,06 мл, 3М, 12,18 ммоль), гелеобразную смесь фильтровали, поглощали с помощью CH_3CN , перемешивали 1 ч, фильтровали и высушивали в вакууме с получением 3,1 г соединения (F15).



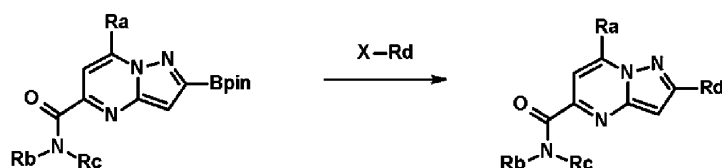
Соединение (F18).

Промежуточное соединение (G29) (0,2 г, 0,4 ммоль), Na_2CO_3 (0,130 г, 1,2 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5% моль) и 2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновую кислоту (90 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане

(1 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем раствор фильтровали для удаления осадка и фильтрат выпаривали. К остатку добавляли DCM и воду, а органический слой отделяли. Водный слой подкисляли концентрированной HCl до pH 3. Смесь экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовали с помощью EtOAc с получением 30 мг (15%) соединения (F18).

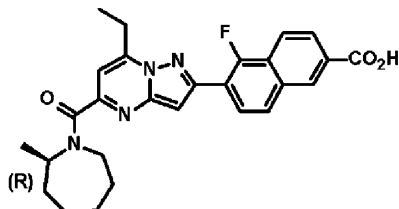


Соединение (F18)



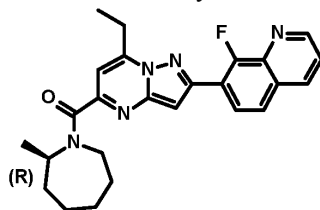
Соединение (F26).

В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G77) (421 мг; 0,613 ммоль), промежуточного соединения (S3) (165 мг; 0,613 ммоль) и K_3PO_4 (391 мг; 1,84 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и H_2O (1,2 мл) продували с помощью N_2 . Добавляли $PdCl_2(dtbpf)$ (40 мг; 61 мкмоль), смесь снова продували с помощью N_2 и нагревали при $80^\circ C$ с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Смесь выпаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества, которое очищали колоночной хроматографией (силикагель, DCM/MeOH/AcOH от 100/0/0 до 95/5/0,5), очищенные фракции собирали и выпаривали с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали в MeOH, фильтровали, промывали с помощью MeOH и высушивали в высоком вакууме ($50^\circ C$, 2 ч) с получением 202 мг (69%) соединения (F26).

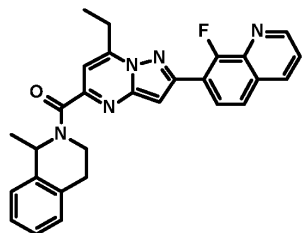


соединение (F26)

Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (F27)

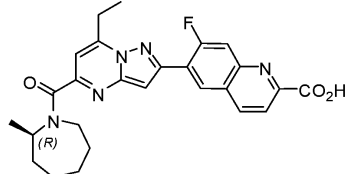


Соединение (F28)

Соединение (F33).

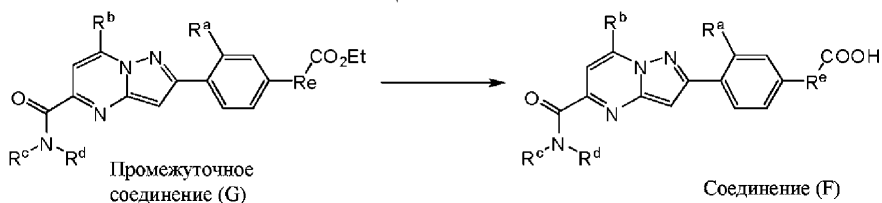
Раствор промежуточного соединения (G77) (492 мг; 0,716 ммоль, 60% чистота), 6-бром-7-фтор-2-хинолинкарбоновой кислоты CAS [1598112-25-4] (193 мг; 0,716 ммоль) и K_3PO_4 (456 мг; 2,15 ммоль) в диоксане (9,7 мл) и H_2O (3,0 мл) продували путем барботирования N_2 в течение 10 мин перед добавлением $Pd118$ (47 мг; 71 мкмоль). Полученную смесь продували путем барботирования N_2 , затем нагревали

при 80°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания]. Неочищенный продукт выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: CH₂Cl₂/MeOH/AcOH от 100:0:0 до 90:10:1) с получением 147 мг неочищенного соединения, которое снова очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм, 4 г Interchim®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: CH₂Cl₂/MeOH от 100:0 до 95:5) с получением 90 мг (26%) соединения (F33) в виде грязно-белого твердого вещества.



Соединение (F33)

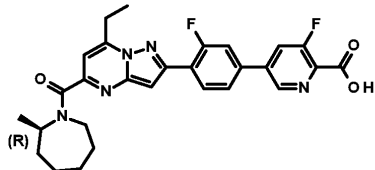
Реакционная схема

Промежуточное
соединение (G)

Соединение (F)

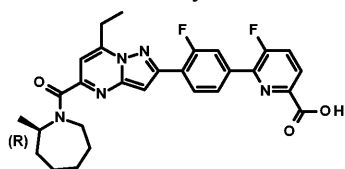
Соединение (F19).

Смесь промежуточного соединения (G64) (0,18 г, 0,34 ммоль) и LiOH·H₂O (0,03 г, 0,67 ммоль) в THF (3,6 мл, 44,1 ммоль) и H₂O (0,3 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали, остаток поглощали с помощью воды, подкисляли с помощью HCl 3M (0,56 мл, 1,68 ммоль), фильтровали и высушивали до сухого состояния под вакуумом (60°C) с получением 152 мг (87%) соединения (F19).

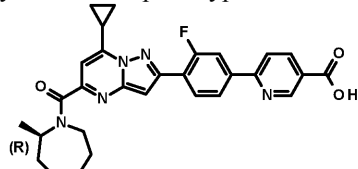


Соединение (F19)

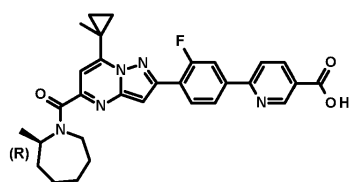
Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



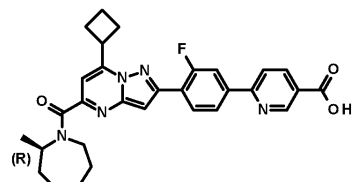
Соединение (F20)



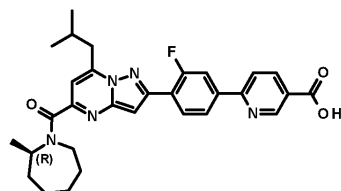
Соединение (F21)



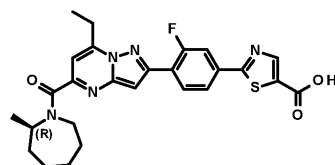
Соединение (F31)



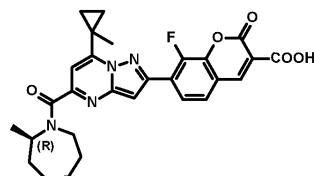
Соединение (F32)



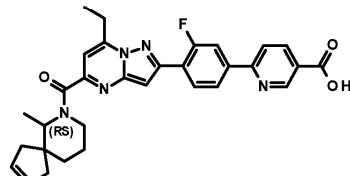
Соединение (F41)



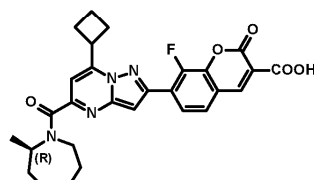
Соединение (F43)



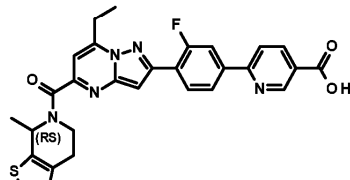
Соединение (F49)



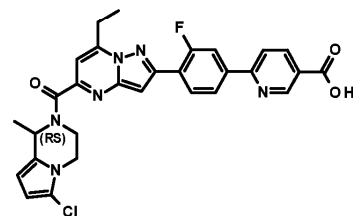
Соединение (F50)



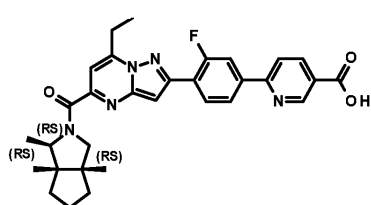
Соединение (F53)



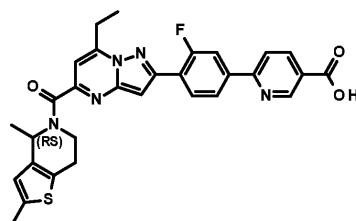
Соединение (F55)



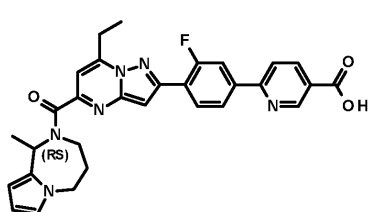
Соединение (F56)



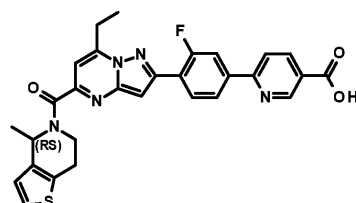
Соединение (F57)



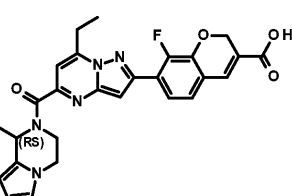
Соединение (F58)



Соединение (F59)



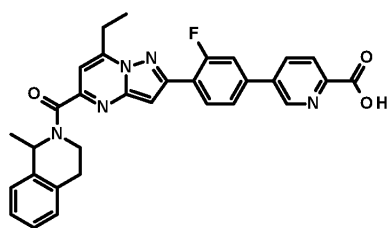
Соединение (F60)



Соединение (F61)

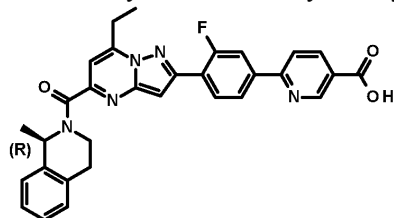
Соединение (F22).

Смесь промежуточного соединения (G71) (0,085 г, 0,155 ммоль) и КОН (0,043 г, 0,77 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч, смесь охлаждали до RT и выпаривали до сухого состояния. Остаток поглощали с помощью воды, добавляли HCl (3M в H₂O) (0,26 мл, 0,77 ммоль), гелеобразную смесь фильтровали, твердое вещество промывали водой и высушивали (вакуум, 60°C) с получением 0,053 г (64%) соединения (F22).

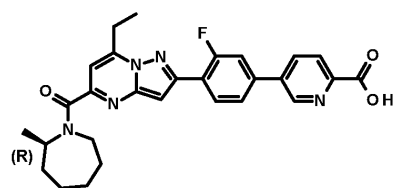


Соединение (F22)

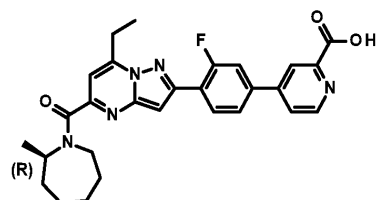
Следующее соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (F23)



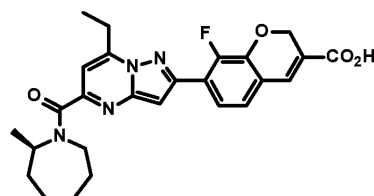
Соединение (F24)



Соединение (F25)

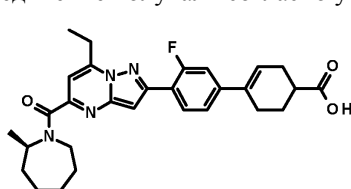
Соединение (F29).

LiOH·H₂O (131 мг; 3,12 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G90) (317 мг; 0,624 ммоль) в THF (4,5 мл) и воды (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Затем добавляли раствор 3М HCl в CPME (1 мл; 3,12 ммоль) и реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH от 100/0 до 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали в горячем ацетонитриле, фильтровали и высушивали в высоком вакууме (50°C, 18 ч) с получением 143 мг (48%) соединения (F29) в виде желтого твердого вещества.

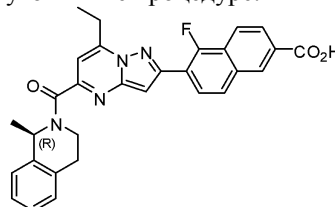


соединение (F29)

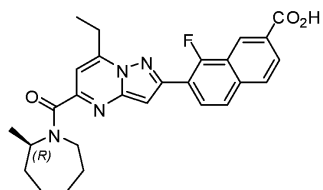
Следующее соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



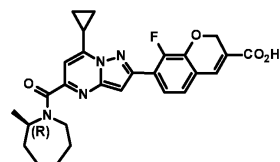
Соединение (F30)



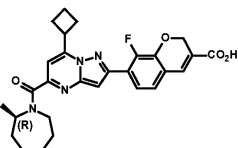
Соединение (F34)



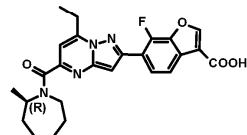
Соединение (F36)



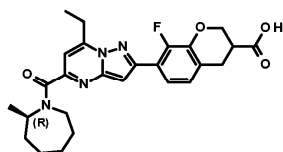
Соединение (F38)



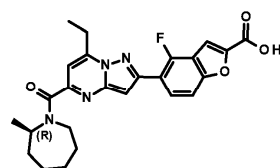
Соединение (F39)



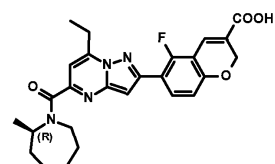
Соединение (F40)



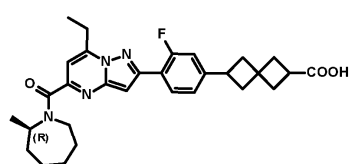
Соединение (F42)



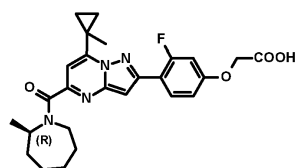
Соединение (F44)



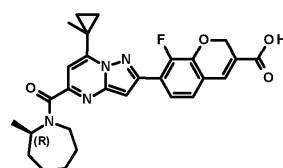
Соединение (F46)



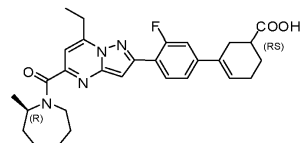
Соединение (F47)



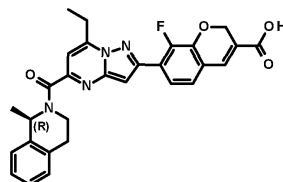
Соединение (F48)



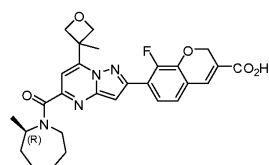
Соединение (F51)



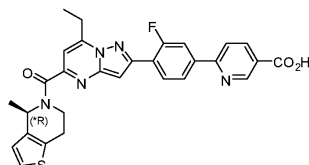
Соединение (F52)



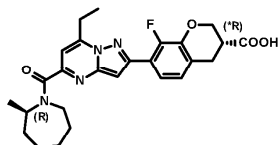
Соединение (F54)



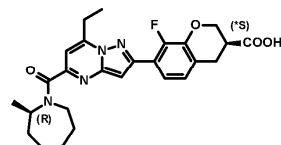
Соединение (F62)



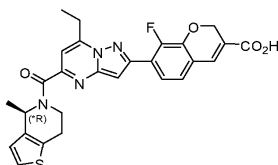
Соединение (F63)



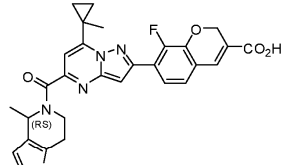
Соединение (F64)



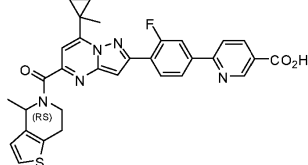
Соединение (F65)



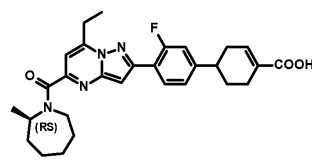
Соединение (F66)



Соединение (F67)



Соединение (F68)

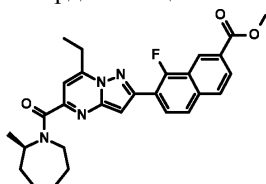


Соединение (F69)

Соединение (F36).

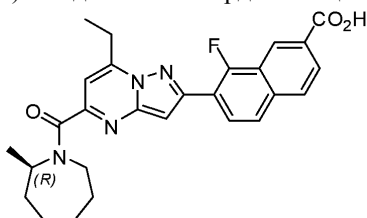
Промежуточное соединение (G105).

В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G77) (500 мг; 0,84 ммоль), промежуточного соединения (S8) (305 мг; 0,87 ммоль) и K_3PO_4 (594 мг; 2,8 ммоль) в 4-диоксане (10 мл) и H_2O (1,6 мл) продували с помощью N_2 . $PdCl_2(dtbpf)$ (55 мг; 84 ммоль) добавляли, смесь снова продували с помощью N_2 и нагревали при $80^\circ C$ с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания]. Добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Данную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 12 г Interchim®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90/10 до 30/70) с получением 374 мг (86%) промежуточного соединения (G105) в виде белого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G105)

б) Соединение (F36). $LiOH \cdot H_2O$ (123 мг; 2,93 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G105) (286 мг; 0,58 ммоль) в H_2O (1,4 мл) и THF (4,3 мл) при rt и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Затем по каплям добавляли 3M HCl (975 мкл; 2,92 ммоль) при rt и реакционную смесь концентрировали. Ее очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 12 г Interchim®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: от DCM/EtOH 95/5 до DCM/(EtOH/AcOH 10%) 90/10) с получением бежевого остатка, который поглощали с помощью EtOH. Осадок фильтровали и высушивали в высоком вакууме при $50^\circ C$ в течение 16 ч с получением 187 мг (67%) соединения (F36) в виде белого твердого вещества.

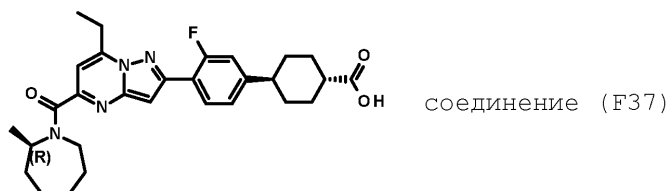


Соединение (F36)

Соединение (F37).

$LiOH \cdot H_2O$ (23 мг; 0,56 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G91) (199 мг;

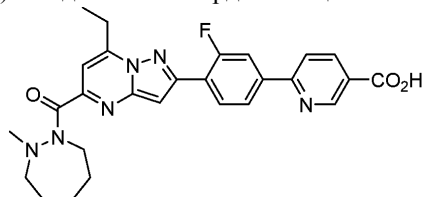
0,372 ммоль) в THF (5 мл) и H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при rt в течение ночи затем нагревали при 50°C в течение 3 суток. Добавляли 3М HCl в CMPE (100 мкл; 0,3 ммоль) (до pH 7) и полученную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 10 г Merck®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/AcOH от 100:0:0 до 95:5:0,5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли *in vacuo* с получением желтого масла, которое подвергали азеотропной перегонке с толуолом (дважды) с получением 130 мг смеси 2 диастереомеров. Смесь очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: X-Bridge-C18® 10 мкм 30×150 мм, подвижная фаза: градиент водн. HCOONH₄ (0,6 г/л pH 3,5)/MeCN от 60:40 до 0:100) с получением 24 мг соединения (F37) (13%) в виде желтого твердого вещества и 56 мг цис-изомера (30%) в виде желтого твердого вещества.



Соединение (F35).

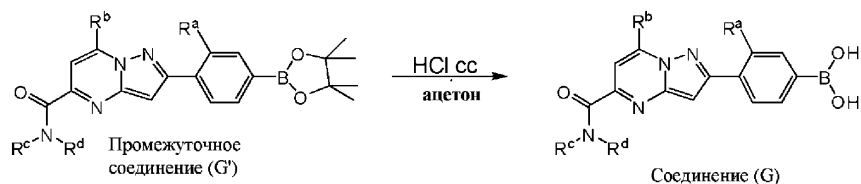
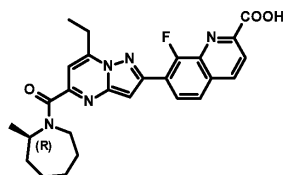
В герметизированной пробирке смесь промежуточного соединения (G104) (267 мг; 0,503 ммоль) и LiOH моногидрата (42 мг; 1,0 ммоль) в THF (3 мл) и H₂O (1,5 мл) перемешивали при rt в течение 2 суток. Солевой раствор, водный раствор KHSO₄ (10%) и EtOAc добавляли в реакционную смесь, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*.

Остаток растирали в DCM, твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 173 мг (68%) соединения (F35) в виде белого твердого вещества.



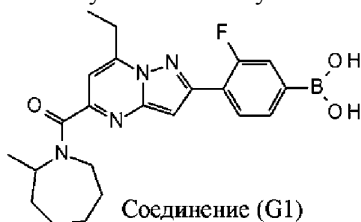
Соединение (F45).

Суспензию промежуточного соединения (G156) (662 мг; 0,857 ммоль) и K₂CO₃ (142 мг; 1,03 ммоль) в H₂O (619 мкл) и NMP (15 мл) дегазировали путем барботирования N₂ в течение 15 мин перед добавлением Pd(OAc)₂ (19 мг; 8,57 мкмоль) и dppf (35 мг; 85,7 мкмоль). Полученную смесь продували с помощью CO (дважды), затем повышали давление с CO (10 бар) и нагревали при 120°C в течение ночи. Добавляли воду и EtOAc и смесь фильтровали через подушку из Celite® и Celite® промывали смесью воды и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Водный слой подкисляли путем добавления водн. HCl (3н.), затем экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 90:10). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме. Добавляли воду к остатку, что приводило к осаждению, твердое вещество отфильтровывали и высушивали в высоком вакууме. Твердое вещество растворяли в смеси MeOH/THF (50:50), а затем добавляли воду. Смесь частично выпаривали, что приводило к осаждению, осадок отфильтровывали и высушивали в высоком вакууме с получением 27 мг (7%) соединения (F45) в виде грязно-белого твердого вещества.

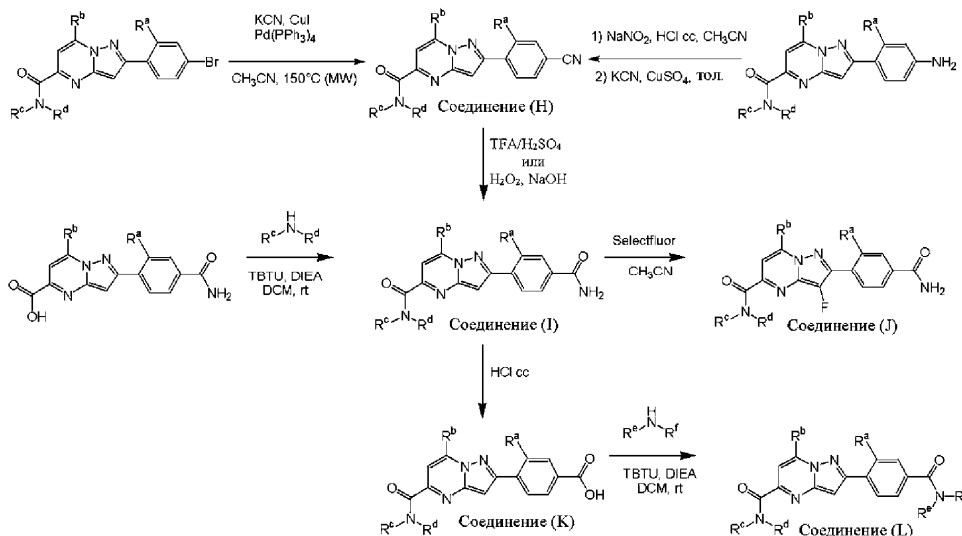


Соединение (G1).

Концентрированную HCl (0,1 мл) добавляли к смеси промежуточного соединения (G29) (0,1 г, 0,2 ммоль) в ацетоне (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью гексан и высушивали с получением 75 мг (90%) соединения (G1).



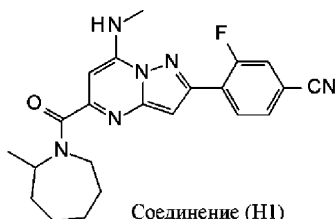
Соединение (H), (I), (J), (K) и (L).



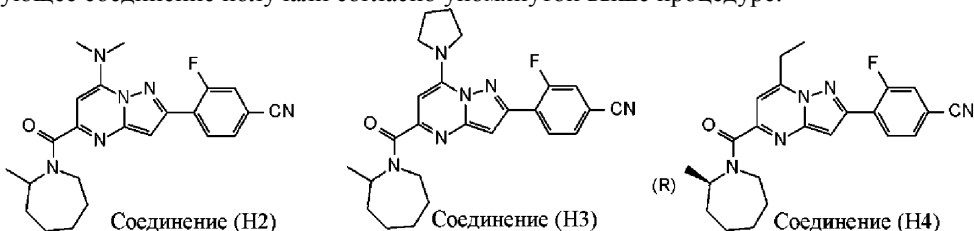
Соединение (H) из брома путем цианирования.

Соединение (H1).

Промежуточное соединение (G8) (0,72 г, 1,56 ммоль), KCN (0,407 г, 6,3 ммоль), CuI (50 мг) и Pd(PPh₃)₄ (0,360 г, 0,31 ммоль) растворяли в сухом CH₃CN (25 мл). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage®) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с получением 325 мг (51%) соединения (H1).



Следующее соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (H) из амина с помощью диазония.

Соединение (H5).

Нитрит натрия (0,12 г, 1,74 ммоль) в воде (4 мл) по каплям добавляли к суспензии промежуточного соединения (G45) (0,54 г, 1,4 ммоль), концентрированной HCl (1,7 мл) в воде (3,4 мл) и CH₃CN (6,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч до растворения твердого вещества, затем добавляли водный раствор Na₂CO₃ до pH 6-7. Одновременно раствор CuSO₄·5H₂O (0,45 г, 1,8 ммоль) в воде (2 мл) по каплям добавляли к раствору KCN (0,45 г, 6,9 ммоль) в воде (3 мл) при 0°C. Затем добавляли толуол (6 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Раствор соли диа-

зония по каплям добавляли за 15 мин в данную смесь цианида меди при 60°C. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч, обеспечивали охлаждение до RT, разделяли между EtOAc и водой и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью натрия сульфата, фильтровали и выпаривали. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc (5/1)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,28 г соединения (H5).

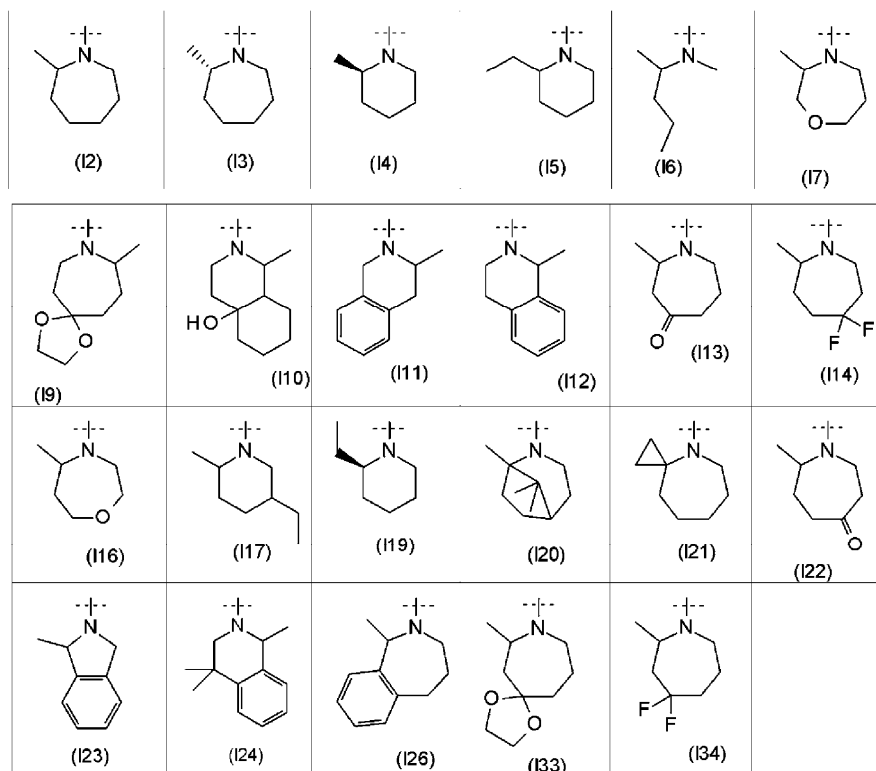
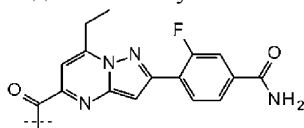


Соединение (I1).

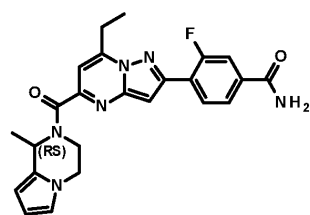
TBTU (0,05 г, 0,33 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (E2) (0,1 г, 0,3 ммоль), (2R)-2-метилазепана гидрохлорида CAS ([331994-00-4], 0,045 г, 0,3 ммоль) и DIEA (0,15 мл, 0,9 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 76 мг (61%) соединения (I1).



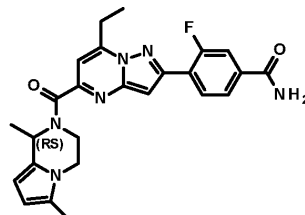
Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



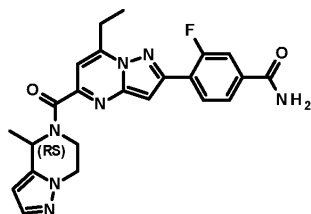
Следующие соединения получали согласно получению соединений (I1).



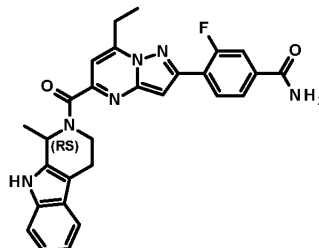
Соединение (I35)



Соединение (I36)



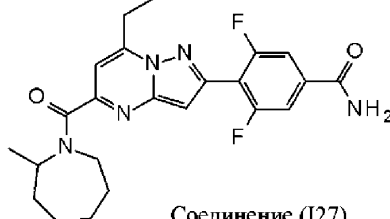
Соединение (I37)



Соединение (I38)

Соединение (I27).

Смесь промежуточного соединения (G57) (120 мг, 0,28 ммоль) в TFA/H₂SO₄ (2,5 мл, 4/1) перемешивали при RT в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 116 мг (93%) соединения (I27).



Соединение (I27)

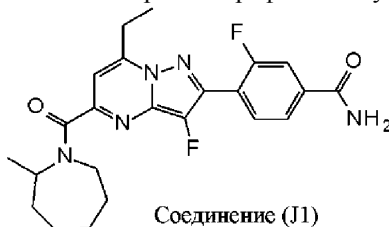
Соединение (I28) также получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (I28)

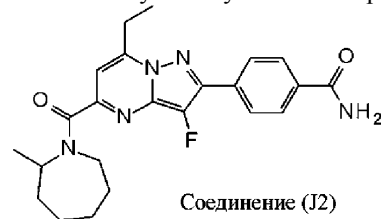
Соединение (J1).

Соединение (I) (0,2 г, 0,47 ммоль) и NaHCO₃ (0,04 г, 4,8 ммоль) суспендировали в CH₃CN (5 мл) и нагревали при 60°C. Раствор реагента Selectfluor® (0,334 г, 0,94 ммоль) в CH₃CN (3 мл) по каплям добавляли в течение 1,5 ч в ранее приготовленную смесь. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре еще час и охлаждали до RT. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 29 мг соединения (J1).



Соединение (J1)

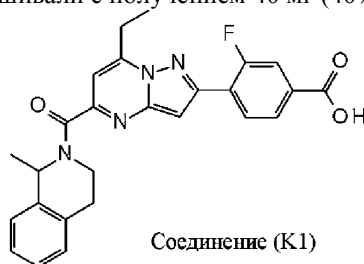
Соединение (J2) также получали согласно упомянутой выше процедуре.



Соединение (J2)

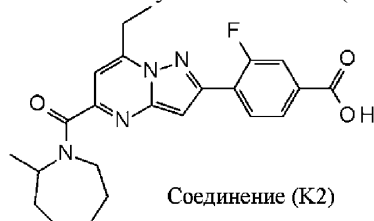
Соединение (K1).

Смесь соединения (I) (100 мг, 0,22 ммоль) в концентрированной HCl (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и высушивали с получением 40 мг (40%) соединения (K1).

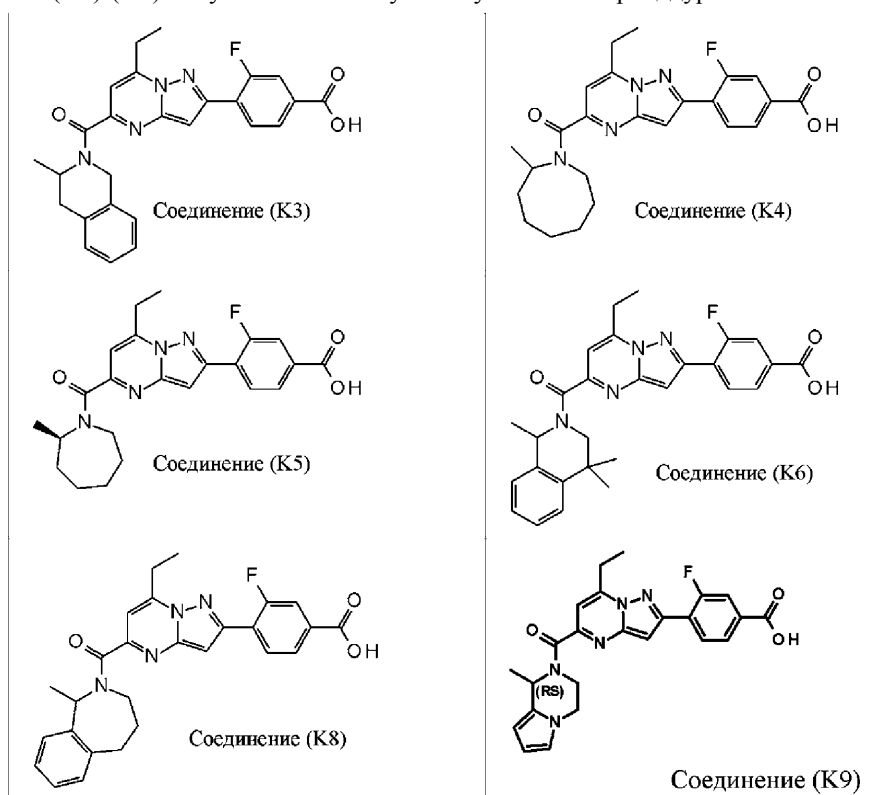


Соединение (K2).

Смесь соединения (I) (200 мг, 0,47 ммоль) в концентрированной HCl (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали водой и высушивали с получением 160 мг (80%) соединения (K2).

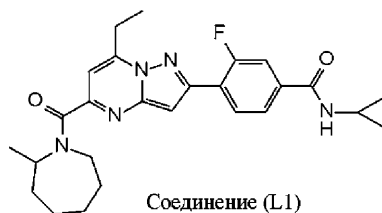


Соединения (K3)-(K9) получали согласно упомянутой выше процедуре.



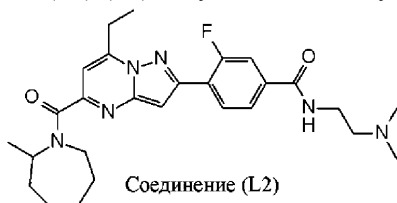
Соединение (L1).

Соединение (K2) (90 мг, 0,21 ммоль), TBTU (0,31 ммоль), DIEA (0,1 мл) и циклопропиламин (0,26 ммоль) растворяли в DCM. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (78%) соединения (L1).



Соединение (L1)

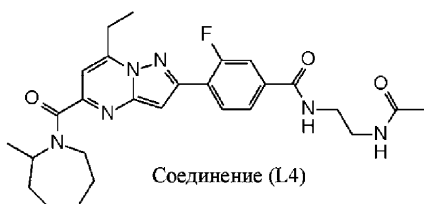
Соединения (L2)-(L9) получали согласно упомянутой выше процедуре.



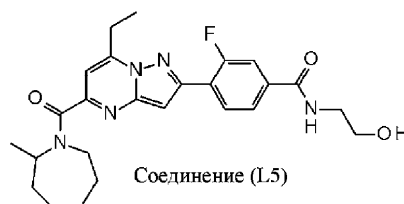
Соединение (L2)



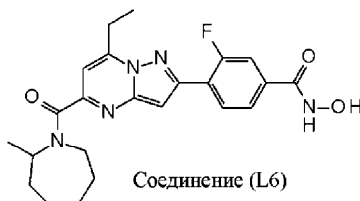
Соединение (L3)



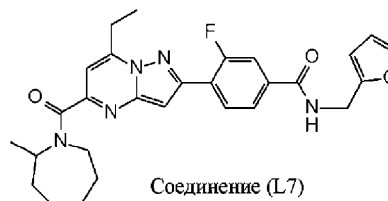
Соединение (L4)



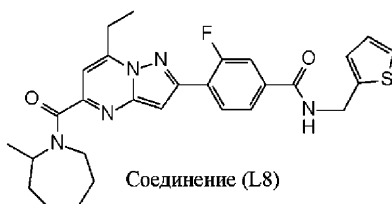
Соединение (L5)



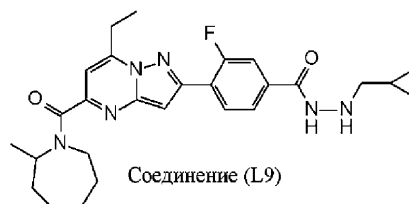
Соединение (L6)



Соединение (L7)



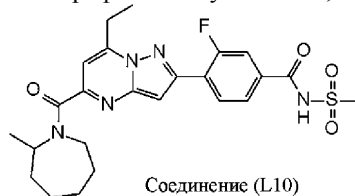
Соединение (L8)



Соединение (L9)

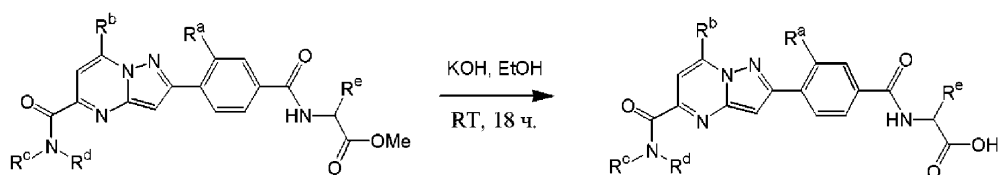
Соединение (L10).

Соединение (K2) (0,1 г, 0,24 ммоль), TBTU (0,1 г, 0,31 ммоль), DIEA (0,12 мл), метансульфонамид (0,03 г, 0,32 ммоль) и DMAP (0,1 г, 0,82 ммоль) растворяли в DCM. Реакционную смесь перемешивали при rt в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 0,65 г соединения (L10).



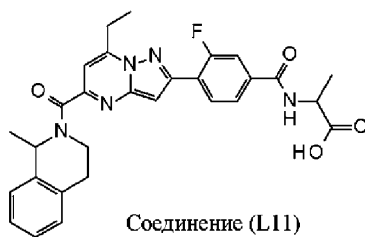
Соединение (L10)

Реакционная схема



Соединение (L11).

КОН (26 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G59) (100 мг, 0,19 ммоль) в EtOH. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Смесь выливали в воду и подкисляли с помощью HCl до pH 3. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 56 мг (56%) соединения (L11).



Соединение (L11)

Соединение (I) из циано (H) с помощью кислотного гидролиза соединение (I29).

Раствор соединения (H1) (0,150 г, 0,37 ммоль) в смеси TFA/H₂SO₄ (4/1) (15 мл) перемешивали при rt в течение 24 ч. Смесь выливали в воду и осадок отфильтровывали и высушивали с получением 80 мг (51%) соединения (I29).



Соединение (I29)

Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



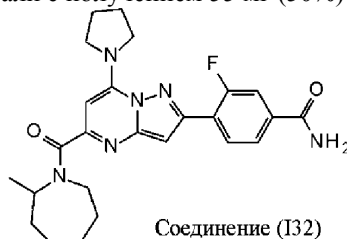
Соединение (I30)



Соединение (I31)

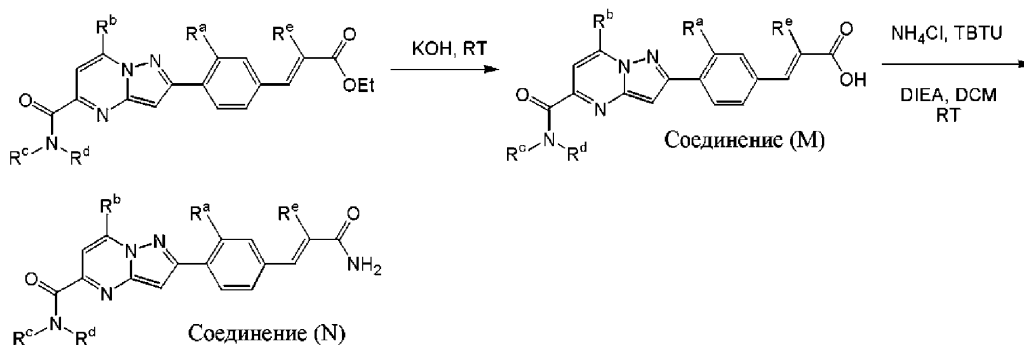
Соединение (I) из циано (H) с помощью основного гидролиза соединение (I32).

Соединение (H3) (0,1 г, 0,23 ммоль) растворяли в MeOH, добавляли пероксид водорода 35% (0,025 мл, 0,025 ммоль) и NaOH (5%, 0,1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Добавляли воду и осадок отфильтровывали с получением 55 мг (50%) соединения (I32).



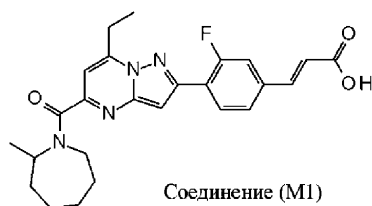
Соединение (I32)

Соединение (M) и (N).

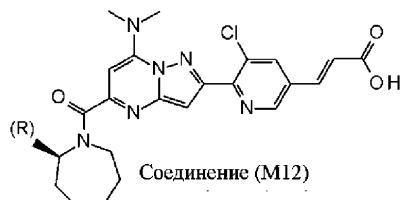
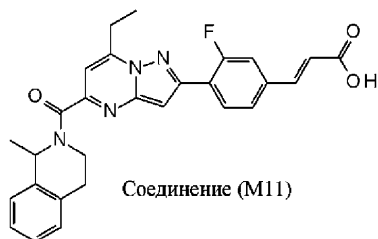
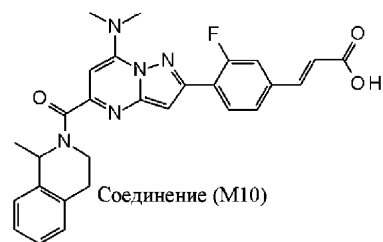
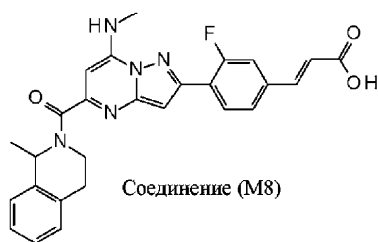
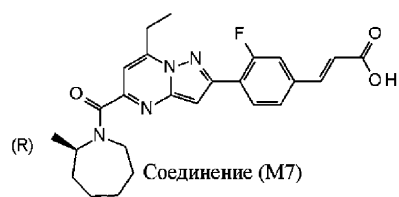
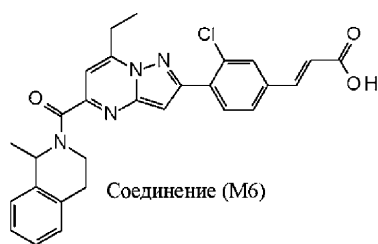


Соединение (M1).

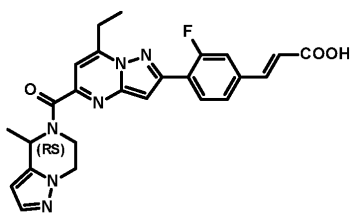
KOH (40 мг, 7,1 ммоль) добавляли к перемешанному раствору промежуточного соединения (G31) (170 мг, 3,6 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, остаток выливали в воду и экстрагировали с помощью простого эфира. Органический слой отделяли и водный слой подкисляли с помощью концентрированной HCl (0,1 мл) до pH 3. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 150 мг (94%) соединения (M1).



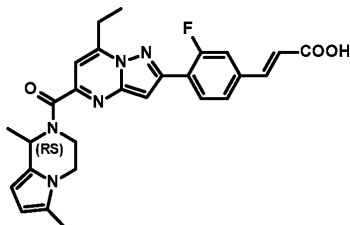
Соединения (M2)-(M13) получали согласно упомянутой выше процедуре.



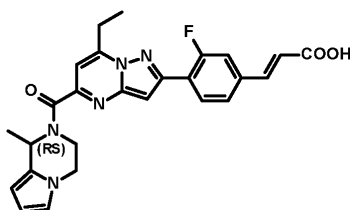
Следующие соединения получали согласно получению соединений (M1).



Соединение (M41)



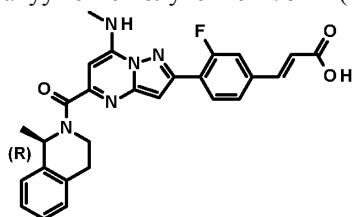
Соединение (M42)



Соединение (M43)

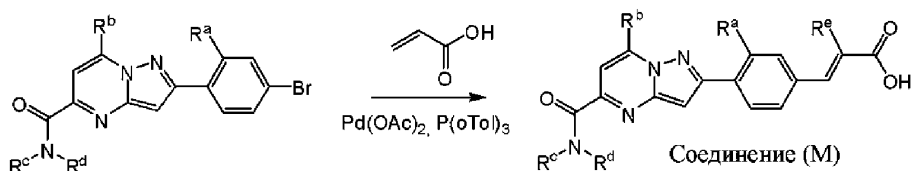
Соединение (M14).

Смесь промежуточного соединения (G61) (0,35 г, 0,68 ммоль) и LiOH·H₂O (57,2 мг, 1,36 ммоль) в THF (2 мл), MeOH (2 мл) и H₂O (0,1 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до RT, растворители выпаривали, остаток поглощали с помощью небольшого количества H₂O и добавляли HCl (3M в H₂O) (0,45 мл, 1,36 ммоль). Водный слой отделяли, экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ и MeOH (50/50), высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния, кристаллизовали из EtOH, фильтровали и высушивали с получением 220 мг остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, от 98/2 до 95/5 CH₂Cl₂/MeOH). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 170 мг промежуточного соединения, которое кристаллизовали в EtOH, фильтровали и высушивали под вакуумом (50°C). Данное соединение и маточный слой очищали путем ахиральной SFC (неподвижная фаза: CYANO® 6 мкм 150×21,2 мм, подвижная фаза: 70% CO₂, 30% EtOH (0,3% iPrNH₂)). Соответствующие фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 150 мг неочищенного продукта, который кристаллизовали в Et₂O, фильтровали и высушивали под вакуумом (50°C) с получением промежуточного соединения, которое промывали с помощью DCM и 1 мл 1н. HCl, фильтровали на гидрофобной фритте, выпаривали до сухого состояния, поглощали с помощью Et₂O, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 78 мг (24%) соединения (M14).



Соединение (M14)

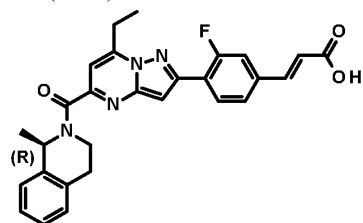
Реакционная схема



Соединение (M15).

Раствор промежуточного соединения (G62) (0,73 г, 1,48 ммоль) в CH₃CN (8 мл) дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Добавляли акриловую кислоту (0,2 мл, 2,96 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,033 г, 0,15 ммоль), три-о-толилфосфин (0,067 г, 0,22 ммоль) и Et₃N (0,42 мл, 2,96 ммоль) и смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage®initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®, промывали с помощью DCM, добавляли воду и HCl (3M в H₂O) к фильтрату, органический слой отделяли (на гидрофобной фритте) и выпаривали с получением 980 мг остатка. Очистку ос-

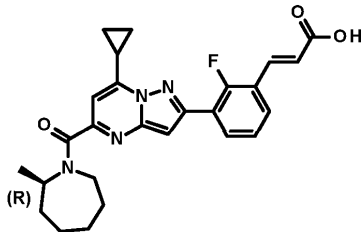
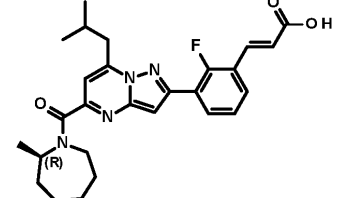
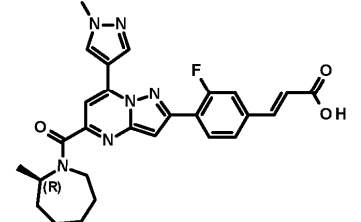
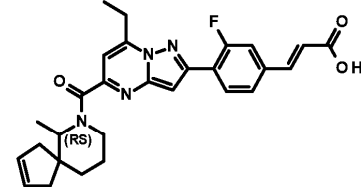
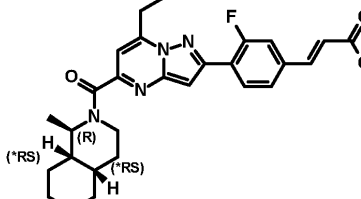
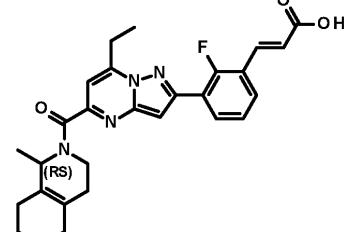
татка выполняли с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM/MeOH 97/3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 610 мг соответствующего соединения. Данное соединение кристаллизовали в CH₃CN, фильтровали и высушивали под вакуумом (50°C) с получением 352 мг (49%) соединения (M15).



Соединение (M15)

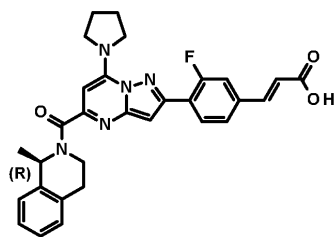
Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

	Соединение (M19)
	Соединение (M20)
	Соединение (M21)
	Соединение (M22)
	Соединение (M24)
	Соединение (M23)

	Соединение (M28)
	Соединение (M29)
	Соединение (M30)
	Соединение (M35)
	Соединение (M50)
	Соединение (M51)

Соединение (M16).

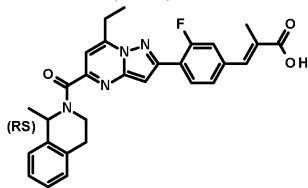
Раствор промежуточного соединения (G63) (0,3 г, 0,56 ммоль) в CH_3CN (8 мл) дегазировали с помощью азота в течение 10 мин. Добавляли акриловую кислоту (0,08 мл, 1,12 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12,60 мг, 0,056 ммоль), три-о-толилфосфин (25,63 мг, 0,084 ммоль) и Et_3N (0,16 мл, 0,72 г/мл, 1,12 ммоль) и смесь нагревали при 120°C с использованием одномодового микроволнового реактора (Biotage® initiator60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 60 мин. Реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®, промывали с помощью DCM, добавляли воду и HCl 3н. к фильтрату, органический слой отделяли (на гидрофобной фритте) и выпаривали. Очистку остатка выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Grace Resolve® 24 г, 15-40 мкм, DCM/MeOH 97/3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенное соединение поглощали с помощью DIPE, фильтровали и высушивали под вакуумом (50°C) с получением 46 мг (16%) соединения (M16).



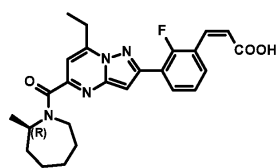
Соединение (M16)

Соединение (M17).

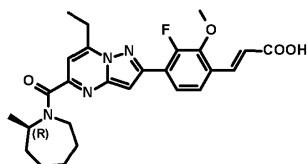
Раствор промежуточного соединения (G73) (0,19 г, 0,36 ммоль) и LiOH·H₂O (0,030 г, 0,722 ммоль) в THF (4 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 60°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до RT, осадок (лития карбоксилат) отфильтровывали, промывали с помощью THF, поглощали с помощью воды, добавляли HCl (3M в H₂O) (0,241 мл, 0,722 ммоль) и осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали (60°C, вакуум) с получением 0,066 г (37%) соединения (M17).



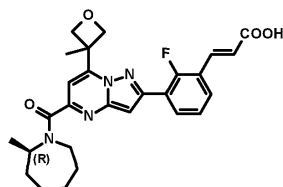
Соединение (M17)



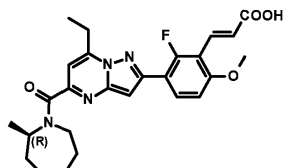
Соединение (M31)



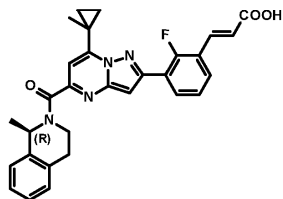
Соединение (M32)



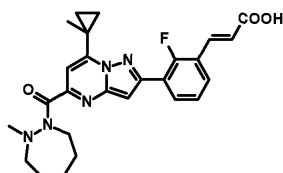
Соединение (M33)



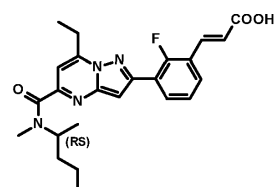
Соединение (M34)



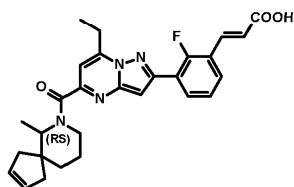
Соединение (M36)



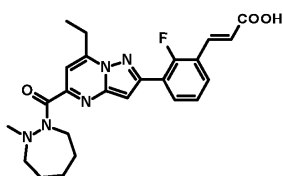
Соединение (M37)



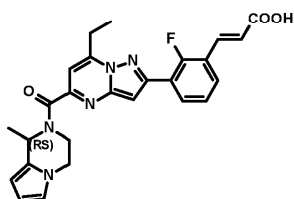
Соединение (M38)



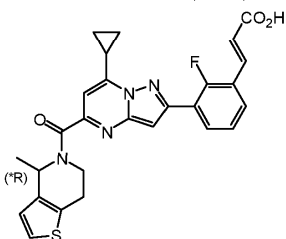
Соединение (M39)



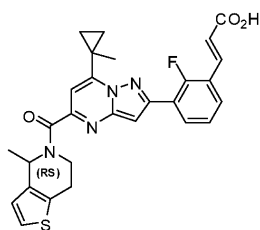
Соединение (M40)



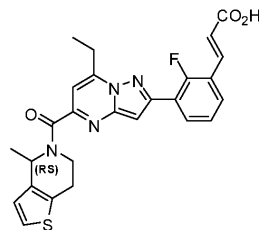
Соединение (M45)



Соединение (M46)



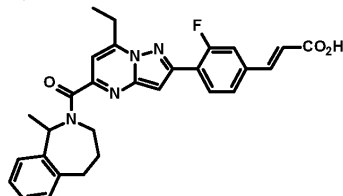
Соединение (M47)



Соединение (M48)

Соединение (M18).

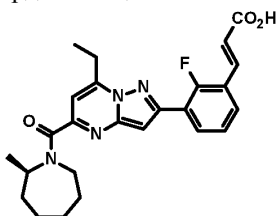
H₂SO₄ (0,060 мл; 1,12 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G82) (220 мг; 0,397 ммоль) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи (наблюдали осаждение). Суспензию разделяли между DCM и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (один раз). Органический слой фильтровали с получением желтого твердого вещества и фильтрат высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH/AcOH от 100:0:0 до 90:10:1). Очищенные фракции собирали и растворитель удаляли с получением бесцветного масла, которое подвергали азеотропной перегонке с толуолом (дважды). Остаток поглощали с помощью CH₃CN, твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме с получением 52 мг (26%) соединения (M18) в виде белого твердого вещества.



Соединение (M18)

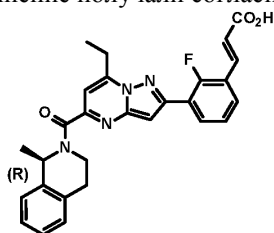
Соединение (M25).

Смесь промежуточного соединения (G81) (223 мг; 0,466 ммоль) и LiOH·H₂O (29 мг; 0,70 ммоль) в THF (2,5 мл) и H₂O (1,3 мл) перемешивали при RT в течение 64 ч. Добавляли HCl 3M в CPME (0,1 мл; 0,3 ммоль). Смесь выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH/AcOH от 100/0/0,1 до 95/5/0,5) с получением смолы, которую поглощали с помощью CH₃CN. Смесь выпаривали до сухого состояния с получением 148 мг (71%) соединения (M25) в виде грязно-белого твердого вещества.



Соединение (M25)

Следующее соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.

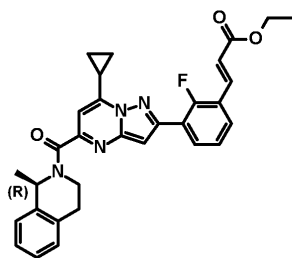


Соединение (M26)

Соединение (M27).

а) Промежуточное соединение (G318).

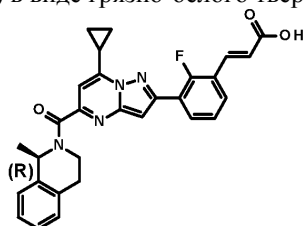
В сосуде Шленка раствор промежуточного соединения (G152) (1,46 г; 1,98 ммоль; 62%), промежуточного соединения (R4) (0,65 г; 2,37 ммоль) и K₃PO₄ (1,26 г; 5,93 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (5 мл) продували с помощью N₂. Добавляли PdCl₂(dtbpf) (0,13 г; 0,2 ммоль), смесь снова продували с помощью N₂ и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли EtOAc и воду. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла. Данное масло очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 50 г Grace Resolv®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%/EtOAc 10% до гептана 50%/EtOAc 50%) с получением 943 мг (86%) промежуточного соединения (G318) в виде бледно-коричневатой смолы.



Промежуточное соединение (G318)

b) Соединение (M27).

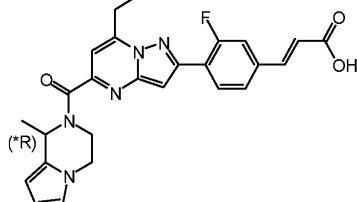
LiOH·H₂O (0,22 г; 5,14 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G314) (0,94 г; 1,71 ммоль) в воде (7 мл) и THF (19 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор, водный раствор KHSO₄ (10%) и EtOAc в реакционную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали водой/солевым раствором 1/1, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением желтоватой смолы, которую растирали в CH₃CN, фильтровали и высушивали на фритте с получением 0,77 г (90%) соединения (M27) в виде грязно-белого твердого вещества.



Соединение (M27)

Соединение (M44).

Отделение соединения (M43) (1,755 г) выполняли путем хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H® 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: 45% CO₂, 55% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,88 г первого энантиомера (*R) в виде соли iPrNH₂ и 0,948 г второго энантиомера (*S) в виде соли iPrNH₂. Очистку первой фракции выполняли с помощью препаративной LC (неподвижная фаза: зерна неправильной формы 15-40 мкм 50 г Merck®, подвижная фаза: градиент от 95% DCM, 5% MeOH до 0,1% H₂O, 90% DCM, 10% MeOH) с получением 0,73 г (42%). Остаток растворяли в горячем EtOH, происходила кристаллизация при отстаивании при rt, твердое вещество отфильтровывали и высушивали (60°C, вакуум) с получением 0,558 г (32%) соединения (M44).

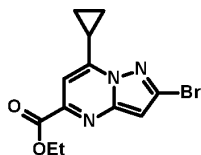


Соединение (M44)

Соединение (M46).

а) Промежуточное соединение (D55).

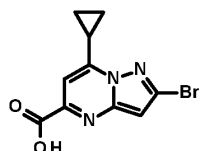
Смесь сложного 4-циклопропил-2-гидрокси-4-оксоэтилового эфира 2-бутеновой кислоты (11,4 г, 61,89 ммоль) и 5-бром-1H-пиразол-3-амин (12,19 г, 47,61 ммоль) в EtOH (90 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 5°C и осадок отфильтровывали, промывали холодным EtOH и высушивали. Очистку выполняли с помощью препаративной LC (неподвижная фаза: SiOH с зернами неправильной формы 40 мкм 200 г, подвижная фаза: 100% DCM). Соответствующие фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 9,4 г (49%) промежуточного соединения (D55).



Промежуточное соединение (D55)

b) Промежуточное соединение (E56).

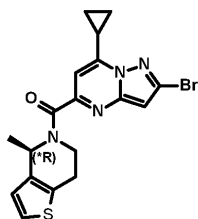
KOH (10,4 г; 16 ммоль) растворяли в EtOH (340 мл), затем порциями добавляли промежуточное соединение (E56) (15,5 г; 52,3 ммоль) и суспензию перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали холодным EtOH, затем Et₂O и высушивали под вакуумом с получением 16,5 г (98%) промежуточного соединения (E56) в виде белого твердого вещества.



Промежуточное соединение (E56)

с) Промежуточное соединение (G257).

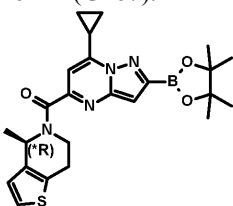
Смесь промежуточного соединения (E56) (2 г; 6,25 ммоль), промежуточного соединения (F22) (1,15 г; 7,50 ммоль), NATU (4,6 г; 12,1 ммоль) и DIEA (4,3 мл; 25,0 ммоль) в DMF (36 мл) перемешивали при rt в течение 20 ч. Добавляли нас. водн. раствор NaHCO_3 , солевой раствор и EtOAc в реакционную смесь. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 раза), высушивали над MgSO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный соединенный очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 50 г Grace Resolv®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc 10% до гептана 50%, EtOAc 50%) с получением 2,9 г промежуточного соединения (G257) в виде желтоватой смолы.



Промежуточное соединение (G257)

d) Промежуточное соединение (G267).

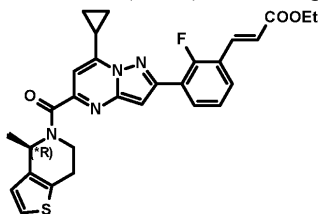
В атмосфере N_2 в герметизированную пробирку добавляли bispin (2,2 г; 8,66 ммоль) и KOAc (1,13 г; 11,6 ммоль) к раствору промежуточного соединения (G257) (2,41 г; 5,78 ммоль) в 1,4-диоксане (27 мл). Раствор продували азотом и загружали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (473 мг; 0,58 ммоль). Полученный раствор продували снова азотом и перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Добавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором (дважды), высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением 5,14 г промежуточного соединения (G267).



Промежуточное соединение (G267)

е) Промежуточное соединение (G276).

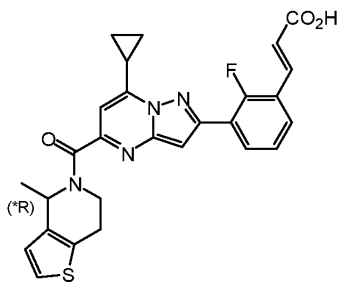
Смесь промежуточного соединения (R4) (0,200 г, 0,72 ммоль), промежуточного соединения (G267) (0,52 г, 0,80 ммоль при 72 вес.% чистота), K_3PO_4 (0,47 г, 2,2 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (0,048 г, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в 30 мл DCM, промывали последовательно 15 мл воды и 15 мл солевого раствора, высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/EtOAc 100/0-90/10) с получением 0,36 г (91%) промежуточного соединения (G276) в виде коричневатого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G276)

f) Соединение (M46).

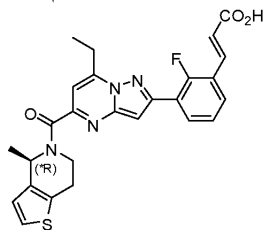
$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80 мг; 1,90 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G276) (337 мг; 0,64 ммоль) в H_2O (1,9 мл) и THF (5,7 мл) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Затем 3M HCl (0,8 мл; 2,4 ммоль) добавляли и реакционную смесь концентрировали с получением бежевого остатка, который поглощали с помощью воды и EtOAc. Добавляли водный раствор KHSO_4 10% и слои разделяли. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением бежевого твердого вещества. Данное твердое вещество растирали в MeOH, фильтровали и высушивали на стеклянной фритте с получением 168 мг (53%) соединения (M46) в виде белого твердого вещества.



Соединение (M46)

Соединение (M49).

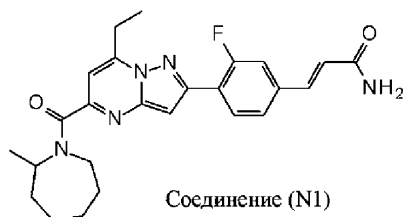
Соединение (M48) очищали с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H® 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH) с получением 101 мг 1-го диастереомера (соединения (M49)) в виде белого твердого вещества и 103 мг 2-го диастереомера в виде белого твердого вещества.



Соединение (M49)

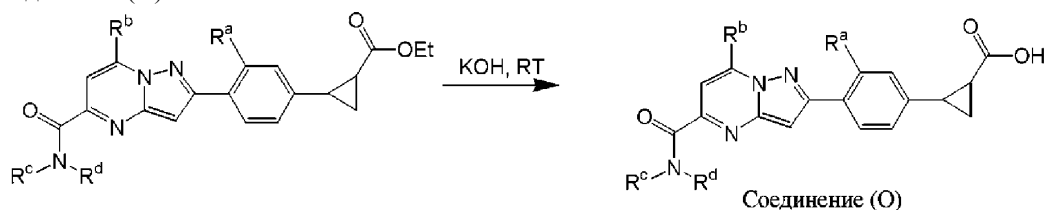
Соединение (N1).

TBTU (75 мг, 1,0 ммоль) добавляли к смеси соединения (M1) (100 мг, 0,2 ммоль), NH₄Cl (50 мг, 1,0 ммоль) и DIEA (0,2 мл, 1,0 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, затем органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали путем перекристаллизации из EtOAc, промывали с помощью гексана и высушивали с получением 22 мг (22%) соединения (N1).



Соединение (N1)

Соединение (O).



Соединение (O)

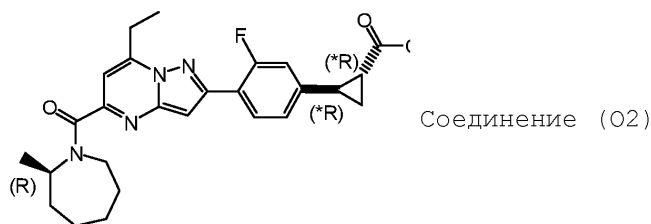
Следующее соединение получали согласно описанной выше процедуре.



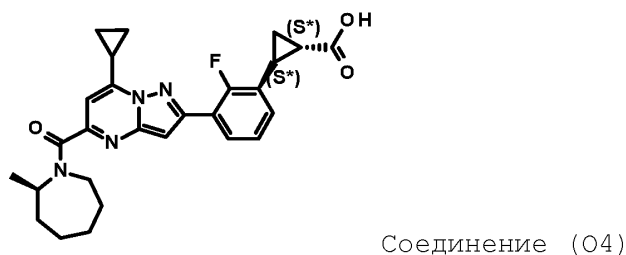
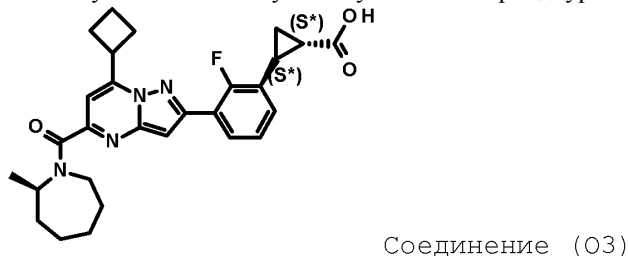
Соединение (O1)

Соединение (O2).

LiOH·H₂O (21 мг, 0,498 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G80) (72 мг; 0,146 ммоль) в THF (1 мл) и воды (360 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч 30 мин, затем охлаждали. Затем добавляли HCl 3M в CPME (195 мкл; 0,585 ммоль) и реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/(EtOH/AcOH 10%) от 100/0 до 90/10) с получением 50 мг твердого вещества, которое совместно выпаривали (3×) со смесью DCM/EtOH/CH₃CN, затем высушивали в высоком вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением 42 мг (62%) соединения (O2) в виде бежевого твердого вещества.

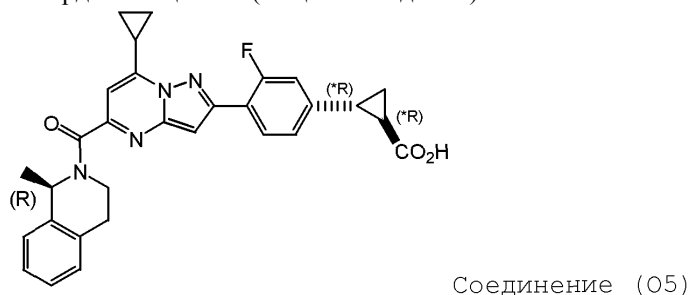


Следующее соединение получали согласно упомянутой выше процедуре.

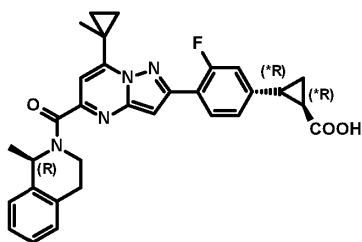


Соединение (05).

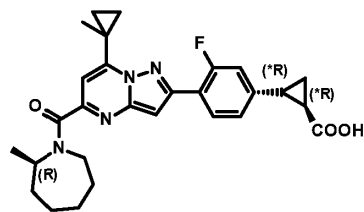
В сосуде Шленка NaOH (104 мг; 2,60 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G153) (842 мг; 1,30 ммоль) в EtOH (18 мл) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Добавляли раствор KHSO₄ 10% и смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 30 г Grace® Resolv, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: от DCM 100% до DCM 95%, MeOH 5%, затем DCM 90%, MeOH/АсОН (90:10) 10%) с получением 650 мг твердого вещества. Твердое вещество растирали в MeOH, отфильтровывали и высушивали на фритте с получением 322 мг первой партии соединения (05) в виде бежевого твердого вещества. Маточный раствор выпаривали в вакууме и остаток растирали в MeOH, фильтровали и высушивали на фритте с получением 120 мг соединения (05) (вторая партия) в виде бежевого твердого вещества. (общий выход 67%).



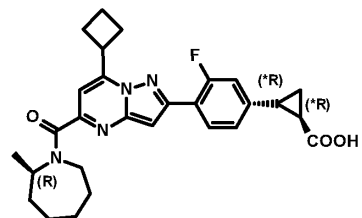
Следующие соединения получали как и соединение (05).



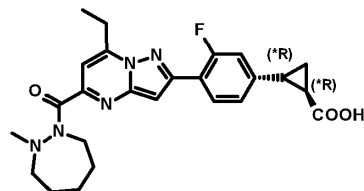
Соединение (08)



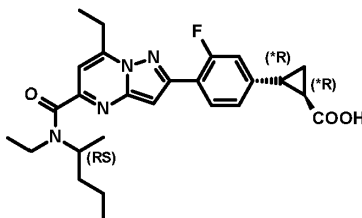
Соединение (010)



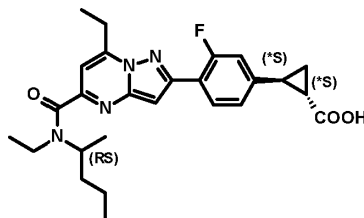
Соединение (011)



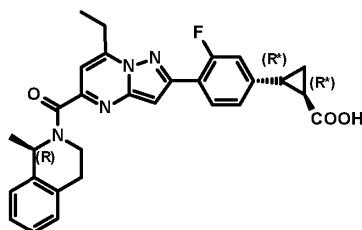
Соединение (012)



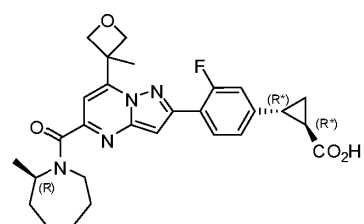
Соединение (013)



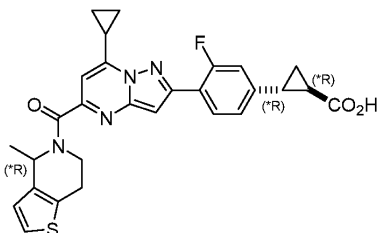
Соединение (014)



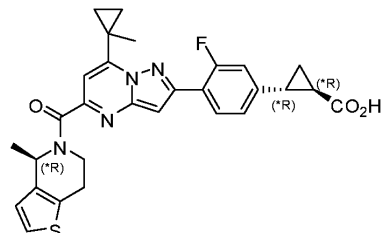
Соединение (015)



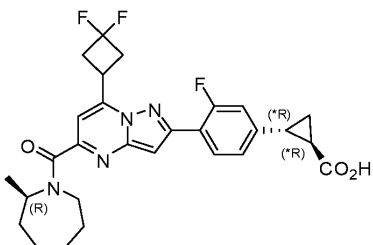
Соединение (017)



Соединение (020)

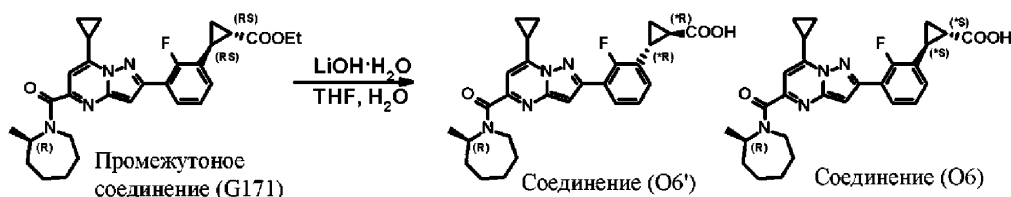


Соединение (021)



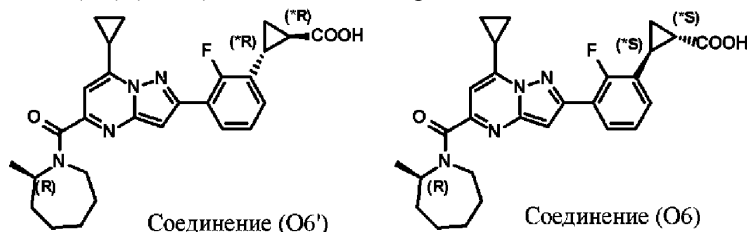
Соединение (023)

Реакционная схема для соединения (O6)

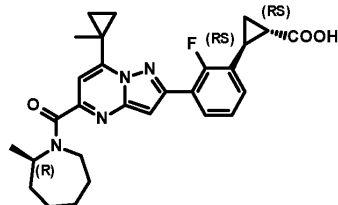


Соединение (O6).

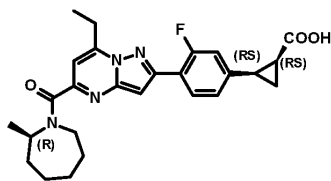
LiOH·H₂O (46 мг; 1,09 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G171) (367 мг; 0,727 ммоль) в THF (7,3 мл) и H₂O (4 мл). Смесь перемешивали при rt в течение ночи. Добавляли солевой раствор и водный раствор KHSO₄ (10%) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 388 мг неочищенной смеси. Данную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм, 25 г Interchim®, загрузка жидкой фазой (CH₂Cl₂), градиент подвижной фазы: CH₂Cl₂/МЕОН/АсОН от 100:0:0 до 95:5:0,5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением бесцветного масла, которое подвергали азеотропной перегонке с толуолом (дважды), затем с MeCN (один раз) с получением 254 мг бесцветного масла. Данное масло очищали путем ахиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: CO₂/EtOH 65:35) с получением 144 мг белой пены (*R,*R) (первого диастереомера) и 149 мг белой пены (*S,*S) (второго диастереомера). Первый диастереомер растворяли в MeCN и раствор доливали дистиллированной водой. Полученную смесь высушивали вымораживанием с получением 118 мг (34%) соединения (O6') (*R,*R) в виде белого твердого вещества. Второй диастереомер растворяли в MeCN и раствор доливали дистиллированной водой. Полученную смесь высушивали вымораживанием с получением 136 мг (39%) соединения (O6) (*S,*S) в виде белого твердого вещества.



Следующие промежуточные соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.



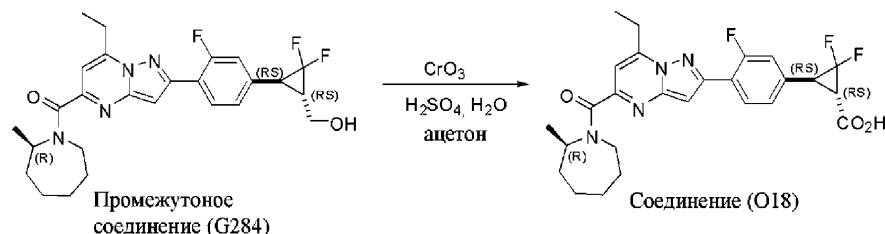
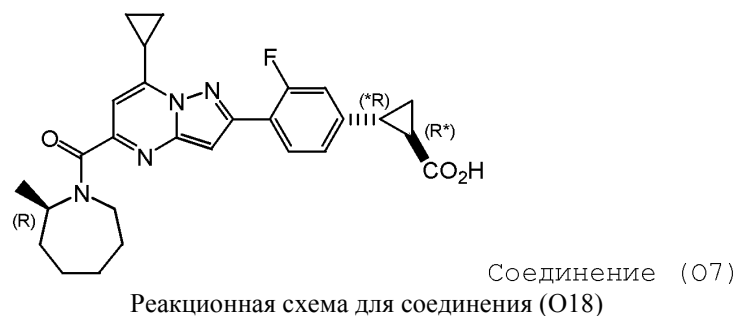
Соединение (O9)



Соединение (O16)

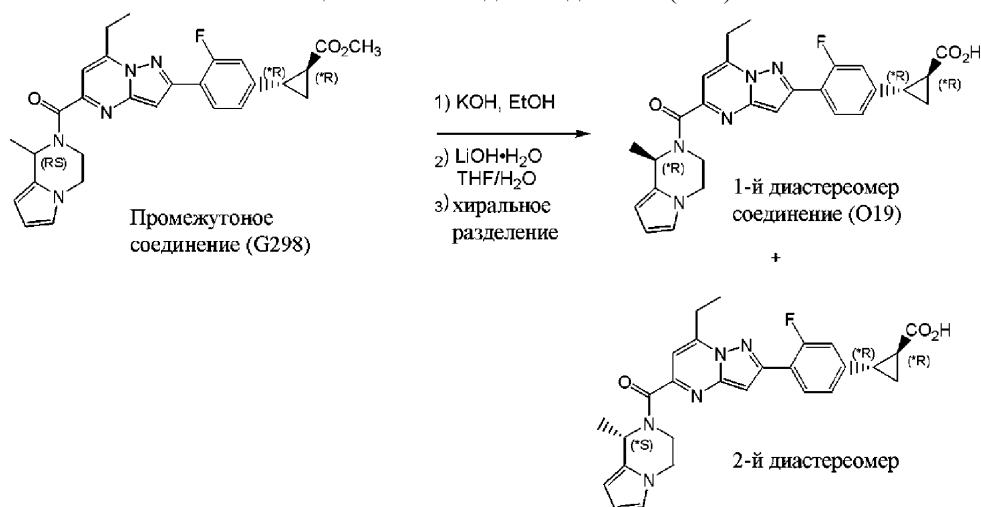
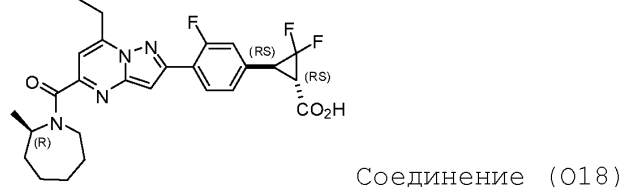
Соединение (O7).

В герметизированной пробирке NaOH (17,9 мг; 0,446 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G173) (183 мг; 0,298 ммоль) в iPrOH (8,6 мл) и H₂O (100 мкл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Добавляли солевой раствор и водный раствор KHSO₄ (10%) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo с получением 281 мг неочищенного соединения. Данное соединение очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы 30 мкм, 12 г Interchim®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: CH₂Cl₂/МЕОН от 100:0 до 98:2). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли в вакууме с получением 143 мг желтого твердого вещества, которое поглощали с помощью MeCN, твердое вещество отфильтровывали и высушивали в высоком вакууме с получением 101 мг (71%) соединения (O7) в виде белого твердого вещества.



Соединение (O18).

H₂SO₄ (96%) (0,28 мл; 5,3 ммоль) добавляли в CrO₃ (318 мг; 3,18 ммоль), затем последовательно добавляли H₂O (0,31 мл) и ацетон (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и данную смесь добавляли к смеси промежуточного соединения (G284) (313 мг; 0,643 ммоль) и ацетона (10 мл). Добавляли iPrOH и смесь перемешивали при rt в течение 15 мин. Полученную смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью DCM. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и поглощали с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 40 г Interchim®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃ 98/2/0,2-95/5/0,5) с получением твердого вещества, которое поглощали с помощью EtOH и воды и выпаривали до сухого состояния. Твердое вещество высушивали в высоком вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением 75 мг соединения (O18).

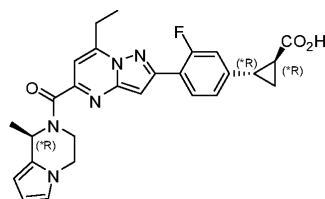


Соединение (O19).

КОН (55 мг; 0,827 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G298) (345 мг; 0,551 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и добавляли HCl 3M в CPME (150 мкл; 0,45 ммоль) (pH 6). Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли в смеси THF (4 мл) и H₂O (1 мл) и добавляли LiOH·H₂O (13 мг; 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 56 ч. Добавляли водный раствор KHSO₄ 10% до pH 6.

Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли и органический слой промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Interchim®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/EtOH от 100/0 до 90/10) с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество снова очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 10 г Merck®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100/0 до 80/20) с получением 112 мг смеси диастереомеров после сушки в высоком вакууме при 50°C в виде желтого твердого вещества (42%). Данную смесь очищали путем хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AS-H 5 мкм 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO_2 , 40% iPrOH) с получением 222 мг 1-го диастереомера в форме соли в виде белой пены и 215 мг 2-го диастереомера в форме соли в виде желтой пены (отбрасывали).

1-ый диастереомер поглощали с помощью водного раствора $KHSO_4$ 10% и EtOAc. Слои разделяли и органические слои промывали водой (дважды), высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и высушивали в высоком вакууме при 60°C в течение 48 ч с получением 148 мг (27%) соединения (O19) в виде белого твердого вещества.

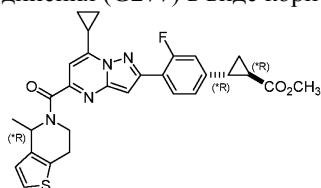


Соединение (O19)

Соединение (O20).

а) Промежуточное соединение (G277).

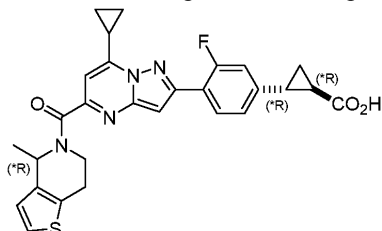
Смесь промежуточного соединения (R10) (0,200 г, 0,50 ммоль), промежуточного соединения (G267) (0,36 г, 0,56 ммоль при 72 вес.% чистота), K_3PO_4 (0,32 г, 1,51 ммоль) и $PdCl_2(dtbpf)$ (0,03 г, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в 30 мл DCM, промывали последовательно 15 мл воды и 15 мл солевого раствора, высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/EtOAc 100/0-90/10) с получением 0,207 г (63%) промежуточного соединения (G277) в виде коричневатого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G277)

б) Соединение (O20).

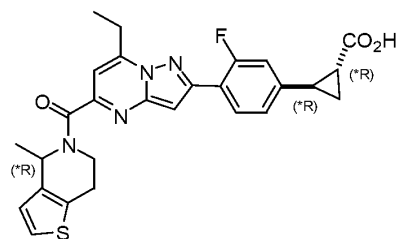
В герметизированной пробирке NaOH (21 мг; 0,52 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G277) (167 мг; 0,26 ммоль) в EtOH (3,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч и при rt в течение 17 ч. Добавляли солевой раствор и раствор 1н. HCl и смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 114 мг оранжевого твердого вещества. Данное твердое вещество растирали в MeCN, фильтровали и высушивали на фритте с получением 97 мг (74%) соединения (O20) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.



Соединение (O20)

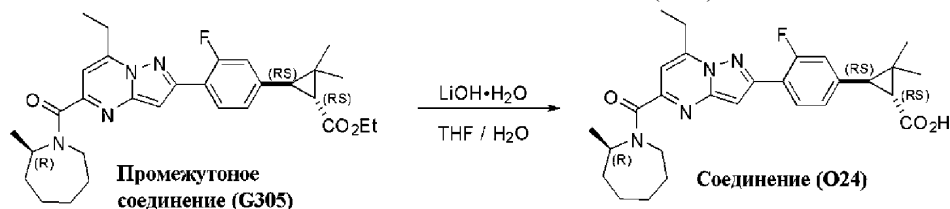
Соединение (O22).

В сосуде с завинчивающейся крышкой NaOH (36 мг; 0,912 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G279) (293 мг; 456 мкмоль) в iPrOH (3,8 мл) и H_2O (0,8 мл) при rt. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt и концентрировали. Добавляли водный раствор $KHSO_4$ 10% до pH 6. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace® Resolv, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/(EtOH-AcOH 10%) от 100/0 до 90/10) с получением твердого вещества, которое высушивали в высоком вакууме при 50°C в течение 24 ч с получением 147 мг (64%) соединения (O22) в виде желтого твердого вещества.



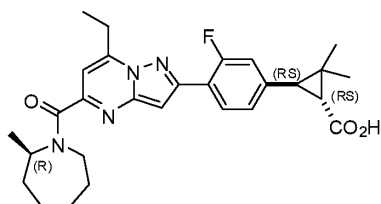
Соединение (O22)

Реакционная схема для соединения (O24)



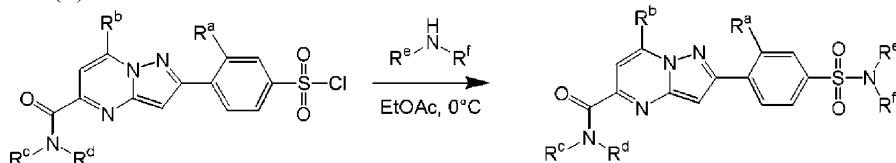
Соединение (O24).

LiOH·H₂O (8 мг; 0,19 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G305) (18 мг; 35 мкмоль) в THF (0,3 мл) и H₂O (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч затем при 40°C в течение 3 суток. LiOH·H₂O (8 мг; 0,19 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 суток. Добавляли HCl 3М в CPME до pH 7. Выполняли сухую загрузку с Celite® и очищали с помощью препаративной LC (сферическая C18 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH₄HCO₃/MeCN от 70:30 до 30:70). Фракцию, содержащую продукт, высушивали вымораживанием с получением 15 мг (88%) соединения (O24) в виде белого твердого вещества.



Соединение (O24)

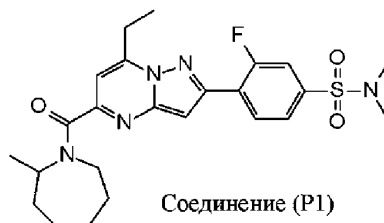
Соединение (P).



Соединение (P)

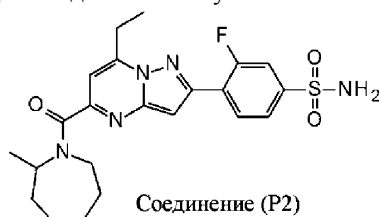
Соединение (P1).

Промежуточное соединение (G49) (0,17 ммоль) растворяли в EtOAc (1 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Затем добавляли большой избыток диметиламина в THF и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду, органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением (84%) соединения (P1).

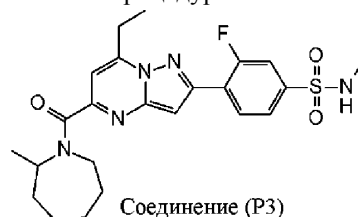


Соединение (P1)

Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

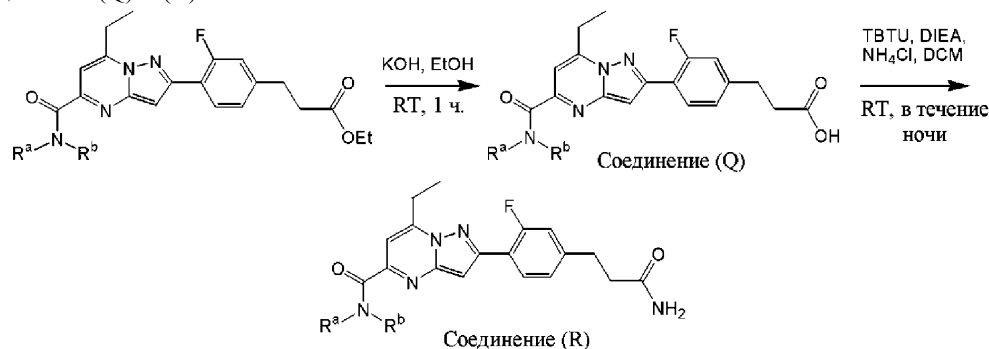


Соединение (P2)



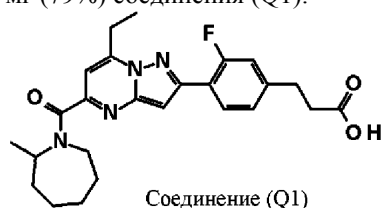
Соединение (P3)

Соединение (Q) и (R).



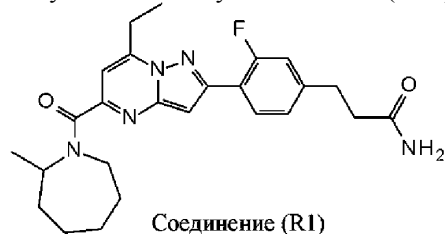
Соединение (Q1).

KOH (40 мг, 7,1 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G43) (160 мг, 0,33 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью простого эфира, органический слой отделяли, а водный слой подкисляли с помощью концентрированной HCl (0,05 мл) до pH 3. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 120 мг (79%) соединения (Q1).

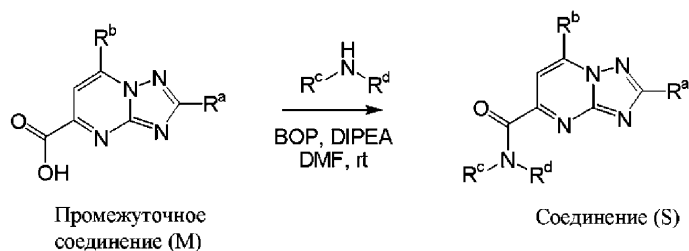


Соединение (R1).

TBTU (55 мг, 0,17 ммоль) добавляли к смеси соединения (Q1) (70 мг, 0,15 ммоль), NH₄Cl (42 мг, 0,8 ммоль) и DIEA (0,13 мл, 0,8 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Смесь выливали в воду. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток перекристаллизовали с помощью EtOAc, промывали с помощью гексана и высушивали с получением 46 мг (66%) соединения (R1).



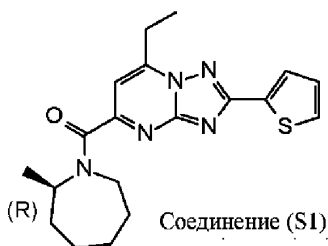
Соединение (S).



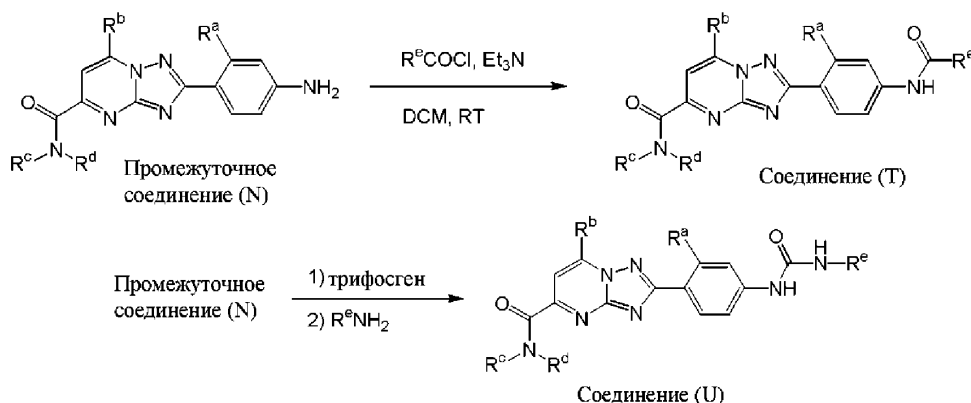
Соединение (S1).

Смесь промежуточного соединения (M2) (0,100 г, 0,36 ммоль), BOP (0,181 г, 0,40 ммоль), DIEA (71 мг, 0,55 ммоль) и 2-метилазепана (45 мг, 0,40 ммоль) в сухом DMF (25 мл) перемешивали при RT в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью CHCl₃. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, CHCl₃/Et₂O). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали из гексан/Et₂O (1/1) с получением рацемического соединения.

Рацемическую смесь отделяли с помощью хиральной колоночной хроматографии (Phenomenex Lux® 3 мкм 4,5×0,5 Cellulose-1, элюент: гептан/iPrNH₂ 95/5, 22°C). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением соединения (S1) (35%, ee 86%).

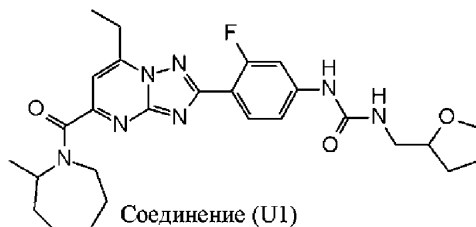


Соединение (T) и (U).



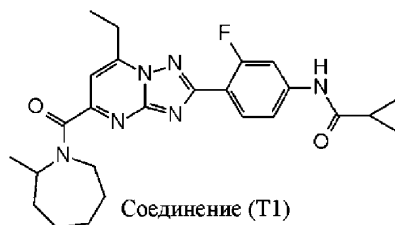
Соединение (U1).

Трифосген (23 мг, 0,08 ммоль) добавляли при 0°C к смеси промежуточного соединения (N2) (100 мг, 0,25 ммоль) и DIEA (0,125 мл, 0,75 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли (тетрагидрофуран-2-илметил)амин (28 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 42 мг (36%) соединения (U1).



Соединение (T1).

Циклопропанкарбонилхлорид (30 мг, 0,28 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (N2) (80 мг, 0,2 ммоль) и Et₃N (0,04 мл, 0,28 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали путем перекристаллизации из EtOAc/эфир с получением 65 мг (70%) соединения (T1).

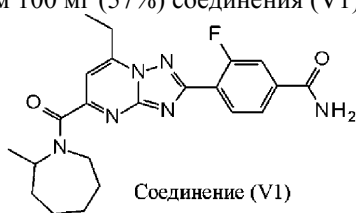


Соединение (V).

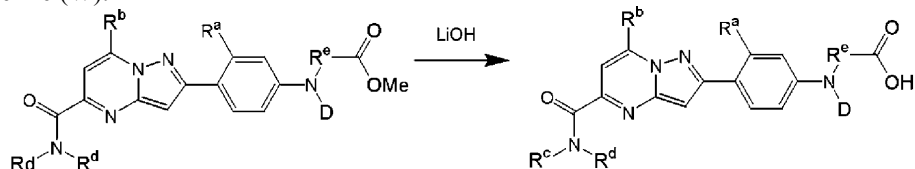


Соединение (V1).

Смесь промежуточного соединения (N4) (170 мг, 0,42 ммоль) в TFA/H₂SO₄ (2,5 мл, 4/1) перемешивали при RT в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали с получением 100 мг (57%) соединения (V1).

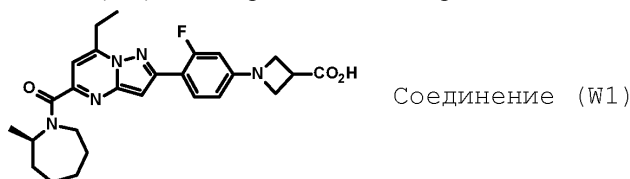


Соединение (W).

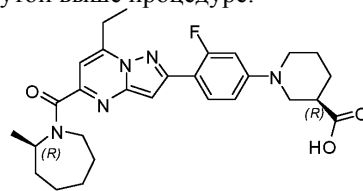
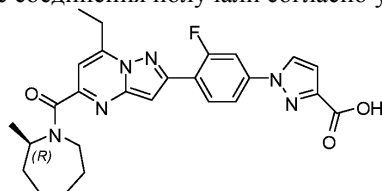


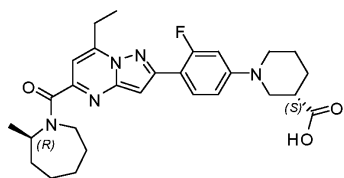
Соединение (W1).

Смесь промежуточного соединения (G89) (407 мг, 0,825 ммоль) и LiOH·H₂O (52 мг, 1,2 ммоль) в THF (17 мл) и H₂O (17 мл) перемешивали при RT в течение 3 ч. Добавляли HCl 3М в CPME (0,246 мл; 0,739 ммоль). Смесь выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH/AcOH от 99/1/0,1 до 95/5/0,5). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,5 г смолы, которую поглощали с помощью гептана и DCM. Смесь выпаривали до сухого состояния и твердое вещество высушивали в высоком вакууме при 60°C в течение 24 ч с получением 240 мг (61%) соединения (W1) в виде грязно-белого твердого вещества.

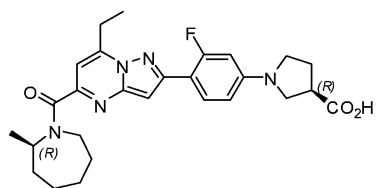


Следующие соединения получали согласно упомянутой выше процедуре.

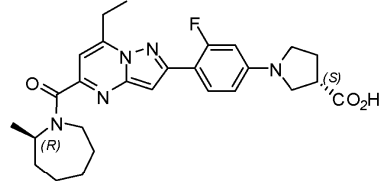




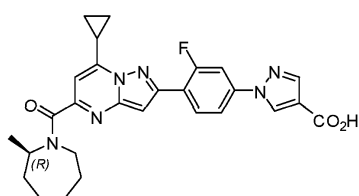
Соединение (W5)



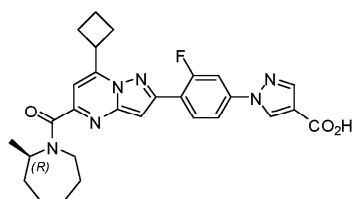
Соединение (W6)



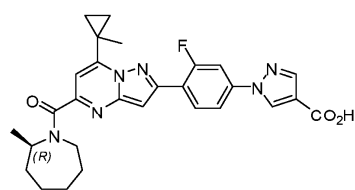
Соединение (W7)



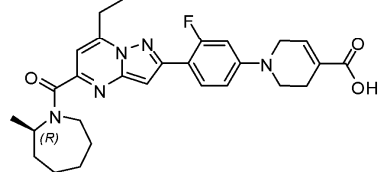
Соединение (W8)



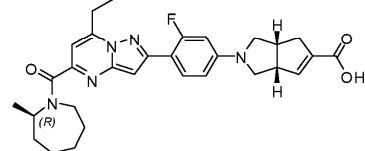
Соединение (W9)



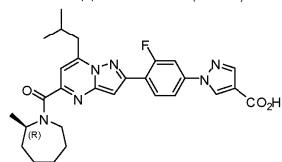
Соединение (W10)



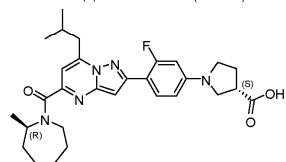
Соединение (W11)



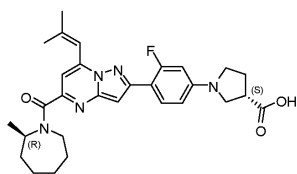
Соединение (W12)



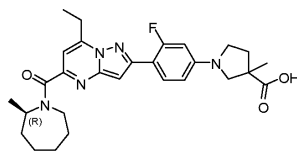
Соединение (W13)



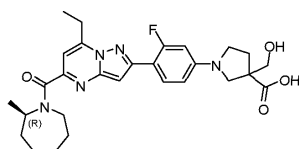
Соединение (W14)



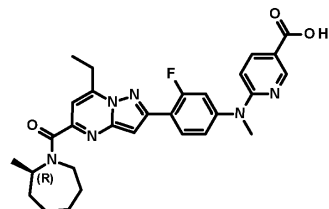
Соединение (W15)



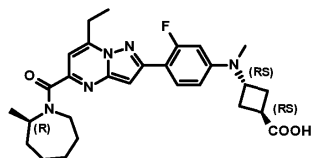
Соединение (W17)



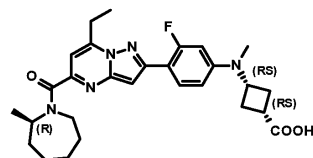
Соединение (W18)



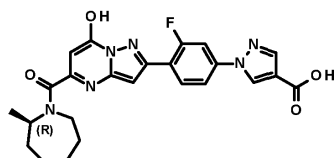
Соединение (W20)



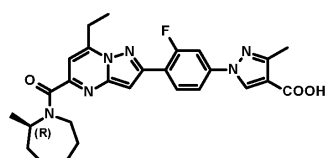
Соединение (W22)



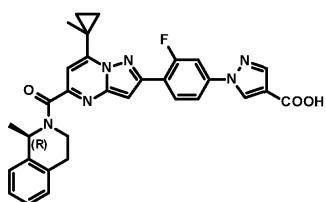
Соединение (W23)



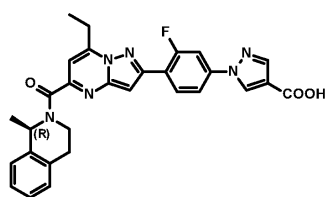
Соединение (W24)



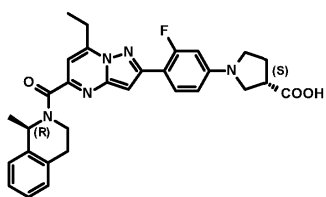
Соединение (W25)



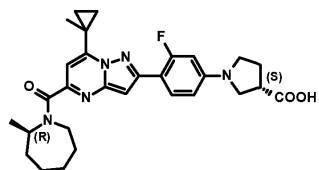
Соединение (W26)



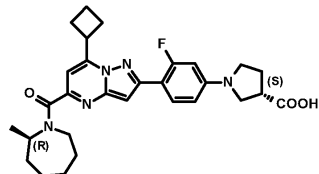
Соединение (W27)



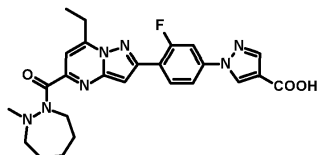
Соединение (W28)



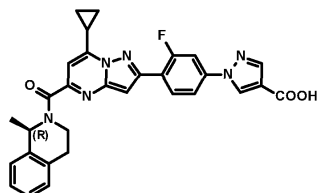
Соединение (W29)



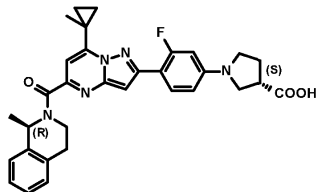
Соединение (W30)



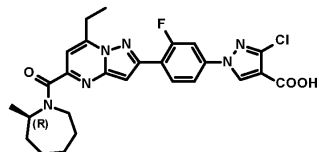
Соединение (W31)



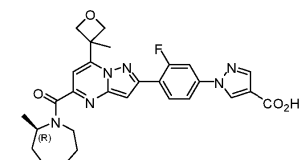
Соединение (W32)



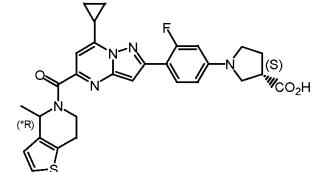
Соединение (W33)



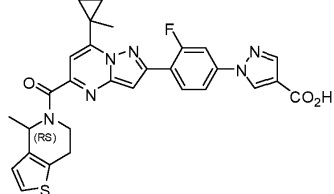
Соединение (W34)



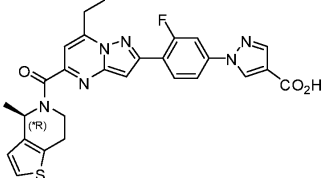
Соединение (W35)



Соединение (W36)

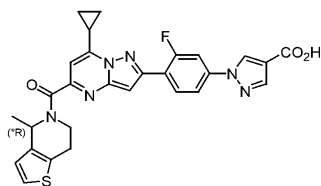


Соединение (W37)

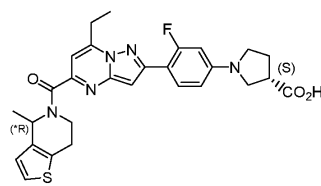


Соединение (W39)

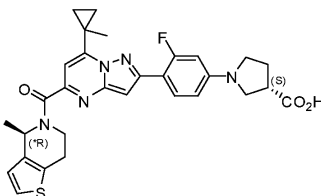
Соединение (W40)



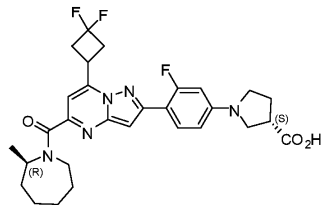
Соединение (W41)



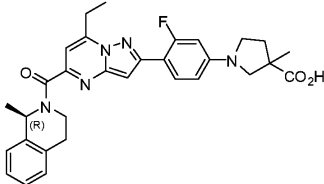
Соединение (W43)



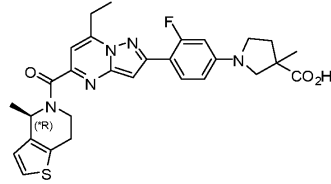
Соединение (W44)



Соединение (W46)



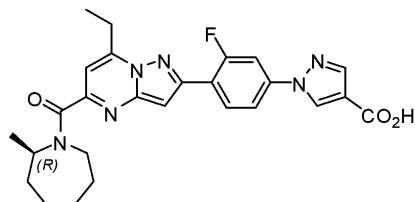
Соединение (W47)



Соединение (W48)

Соединение (W2).

LiOH·H₂O (210 мг; 5,01 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G106) (87 мг; 1,67 ммоль) в H₂O (5 мл) и THF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч, охлаждали до rt. Затем добавляли HCl 3M (1,7 мл; 5 ммоль) и реакционную смесь концентрировали. Соединение очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/(MeOH/AcOH 10%) от 100/0 до 80/20) с получением бледно-желтого твердого вещества. Данное соединение перекристаллизовали в горячем EtOH (20 мл) и смесь концентрировали до сухого состояния с получением 783 мг бледно-желтого твердого вещества, которое высушивали в высоком вакууме с получением 586 мг (66%) соединения (W2) в виде белого твердого вещества.

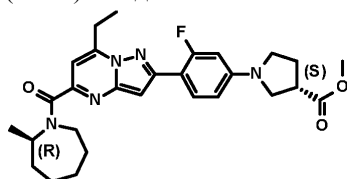


Соединение (W2)

Соединение (W7).

а) Промежуточное соединение (G111).

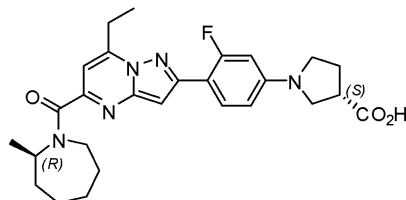
Сосуд Шленка загружали промежуточным соединением (G1) (1 г; 2,18 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлоридом (433 мг; 2,61 ммоль), Cs₂CO₃ (2,13 г; 6,53 ммоль) и XantPhos (126 мг; 0,22 ммоль) и продували с помощью N₂. Добавляли 1,4-диоксан (30 мл) и смесь снова продували с помощью N₂, затем добавляли Pd(OAc)₂ (49 мг; 0,22 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂ и нагревали при 100°C в течение 17 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc 10% до гептана 50%, EtOAc 50%) с получением 887 мг (80%) промежуточного соединения (G111) в виде желтой пены.



Промежуточное соединение (G111)

b) Соединение (W7).

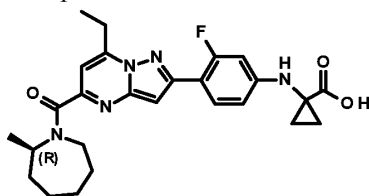
LiOH·H₂O (213 мг; 5,08 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G110) (857 мг; 1,69 ммоль) в H₂O (7,8 мл) и THF (19 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор, водный раствор KHSO₄ (10%) и EtOAc в реакционную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали водой/солевым раствором 1/1, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением желтоватой смолы, которую поглощали с помощью MeCN и выпаривали с получением 761 мг (91%) соединения (W7) в виде желтого твердого вещества.



Соединение (W7)

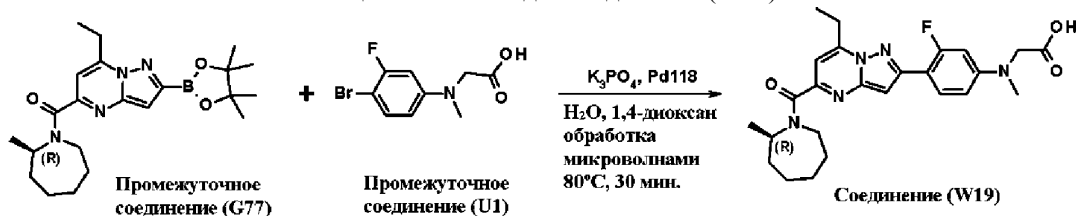
Соединение (W16).

В дегазированную смесь промежуточного соединения (G1) (300 мг, 0,653 ммоль), 1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (198,1 мг, 1,95 ммоль) и K₂CO₃ (180,5 мг, 1,31 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли последовательно CuI (37,3 мг, 0,196 ммоль) при комнатной температуре и смесь дегазировали в течение 5 мин с N₂. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Добавляли воду и DCM. Органический слой отделяли через гидрофобную фритту и концентрировали. Очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гептан/EtOAc, 90/10) с получением 168 мг (54%) соединения (W16) в виде желтого твердого вещества.



Соединение (W16)

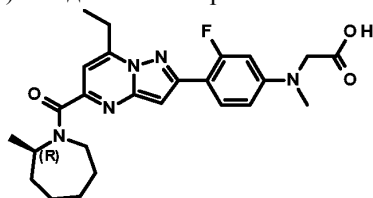
Реакционная схема для соединения (W19)



Соединение (W19).

В герметизированной пробирке раствор промежуточного соединения (G77) (0,05 г, 0,079 ммоль), промежуточного соединения (U1) (0,021 г; 0,079 ммоль) и K₃PO₄ (0,05 г; 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,14 мл) продували с помощью N₂. PdCl₂(dtbpf) (0,005 г; 0,0079 ммоль) добавляли, смесь снова продували с помощью N₂ и нагревали при 80°C с использованием одного одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин [фиксированное время удерживания].

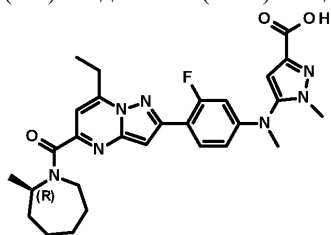
Добавляли воду и водный слой подкисляли с помощью 1н. HCl. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного соединения. Очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Grace® Resolv, 15-35 мкм, 40 г, DCM/MeOH от 100/0 до 95/5). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,189 г масла. Очистку выполняли с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: YMC-actus® Triart-C18 10 мкм 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 85% NH₄HCO₃ 0,2%, 15% ACN до 45% NH₄HCO₃ 0,2%, 55% ACN). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,066 г. Данную фракцию кристаллизовали из DIPE, отфильтровывали и высушивали под вакуумом при 60°C с получением 0,053 г (20%) соединения (W19) в виде белого порошка.



Соединение (W19)

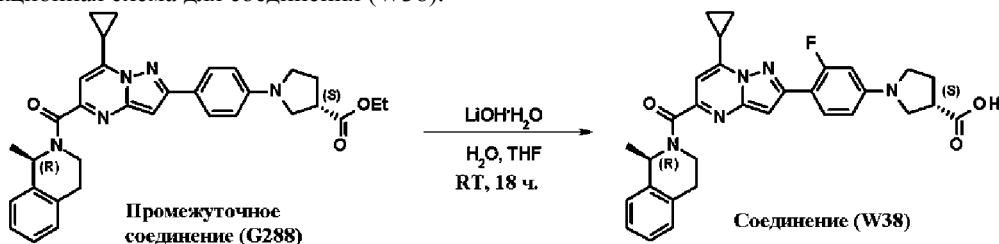
Соединение (W21).

В дегазированную смесь промежуточного соединения (G1) (0,42 г, 0,91 ммоль), промежуточного соединения (U2) (0,22 г, 1,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,89 г, 2,74 ммоль) в 1,4-диоксане (16,8 мл) добавляли последовательно XPhos (0,033 г, 0,037 ммоль), затем Pd_2dba_3 (0,039 г, 0,082 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением желтого масла. Очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (GraceResolv®, 15-35 мкм, 40 г, DCM/MeOH от 100/0 до 98/2). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,366 г. Очистку остатка выполняли с помощью препаративной LC (неподвижная фаза: кремний без покрытия с зернами неправильной формы 40 г, подвижная фаза: 61% гептан, 4% MeOH, 35% AcOEt). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,08 г. Очистку выполняли с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: X-Bridge-C18® 10 мкм 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 60% H_2O , 40% ACN до 0% H_2O , 100% ACN). Очищенные фракции собирали и выпаривали с получением 0,032 г (7%) соединения (W21) в виде белого твердого вещества.



Соединение (W21)

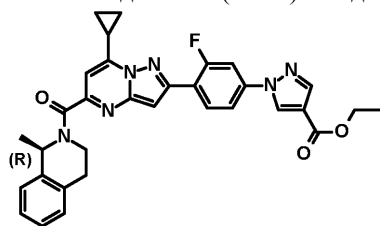
Реакционная схема для соединения (W38).



Соединение (W33).

а) Промежуточное соединение (G222).

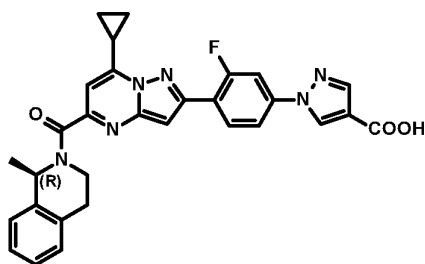
Смесь промежуточного соединения (U5) (0,20 г, 0,64 ммоль), промежуточного соединения (G152) (0,57 г, 0,78 ммоль при 63 вес.% чистота), K_3PO_4 (0,41 г, 1,92 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (0,04 г, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч в Ag. Реакционную смесь выливали в дихлорметан, промывали последовательно водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/EtOAc 100/0-90/10) с получением 0,27 г (75%) промежуточного соединения (G222) в виде желтоватого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G222)

б) Соединение (W33).

$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,059 г; 1,40 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G222) (0,26 г; 0,76 ммоль) в воде (1,4 мл) и THF (4,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч, затем при 50°C в течение 4 ч. Затем добавляли HCl (3M в CPME) (0,6 мл; 1,8 ммоль) и смесь концентрировали с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 12 г Interchim®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/(EtOAc/AcOH 2,5%) от 80/20 до 20/80) с получением белого остатка, который поглощали с помощью MeOH и концентрировали с получением 0,18 г (71%) соединения (W33) в виде белого твердого вещества.

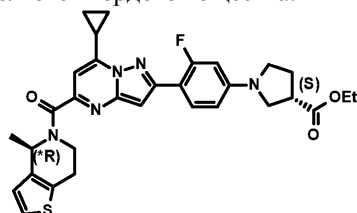


Соединение (W33)

Соединение (W37).

а) Промежуточное соединение (G289).

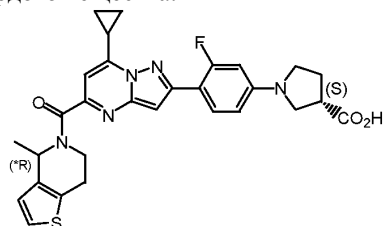
В пробирку с завинчивающейся пробкой загружали промежуточное соединение (G263) (0,69 г, 1,207 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид CAS [81049-27-6] (0,26 г, 1,45 ммоль), Cs_2CO_3 (0,59 г, 1,810 ммоль), Pd_2dba_3 (0,03 г, 0,03 ммоль) и Xantphos (0,04 г, 0,06 ммоль). Пробирку закрывали перегородкой и продували аргоном. Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) с помощью шприца через перегородку. Реакционную колбу герметизировали и помещали в предварительно нагретую масляную баню при 100°C и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл EtOAc. Органический слой промывали последовательно 5 мл воды и 5 мл солевого раствора, высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/EtOAc, градиент: 100/00-90/10) с получением 0,15 г (22%) промежуточного соединения (G289) в виде желтого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G289)

б) Соединение (W37).

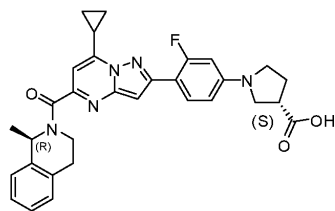
$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (31 мг; 0,73 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G289) (140 мг; 0,24 ммоль) в H_2O (0,7 мл) и THF (2,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 ч. Добавляли водный раствор KHSO_4 10% и слои разделяли. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Данное масло очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace Resolv®, сухая загрузка (на SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/(EtOAc/AcOH 2,5%) от 80/20 до 20/80) с получением 95 мг желтого клейкого масла. Его поглощали с помощью ацетонитрила и обрабатывали ультразвуком (происходило осаждение). Смесь концентрировали с получением 88 мг (66%) соединения (W37) в виде желтого твердого вещества.



Соединение (W37)

Соединение (W38).

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (38 мг; 0,897 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G288) (166 мг; 0,292 ммоль) в воде (1,5 мл) и THF (3,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор, водный раствор KHSO_4 (10%) и EtOAc в реакционную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали водой/солевым раствором 1/1, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали in vacuo с получением желтоватой смолы, которую поглощали с помощью MeCN и выпаривали при пониженном давлении с получением 145 мг желтого твердого вещества. Соединение растирали в MeCN, отфильтровывали и высушивали на фритте с получением 115 мг (73%) соединения (W38) в виде желтого твердого вещества.

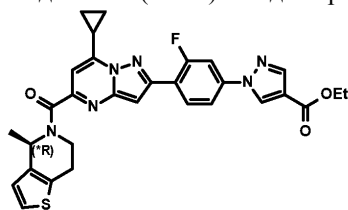


Соединение (W38)

Соединение (W41).

а) Промежуточное соединение (G278).

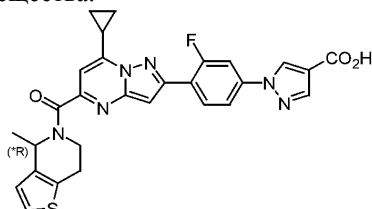
Смесь промежуточного соединения (U5) (0,22 г, 0,70 ммоль), промежуточного соединения (G267) (0,51 г, 0,8 ммоль при 72 вес.% чистота), K_3PO_4 (0,45 г, 2,11 ммоль) и $PdCl_2(dtbpf)$ (0,05 г, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в 30 мл DCM, промывали последовательно 15 мл воды и 15 мл солевого раствора, высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/EtOAc 100/0-90/10) с получением 0,398 г (99%) промежуточного соединения (G278) в виде коричневатого твердого вещества.



Промежуточное соединение (G278)

б) Соединение (W41).

$LiOH \cdot H_2O$ (138 мг; 3,29 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G278) (35 мг; 0,61 ммоль) в H_2O (1,5 мл) и THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 24 ч. Затем HCl 3M (1,1 мл; 3,3 ммоль) добавляли и реакционную смесь выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (сферическая C18 25 мкм, 120 г YMC-ODS-25®, сухая загрузка (целит), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. $NH_4+HCO_3^-/MeOH$ от 80:20 до 30:70 в 15 CV). Очищенные фракции собирали и концентрировали и экстрагировали с помощью AcOEt и 10% водн. $KHSO_4$. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали с получением 215 мг (65%) соединения (W41) в виде желтого твердого вещества.



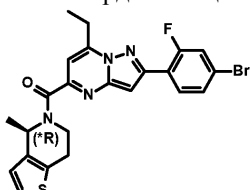
Соединение (W41)

Соединение (W43).

а) Промежуточное соединение (G264).

Смесь промежуточного соединения (E1) (1,04 г; 2,58 ммоль), промежуточного соединения (F22) (538 мг; 2,84 ммоль), COMU® (1,66 г; 3,87 ммоль; 1,5 экв.) и DIEA (1,3 мл; 7,54 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при rt в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали с помощью нас. водн. раствора $NaHCO_3$ (дважды), солевым раствором (3 раза), высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали в вакууме.

Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной LC ($SiOH$ с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г Grace Resolv®, загрузка жидкой фазой (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc 10% до гептана 70%, EtOAc 30%) с получением 1,04 г (81%) промежуточного соединения (G264) в виде розового твердого вещества.

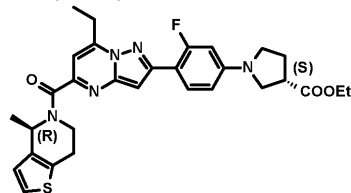


Промежуточное соединение (G264)

б) Промежуточное соединение (G290).

В герметизированную пробирку загружали промежуточное соединение (G264) (478 мг; 0,96 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид (169 мг; 1,18 ммоль), Cs_2CO_3 (624 мг; 1,91 ммоль) и XantPhos (55 мг; 0,1 ммоль) и продували с помощью N_2 . Добавляли 1,4-диоксан (13 мл) и смесь снова продували с помощью N_2 , затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (21 мг; 0,1 ммоль). Реакционную смесь продували с

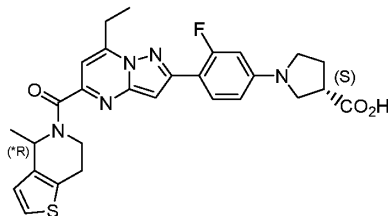
помощью N_2 и нагревали при 100°C в течение 17 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: от гептана 90%, EtOAc 10% до гептана 70%, EtOAc 30%) с получением 273 мг (51%) промежуточного соединения (G290) в виде желтой пены.



Промежуточное соединение (G290)

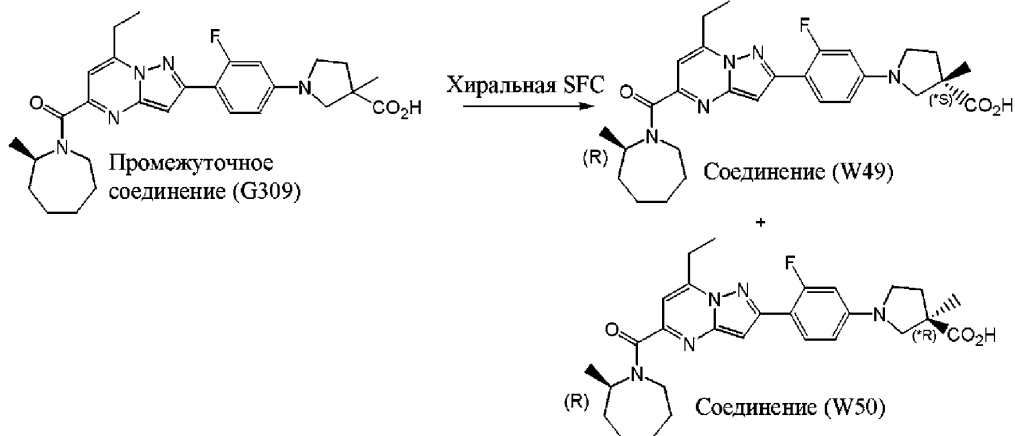
с) Соединение (W43).

$LiOH \cdot H_2O$ (61 мг; 1,46 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G290) (273 мг; 0,49 ммоль) в H_2O (2,1 мл) и THF (5,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор, водный раствор $KHSO_4$ (10%) и EtOAc в реакционную смесь. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали водой/солевым раствором 1/1, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением желтоватой смолы, которую поглощали с помощью MeCN и выпаривали с получением 237 мг (91%) соединения (W43) в виде желтого твердого вещества.



Соединение (W43)

Реакционная схема для соединений (W49) и (W50)



Соединения (W49) и (W50).

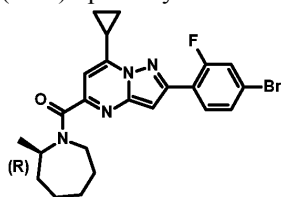
Промежуточное соединение (G309) очищали путем хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak® AD-H 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 55% CO_2 , 45% смесь EtOH/iPrOH 50/50 об./об. (+0,3% iPrNH₂)) с получением 256 мг 1-го диастереомера в виде соли iPrNH₂ и 245 мг 2-го диастереомера в виде соли iPrNH₂. 1-й диастереомер поглощали с помощью EtOAc и водного раствора $KHSO_4$ (10%). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Продукт кристаллизовали (3 раза) из MeOH с получением 3 партий 1-го диастереомера. Данные партии суспендировали в воде, отфильтровывали и высушивали на стеклянной фритте с получением 160 мг соединения (W49).

2-й диастереомер поглощали с помощью EtOAc и водного раствора $KHSO_4$ (10%). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (один раз). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Продукт кристаллизовали (3 раза) из MeOH с получением 3 партий 2-го диастереомера. Данные партии суспендировали в воде, отфильтровывали и высушивали на стеклянной фритте с получением 202 мг соединения (W50).

Соединение (W51).

а) Промежуточное соединение (G66).

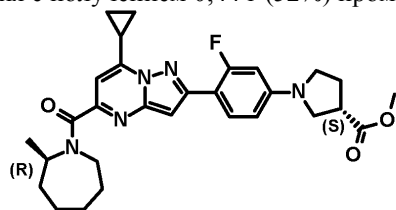
DIEA (2,28 мл, 13,035 ммоль), затем HATU (2,15 г, 5,65 ммоль) добавляли к смеси (R)-2-метилазепана гидрохлорида (0,78 г, 5,21 ммоль) и промежуточного соединения (E46) (1,8 г, 4,35 ммоль) в DMF (50 мл), затем смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. Смесь по каплям выливали в воду при перемешивании (20 мин), осадок отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в DCM, промывали с помощью HCl 1н. и воды, высушивали (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния с получением 1,75 г (85%) промежуточного соединения (G66).



Промежуточное соединение (G66)

b) Промежуточное соединение (G317).

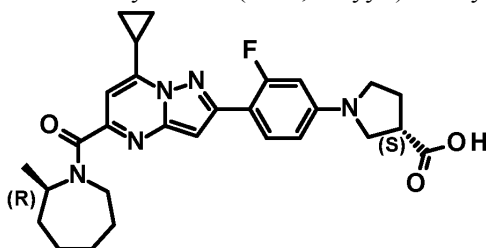
В пробирку с завинчивающейся пробкой загружали промежуточное соединение (G66) (0,76 г, 1,61 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид (0,39 г, 1,94 ммоль) и цезия карбонат (1,57 г, 4,84 ммоль) и продували с помощью N_2 . Добавляли 1,4-диоксан (8 мл) и смесь дегазировали с N_2 , затем добавляли палладия ацетат (0,036 г, 0,16 ммоль) и XantPhos (0,093 г, 0,16 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N_2 и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество ацетата палладия (0,036 г, 0,161 ммоль) и XantPhos (0,093 г, 0,16 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Смесь фильтровали через подушку из Celite®, Celite® промывали с помощью EtOAc и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка (1,1 г). Очистку остатка выполняли с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 40 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc от 70/30 до 50/50). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,44 г (52%) промежуточного соединения (G317).



Промежуточное соединение (G317)

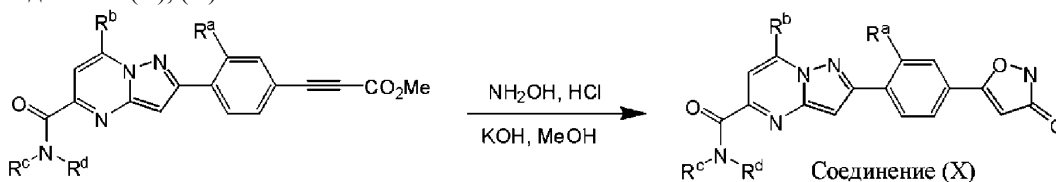
Соединение (W51).

LiOH моногидрат (0,107 г, 2,54 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (G313) (0,44 г, 0,847 ммоль) в воде (0,87 мл) и THF (4,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. Смесь выливали в KHSO_4 (10% водн.) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли (на гидрофобной фритте) и выпаривали до сухого состояния. Остаток кристаллизовали из iPrOH, осадок отфильтровывали и высушивали (60°C , вакуум) с получением 0,25 г (60%) соединения (W51).



Соединение (W51)

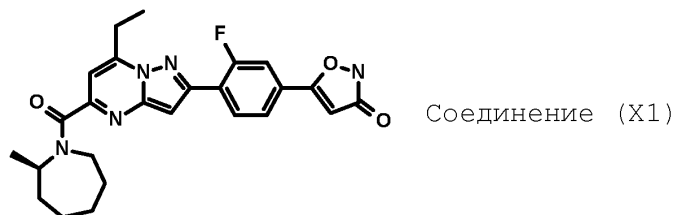
Соединение (Y), (X).



Соединение (X1).

К смеси промежуточного соединения (G79) (449 мг; 0,971 ммоль) и гидроксилamina гидрохлорида (236 мг; 3,40 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли KOH (327 мг; 5,83 ммоль) и смесь перемешивали при RT в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM (один раз) (органический слой DCM отбрасывали). Водный слой подкисляли с помощью водного раствора HCl (1н. раствор в H_2O) и экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои (EtOAc) промывали со-

левым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, гептан/ЕтОАс от 80/20 до 0/100). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением желтого твердого вещества. Данное твердое вещество растирали в CH_3CN , фильтровали и высушивали в высоком вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением 98 мг (22%) соединения (X1) в виде желтого твердого вещества.



D. Идентификация соединений ЯМР.

Для ряда соединений регистрировали ЯМР-спектры с использованием спектрометра Bruker Avance 500, оснащенного измерительной головкой для тройного резонанса с обратным детектированием (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI) с градиентами вдоль оси z и работающей при 500 МГц для протона и 125 МГц для углерода; спектрометра Bruker DPX 400, оснащенного 5-мм измерительной головкой для тройного резонанса с обратным детектированием (^1H , ^{13}C , ^{19}F BBI), работающей при 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода; или спектрометра Bruker DPX 300, оснащенного 5-мм головкой для двойного резонанса (^1H , ^{13}C , QNP) с градиентами вдоль оси z и работающей при 300 МГц для протона и 75 МГц для углерода.

Дейтерированными растворителями выступали хлороформ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl_3) или DMSO-d_6 (дейтерированный DMSO, диметил-d₆-сульфоксид). Химические сдвиги (δ) регистрировали в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

Соединение (B1).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,39-7,65 (m, 2H), 6,98-7,11 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,18-6,46 (m, 1H), 4,28 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,73-3,98 (m, 3H), 3,53-3,65 (m, 1H), 2,86-3,32 (m, 4H), 1,57-2,23 (m, 10H), 1,17-1,51 (m, 9H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,39-7,65 (m, 2H), 6,98-7,11 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,18-6,46 (m, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,73-3,98 (m, 3H), 3,53-3,65 (m, 1H), 2,86-3,32 (m, 4H), 1,57-2,23 (m, 10H), 1,17-1,51 (m, 9H).

Соединение (B3).

Основной ротамер (80%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,02 (br t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,64 (br d, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,86-7,27 (m, 3H), 6,34 (br s, 1H), 3,55-4,02 (m, 6H), 2,95-3,27 (m, 3H), 1,75-2,05 (m, 4H), 1,35-1,70 (m, 12H), 0,97-1,29 (m, 5H).

Минорный ротамер (20%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,02 (br t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,64 (br d, $J=14,8$ Гц, 1H), 6,86-7,27 (m, 3H), 6,34 (br s, 1H), 4,43-4,56 (m, 1H), 3,55-4,02 (m, 5H), 2,95-3,27 (m, 3H), 1,75-2,05 (m, 4H), 1,35-1,70 (m, 12H), 0,97-1,29 (m, 5H).

Соединение (C4).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,15 (br s, 1H), 8,06 (br t, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,39 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 4,78-4,93 (m, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,99 (br d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,36-3,78 (m, 3H), 3,01-3,29 (m, 2H), 2,92 (br t, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,86-2,11 (m, 1H), 1,51-1,82 (m, 4H), 1,08-1,43 (m, 9H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,15 (br s, 1H), 8,06 (br t, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,39 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 4,78-4,93 (m, 1H), 4,35-4,52 (m, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,36-3,78 (m, 3H), 3,01-3,29 (m, 3H), 1,86-2,11 (m, 1H), 1,51-1,82 (m, 4H), 1,08-1,43 (m, 9H).

Соединение (D3).

Основной ротамер (70%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,25 (s, 1H), 8,11 (br t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,86-7,24 (m, 4H), 3,37-3,84 (m, 3H), 3,24 (q, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,13 (s, 3H), 0,99-2,06 (m, 16H).

Минорный ротамер (30%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,25 (s, 1H), 8,11 (br t, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,86-7,24 (m, 4H), 4,44-4,58 (m, 1H), 3,37-3,84 (m, 2H), 3,24 (q, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,13 (s, 3H), 0,99-2,06 (m, 16H).

Соединение (E2).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,64 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,35 (d, J=4,6 Гц, 2H), 6,98-7,15 (m, 2H), 4,00 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,46-3,73 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 2,91 (br t, J=12,7 Гц, 1H), 0,97-2,12 (m, 14H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,64 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,35 (d, J=4,6 Гц, 2H), 6,98-7,15 (m, 2H), 4,5-4,60 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,52 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,20-3,50 (m, 3H), 0,97-2,12 (m, 14H).

Соединение (E3).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (s, 1H), 8,14 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,99-7,12 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,95 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 2,85-3,27 (m, 3H), 1,03-2,12 (m, 14H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (s, 1H), 8,14 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,99-7,12 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,35-4,70 (m, 1H), 3,52 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 2,85-3,27 (m, 3H), 1,03-2,12 (m, 14H).

Соединение (E5).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,36 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,67-7,95 (m, 1H), 7,44 (br s, 1H), 6,70-7,17 (m, 2H), 5,83-6,25 (m, 1H), 5,06-5,34 (m, 1H), 3,99 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 3,45-3,81 (m, 1H), 3,09-3,25 (m, 6H), 1,53-2,19 (m, 6H), 1,41 (br s, 3H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,13 (br s, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,36 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,67-7,95 (m, 1H), 7,44 (br s, 1H), 6,70-7,17 (m, 2H), 5,83-6,25 (m, 1H), 5,06-5,34 (m, 1H), 4,33-4,54 (m, 1H), 3,45-3,81 (m, 1H), 3,09-3,25 (m, 6H), 1,53-2,19 (m, 6H), 1,41 (br s, 3H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,13 (br s, 3H).

Соединение (E7).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (s, 1H), 8,10 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=13,4 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 3,99 (br d, J=12,7 Гц, 1H), 3,49-3,76 (m, 3H), 2,73-3,26 (m, 6H), 2,59 (t, J=6,1 Гц, 2H), 1,88-2,13 (m, 1H), 1,53-1,85 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (s, 1H), 8,10 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=13,4 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,49-3,76 (m, 3H), 2,73-3,26 (m, 6H), 2,59 (t, J=6,1 Гц, 2H), 1,88-2,13 (m, 1H), 1,53-1,85 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 3H).

Соединение (E10).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,58 (s, 1H), 8,10 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 1H), 6,97-7,11 (m, 2H), 4,00 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 2H), 2,90 (t, J=12,2 Гц, 1H), 1,06-2,16 (m, 15H), 0,76-0,91 (m, 4H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,58 (s, 1H), 8,10 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 1H), 6,97-7,11 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, 1H), 3,55 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,07-3,20 (m, 3H), 1,06-2,16 (m, 15H), 0,76-0,91 (m, 4H).

Соединение (E25).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (br s, 1H), 8,09 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 7,29-7,44 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,77 (br s, 1H), 3,94-4,04 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 1H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,05-3,27 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 1,49-2,12 (m, 5H), 1,03-1,45 (m, 10H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (br s, 1H), 8,09 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 7,29-7,44 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 6,77 (br s, 1H), 4,38-4,49 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 1H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,05-3,27 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 1,49-2,12 (m, 5H), 1,03-1,45 (m, 10H).

Соединение (E27).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,95-7,12 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,91 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 2,35-2,70 (m, 6H), 1,06-2,15 (m, 15H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 7,41 (d,

J=7,9 Гц, 1H), 6,95-7,12 (m, 2H), 4,38-4,53 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 2,35-2,70 (m, 6H), 1,06-2,15 (m, 15H).

Соединение (E28).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (br s, 1H), 8,09 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 3,93-4,06 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 1H), 3,24 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,88-3,18 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 4H), 1,86-2,13 (m, 1H), 1,51-1,85 (m, 4H), 1,41 (br t, J=7,3 Гц, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,07-1,19 (m, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,34 (br s, 1H), 8,09 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,05 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 4,38-4,50 (m, 1H), 3,54 (br d, J=14,9 Гц, 1H), 3,24 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,88-3,18 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 4H), 1,86-2,13 (m, 1H), 1,51-1,85 (m, 4H), 1,41 (br t, J=7,3 Гц, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,07-1,19 (m, 3H).

Соединение (F15).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,5 (br s, 1H), 9,18-9,20 (m, 1H), 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,34 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,17-8,28 (m, 3H), 7,21 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 4,00 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 2,94 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,55-1,86 (m, 5H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,23-1,39 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,5 (br s, 1H), 9,18-9,20 (m, 1H), 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,34 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,17-8,28 (m, 3H), 7,23 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,14 (br s, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,55 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 1,55-1,86 (m, 5H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,23-1,39 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение (F16).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,05-8,16 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,37-7,53 (m, 2H), 7,32 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 7,15 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,58-6,96 (m, 2H), 4,26 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,92-4,02 (m, 1H), 2,87-3,26 (m, 3H), 1,93-2,21 (m, 1H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,21-1,49 (m, 12H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,05-8,16 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,37-7,53 (m, 2H), 7,32 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 7,15 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,58-6,96 (m, 2H), 4,61-4,74 (m, 1H), 3,85 (br d, J=15,3 Гц, 1H), 2,87-3,26 (m, 3H), 1,93-2,21 (m, 1H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,21-1,49 (m, 12H).

Соединение (F19).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,69 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (dd, J=11,7, 1,3 Гц, 1H), 8,32 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=12,3, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,00 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 3,28 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,94 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,55-1,86 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,10-1,19 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,69 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,38 (dd, J=11,7, 1,3 Гц, 1H), 8,32 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=12,3, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,55 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,28 (q, J=7,4 Гц, 2H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,55-1,86 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,10-1,19 (m, 3H).

Соединение (F20).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,50 (br s, 1H), 8,23-8,38 (m, 1H), 8,12-8,17 (m, 1H), 7,94-8,07 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,28 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,94 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,54-1,87 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,50 (br s, 1H), 8,23-8,38 (m, 1H), 8,12-8,17 (m, 1H), 7,94-8,07 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,55 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,28 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 1,54-1,87 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H).

Соединение (F21).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,52 (br s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,34-8,41 (m, 2H), 8,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,17-8,25 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 3,98 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,58-3,69 (m, 1H), 2,85-3,05 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,19-1,87 (m, 11H), 1,07-1,19 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,52 (br s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,34-8,41 (m, 2H), 8,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,17-8,25 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,48 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,19-1,87 (m, 11H), 1,07-1,19 (m, 3H).

Соединение (F22).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,31 (br s, 1H), 9,17 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,35 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=12,5, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,29 (m, 5H), 5,63 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,92 (br dd, J=13,7, 3,9 Гц, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 2,89-3,31 (m, 3H), 2,75 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,40-1,48 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,31 (br s, 1H), 9,17 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,35 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=12,5, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,06-7,29 (m, 6H), 5,06 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,59 (br dd, J=12,8, 3,3 Гц, 1H), 2,84-3,31 (m, 5H), 1,59 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,40-1,48 (m, 3H).

Соединение (F23).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,48 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,96-8,54 (m, 5H), 6,99-7,45 (m, 6H), 5,62 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,92 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 3,52 (br t, J=10,9 Гц, 1H), 2,89-3,32 (m, 3H), 2,75 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,36-1,50 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,48 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,96-8,54 (m, 5H), 6,99-7,45 (m, 6H), 4,97-5,19 (m, 1H), 4,58 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 2,82-3,32 (m, 5H), 1,59 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,36-1,50 (m, 3H).

Соединение (F24).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,32 (br s, 1H), 9,16 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 8,33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=12,6, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 4,00 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,65-3,76 (m, 1H), 3,25-3,31 (m, 2H), 2,94 (t, J=12,6 Гц, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,54-1,86 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,32 (br s, 1H), 9,16 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 8,33 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=12,6, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,55 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,54-1,86 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H).

Соединение (F25).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,37 (br s, 1H), 8,82 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,00 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 2,94 (t, J=12,5 Гц, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,37 (br s, 1H), 8,82 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 4,38-4,50 (m, 1H), 3,55 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 4H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H).

Соединение (F26).

Основной ротамер: 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12-1,19 (m, 3H), 1,24-1,37 (m, 3H), 1,45 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,59 (br s, 1H), 1,75-1,81 (m, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,94 (br t, J=12,4 Гц, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,57 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8, 6 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 9,03 (dd, J=4,0, 1,5 Гц, 1H).

Минорный ротамер: 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12-1,19 (m, 3H), 1,24-1,37 (m, 3H), 1,45 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,59 (br s, 1H), 1,75-1,81 (m, 3H), 1,92-1,99 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 1H), 4,46 (dt, J=11,9, 6,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 9,03 (dd, J=4,0, 1,5 Гц, 1H).

Соединение (F27).

Основной ротамер: 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12-1,19 (m, 3H), 1,24-1,37 (m, 3H), 1,45 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,59 (br s, 1H), 1,75-1,81 (m, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,94 (br t, J=12,4 Гц, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,57 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 9,03 (dd, J=4,0, 1,5 Гц, 1H).

Минорный ротамер: 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12-1,19 (m, 3H), 1,24-1,37 (m, 3H), 1,45 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,59 (br s, 1H), 1,75-1,81 (m, 3H), 1,92-1,99 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 1H), 4,46 (dt, J=11,9, 6,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,39 (dd, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 9,03 (dd, J=4,0, 1,5 Гц, 1H).

Соединение (F28).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,42-1,48 (m, 3H), 1,54-1,61 (m, 3H), 2,76 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,91-2,96 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 1H), 5,07 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 5,63 (q, J=6,4 Гц, 1H), 7,08-7,27 (m, 4H), 7,34 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,70 (dd, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 7,98 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 8,41 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 8,51 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 9,04 (br d, J=3,0 Гц, 1H).

Минорный ротамер: 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,42-1,48 (m, 3H), 1,54-1,61 (m, 3H), 2,76 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,53 (br t, J=11,1 Гц, 1H), 4,54-4,63 (m, 1H), 7,08-7,27 (m, 4H), 7,34 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,70 (dd, J=8,1, 4,0 Гц, 1H), 7,98 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 8,41 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 8,51 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 9,04 (br d, J=3,0 Гц, 1H).

Соединение (F29).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,20-1,46 (m, 6H), 1,54-1,83 (m, 4H), 1,90-2,09 (m, 1H), 2,93 (br t, J=12,9 Гц, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 1H), 4,00 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,14 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,70 (t, J=6,8 Гц, 1H), 12,95-13,18 (m, 1H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,20-1,46 (m, 6H), 1,54-1,83 (m, 4H), 1,90-2,09 (m, 1H), 3,06-3,19 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,54 (br d, J=14,1 Гц, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,14 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,70 (t, J=6,8 Гц, 1H), 12,95-13,18 (m, 1H).

Соединение (F30).

Основные ротамеры (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,42 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,57-1,80 (m, 5H), 1,92-2,12 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,93 (t, J=12,9 Гц, 1H), 3,26 (q, J=7,3 Гц, 3H), 3,70 (br s, 1H), 4,00 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 6,39 (br s, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 8,12 (t, J=8,3 Гц, 1H), 12,26 (br s, 1H).

Минорные ротамеры (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,42 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,57-1,80 (m, 5H), 1,92-2,12 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,26 (q, J=7,3 Гц, 3H), 3,54 (br s, 1H), 4,44 (m, 1H), 6,39 (br s, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 8,12 (t, J=8,3 Гц, 1H), 12,26 (br s, 1H).

Соединение (F31).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,14 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,26-8,37 (m, 2H), 8,12-8,23 (m, 3H), 7,21 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,65-3,76 (m, 1H), 2,93 (br t, J=12,3 Гц, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 7H), 1,20-1,49 (m, 6H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,01 (br d, J=0,9 Гц, 2H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,14 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,26-8,37 (m, 2H), 8,12-8,23 (m, 3H), 7,23 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,38-4,49 (m, 1H), 3,52 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 7H), 1,20-1,49 (m, 6H), 1,15 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,01 (br d, J=0,9 Гц, 2H).

Соединение (F32).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,53 (br s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,31-8,36 (m, 1H), 8,26 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,15-8,23 (m, 2H), 7,20 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,31 (quin, J=8,6 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,65-3,81 (m, 1H), 2,94 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,87-1,52 (m, 4H), 1,21-1,49 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,53 (br s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,31-8,36 (m, 1H), 8,26 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,15-8,23 (m, 2H), 7,21 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,31 (quin, J=8,6 Гц, 1H), 3,55 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,87-1,52 (m, 4H), 1,21-1,49 (m, 3H), 1,17 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (F33).

Основной ротамер 70%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,47 (t, J=7,4 Гц, 4H), 1,59-1,89 (m, 4H), 1,93-1,99 (m, 1H), 2,95 (t, J=12,9 Гц, 1H), 3,28-3,32 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 1H), 4,01 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,8, 3,8 Гц, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 8,78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,90 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 13,61 (br s, 1H).

Минорный ротамер 30%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,47 (t, J=7,4 Гц, 4H), 1,59-1,89 (m, 4H), 2,04-2,10 (m, 1H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 7,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,8 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 8,09-8,16 (m, 2H), 8,78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,90 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 13,61 (br s, 1H).

Соединение (F34).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,50 (m, 3H), 1,52-1,62 (m, 3H), 2,74-3,11 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 1H), 3,93 (br dd, J=13,6, 4,6 Гц, 1H), 5,60-5,66 (m, 1H), 7,07-7,26 (m, 4H), 7,32-7,42 (m, 2H), 8,14 (dd, J=8,6, 3,5 Гц, 2H), 8,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,38 (t, J=8,1 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,18-13,43 (m, 1H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,50 (m, 3H), 1,52-1,62 (m, 3H), 2,74-3,11 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 5,06 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,07-7,26 (m, 4H), 7,32-7,42 (m, 2H), 8,14 (dd, J=8,6, 3,5 Гц, 2H), 8,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,38 (t, J=8,1 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,18-13,43 (m, 1H).

Соединение (F35).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,41 (m, 1H), 1,43 (t, J=7,58 Гц, 3H), 1,45-1,81 (m, 5H), 1,80-1,89 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,03-3,11 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,22-3,29 (q, J=7,58, 14,65 Гц, 2H), 3,93 (d, J=13,64 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (d, J=3,54 Гц, 1H), 8,16-8,40 (m, 5H), 9,19 (d, J=2,02 Гц, 1H), 13,48 (m, 1H).

Соединение (F36).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (dd, J=8,5, 6,6 Гц, 3H), 1,22-1,40 (m, 3H), 1,46 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,60-1,85 (m, 4H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,95 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,70-3,78 (m, 1H), 4,02 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,4, 3,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 8,44 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 13,27-13,48 (m, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (dd, J=8,5, 6,6 Гц, 3H), 1,22-1,40 (m, 3H), 1,46 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,60-1,85 (m, 4H), 1,92-2,02 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,57 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 4,47 (dt, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,4, 3,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 8,44 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 13,27-13,48 (m, 1H).

Соединение (F37).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,25-1,29 (m, 3H), 1,40-1,43 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,46-1,62 (m, 5H), 1,67-1,80 (m, 3H), 1,88-2,09 (m, 5H), 2,19-2,23 (t, J=10,7 Гц, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,21-3,27 (q, J=7,6, 14,8 Гц, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,99 (d, J=13,2 Гц, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,25 (dd, J=7,4, 6,5 Гц, 2H), 8,06 (t, J=7,9 Гц, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,25-1,29 (m, 3H), 1,40-1,43 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,46-1,62 (m, 5H), 1,67-1,80 (m, 3H), 1,88-2,09 (m, 5H), 2,19-2,23 (t, J=10,7 Гц, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,90-2,95 (t, J=12 Гц, 1H), 3,21-3,27 (q, J=7,6, 14,8 Гц, 2H), 3,52-3,35 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,25 (dd, J=7,4, 6,5 Гц, 2H), 8,06 (t, J=7,9 Гц, 1H).

Соединение (F38).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,23-1,36 (m, 6H), 1,39-1,80 (m, 5H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,99 (d, J=13,2 Гц, 1H), 5,07 (d, J=1,6 Гц, 2H), 6,85 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,71 (t, J=7,2 Гц, 1H), 13,2 (bs, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,23-1,36 (m, 6H), 1,39-1,80 (m, 5H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,06-3,12 (m, 1H), 3,45-3,48 (d, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 5,07 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=8,8, 3,5$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,71 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 13,2 (bs, 1H).

Соединение (F39).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,89-2,09 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,94 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,72 (dt, $J=10,1, 6,3$ Гц, 1H), 4,00 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 5,07 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,32 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,70 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 12,94-13,17 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (dd, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,89-2,09 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 1H), 3,54 (br d, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,45 (dt, $J=12,1, 6,11$ Гц, 1H), 5,07 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,32 (d, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,70 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 12,94-13,17 (br s, 1H).

Соединение (F40).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,44 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,56-1,84 (m, 4H), 1,92-1,98 (m, 1H), 2,94 (t, $J=12,5$, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,01 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=7,6, 3,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,17 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,32 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,44 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,56-1,84 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,55 (br d, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,45 (dt, $J=12,1, 6,1$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=7,6, 3,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,17 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,32 (br s, 1H).

Соединение (I1).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,25 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 3,99 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,93 (t, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,05-2,15 (m, 14H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,25 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,08-7,22 (m, 2H), 4,38-4,50 (m, 1H), 3,50 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,05-3,30 (m, 3H), 1, 15-2, 15 (m, 14H).

Соединение (I2).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 8,24-8,35 (m, 1H), 7,53-7,73 (m, 2H), 7,22 (dd, $J=5,1, 4,0$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,25 (br d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,22-3,35 (m, 2H), 2,84-3,18 (m, 1H), 1,64-2,24 (m, 6H), 1,19-1,56 (m, 8H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 8,24-8,35 (m, 1H), 7,53-7,73 (m, 2H), 7,22 (dd, $J=5,1, 4,0$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,59-4,75 (m, 1H), 3,87 (br d, $J=15,3$ Гц, 1H), 3,22-3,35 (m, 2H), 2,84-3,18 (m, 1H), 1,64-2,24 (m, 6H), 1,19-1,56 (m, 8H).

Соединение (I12).

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,27 (br t, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,79-7,93 (m, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,02-7,37 (m, 6H), 5,62 (br d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,91 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,51 (br t, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,68-3,28 (m, 4H), 1,54 (br d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,37-1,47 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,27 (br t, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,79-7,93 (m, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,02-7,37 (m, 6H), 5,04 (br d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,57 (br s, 1H), 2,68-3,28 (m, 5H), 1,58 (br d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,37-1,47 (m, 3H).

Соединение (I31).

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,14-8,24 (m, 2H), 7,82-7,93 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 1H), 3,75-4,10 (m, 2H), 2,95 (t, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,11-2,11 (m, 11H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,14-8,24 (m, 2H), 7,82-7,93 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,41-7,50 (m,

1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 3,62 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 1,11-2,11 (m, 1H).

Соединение (I33),

Основной ротамер (65%),

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,00-4,00 (m, 9H), 1,06-2,05 (m, 12H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (t, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,35-4,48 (m, 1H), 3,23-4,57 (m, 8H), 1,06-2,05 (m, 12H).

Соединение (J1),

Основной ротамер (60%),

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,85-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,03 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,95 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,15-2,15 (m, 14H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,85-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,38-4,50 (m, 1H), 3,55 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 3,10-3,25 (m, 3H), 1,15-2,15 (m, 14H).

Соединение (L1).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (br s, 1H), 8,25 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 2H), 4,00 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 2,70-3,40 (m, 4H), 1,07-2,09 (m, 14H), 0,52-0,80 (m, 4H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (br s, 1H), 8,25 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 2H), 4,38-4,55 (m, 1H), 3,52 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 2,70-3,40 (m, 4H), 1,07-2,09 (m, 14H), 0,52-0,80 (m, 4H).

Соединение (L6).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,40 (br s, 1H), 8,25 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,11-7,21 (m, 3H), 4,00 (br d, J=14,3 Гц, 1H), 3,52-3,78 (m, 2H), 2,92-3,31 (m, 3H), 1,90-2,08 (m, 1H), 1,53-1,82 (m, 4H), 1,43 (br t, J=7,6 Гц, 3H), 1,30 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 1,14 (br dd, J=10,6, 6,5 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,40 (br s, 1H), 8,25 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,11-7,21 (m, 3H), 4,42-4,52 (m, 1H), 3,52-3,78 (m, 2H), 2,92-3,31 (m, 3H), 1,90-2,08 (m, 1H), 1,53-1,82 (m, 4H), 1,43 (br t, J=7,6 Гц, 3H), 1,30 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 1,14 (br dd, J=10,6, 6,5 Гц, 3H).

Соединение (M6).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (br s, 1H), 7,80-8,08 (m, 3H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,62 (d, J=16,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,02-7,27 (m, 5H), 6,70 (d, J=16,0 Гц, 1H), 5,60 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,86-3,98 (m, 1H), 2,70-3,55 (m, 4H), 1,29-1,62 (m, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (br s, 1H), 7,80-8,08 (m, 3H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,62 (d, J=16,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,02-7,27 (m, 5H), 6,70 (d, J=16,0 Гц, 1H), 5,04 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 2,70-3,55 (m, 4H), 1,29-1,62 (m, 6H).

Соединение (M7).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,63 (br s, 1H), 8,21 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,71 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 7,07-7,24 (m, 2H), 6,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 2H), 2,94 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H), 1,05-1,86 (m, 13H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,63 (br s, 1H), 8,21 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,71 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 7,07-7,24 (m, 2H), 6,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 4,37-4,53 (m, 1H), 3,54 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 3,07-3,30 (m, 3H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,05-1,86 (m, 13H).

Соединение (M8).

Основной ротамер (70%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,51-7,79 (m, 3H), 7,00-7,38 (m, 4H), 6,86 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,63 (d, J=15,9 Гц, 1H), 6,26 (br s, 1H), 5,62 (br s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,23-3,57 (m, 2H), 3,08 (br s, 3H), 2,71-2,94 (m, 2H), 1,56 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (30%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,51-7,79 (m, 3H), 7,00-7,38 (m, 4H), 6,86 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,63 (d, J=15,9 Гц, 1H), 6,26 (br s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,23-3,57 (m, 2H), 3,08 (br s, 3H), 2,71-2,94 (m, 2H), 1,56 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (M10).

Основной ротаметер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,55 (br s, 1H), 8,15 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,60-7,82 (m, 3H), 7,02-7,43 (m, 4H), 6,92 (br s, 1H), 6,62 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,60 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,48 (s, 6H), 2,60-3,41 (m, 3H), 1,50 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Минорный ротаметер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,55 (br s, 1H), 8,15 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,60-7,82 (m, 3H), 7,02-7,43 (m, 4H), 6,92 (br s, 1H), 6,62 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,05 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 3,45 (s, 6H), 2,60-3,41 (m, 3H), 1,55 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Соединение (M14).

Основной ротаметер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,56 (br s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 7,80 (br d, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,73 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05-7,29 (m, 2H), 6,85-6,94 (m, 1H), 6,71 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,60 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,84 (br dd, $J=13,2, 4,4$ Гц, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,19-3,32 (m, 1H), 2,82-3,08 (m, 4H), 2,72 (br d, $J=16,7$ Гц, 1H), 1,52 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Минорный ротаметер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,56 (br s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 7,80 (br d, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,73 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,05-7,29 (m, 3H), 6,85-6,94 (m, 1H), 6,71 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 4,58 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,19-3,32 (m, 1H), 2,82-3,08 (m, 5H), 1,57 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Соединение (M15).

Основной ротаметер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,59 (br s, 1H), 8,22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,71 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,34 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10-7,27 (m, 5H), 6,71 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 5,62 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,91 (br dd, $J=13,6, 3,5$ Гц, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 2,91-3,10 (m, 1H), 2,86-2,90 2,75 (br d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,54 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,38-1,48 (m, 3H).

Минорный ротаметер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,59 (br s, 1H), 8,22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,71 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,10-7,27 (m, 5H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,71 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 5,04 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 2,91-3,10 (m, 2H), 1,58 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,38-1,48 (m, 3H).

Соединение (M16).

Основной ротаметер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 8,16 (br t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,79 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,32 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,01-7,27 (m, 3H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,69 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,58 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,28 (br t, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,85 (br dd, $J=13,6, 3,8$ Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 2,81-3,09 (m, 1H), 2,72 (br d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,95-2,06 (m, 4H), 1,51 (br d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Минорный ротаметер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 8,16 (br t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,79 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,01-7,27 (m, 4H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,69 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,02 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 4,28 (br t, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 2,81-3,09 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 4H), 1,56 (br d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Соединение (M17).

Основной ротаметер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,71 (br s, 1H), 8,24 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,34 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,11-7,27 (m, 5H), 5,62 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,91 (br dd, $J=13,7, 3,6$ Гц, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,27 (q, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,91-3,11 (m, 1H), 2,75 (br d, $J=16,7$ Гц, 1H), 2,10 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,54 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,39-1,47 (m, 3H).

Минорный ротаметер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,71 (br s, 1H), 8,24 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,11-7,27 (m, 5H), 7,06-7,10 (m, 1H), 5,05 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,58 (br dd, $J=13,4, 3,9$ Гц, 1H), 3,21-3,31 (m, 3H), 2,91-3,11 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 2,10 (d, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,59 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,39-1,47 (m, 3H).

Соединение (M18).

Основной ротаметер (70%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,65 (br d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,73-2,05 (m, 2H), 2,78-2,98 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,24 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,49-3,65 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 5,62-5,87 (m, 1H), 6,66-6,78 (m, 2H), 7,07-7,23 (m, 3H), 7,34 (br d, $J=4,04$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,80 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 8,20 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Минорный ротамер (30%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,57 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,73-2,05 (m, 2H), 2,78-2,98 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,24 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,36-3,47 (m, 1H), 4,57 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,07-7,23 (m, 6H), 7,64 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,82 (d, J=11,6 Гц, 1H), 8,23 (t, J=8,1 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Соединение (M19).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 8,20 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,63 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,70 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,23-4,36 (m, 1H), 4,00 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,94 (t, J=12,5 Гц, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,88-2,11 (m, 2H), 1,52-1,86 (m, 4H), 1,20-1,50 (m, 3H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 8,20 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,63 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,70 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,45 (dt, J=11,9, 6,2 Гц, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,54 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 3,13 (br dd, J=14,7, 9,9 Гц, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,88-2,11 (m, 2H), 1,52-1,86 (m, 4H), 1,20-1,50 (m, 3H), 1,16 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (M20).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,61 (br s, 1H), 8,22 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,72 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,70 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 3,98 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 2,93 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,50-1,84 (m, 7H), 1,07-1,49 (m, 8H), 0,99 (br s, 2H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,61 (br s, 1H), 8,22 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,72 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 7,18 (br dd, J=7,3, 3,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,70 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 4,37-4,48 (m, 1H), 3,50 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 1H), 1,50-1,84 (m, 7H), 1,07-1,49 (m, 8H), 0,99 (br s, 2H).

Соединение (M21).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,56 (br s, 1H), 8,22 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,70 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,63 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 3,97 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,85-3,14 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,20-1,87 (m, 11H), 1,10 (br d, J=6,0 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,56 (br s, 1H), 8,22 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,70 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,63 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 4,32-4,50 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 1H), 2,85-3,14 (m, 2H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,20-1,87 (m, 11H), 1,14 (br d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение (M22).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (br s, 1H), 8,21 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,96 (br t, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (d, J=16,2 Гц, 1H), 3,98 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,62-3,81 (m, 1H), 2,92 (br t, J=12,4 Гц, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 1,52-1,86 (m, 7H), 1,18-1,49 (m, 5H), 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,98 (s, 2H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (br s, 1H), 8,21 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,96 (br t, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,70 (d, J=16,2 Гц, 1H), 4,37-4,49 (m, 1H), 3,51 (br d, J=15,7 Гц, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,52-1,86 (m, 7H), 1,18-1,49 (m, 5H), 1,15 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,98 (s, 2H).

Соединение (M23).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (br s, 1H), 8,19 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,95 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,69 (d, J=16,2 Гц, 1H), 4,28 (quin, J=8,8 Гц, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,93 (br t, J=12,1 Гц, 1H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 2H), 1,52-1,87 (m, 4H), 1,20-1,50 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (br s, 1H), 8,19 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,95 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,69 (d, J=16,2 Гц, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 4,28 (quin, J=8,8 Гц, 1H), 3,55 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,31-

2,45 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,52-1,87 (m, 4H), 1,20-1,50 (m, 3H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение (M25).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,54-1,84 (m, 4H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,94 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 3,26 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 4,00 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,0, 3,3 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,8 Гц, 1H), 8,21 (t, J=6,9 Гц, 1H), 12,68 (br s, 1H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,54-1,84 (m, 4H), 2,01-2,10 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=7,1 Гц, 1H), 3,26 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,54 (br d, J=15,5 Гц, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,0, 3,3 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,8 Гц, 1H), 8,21 (t, J=6,9 Гц, 1H), 12,68 (br s, 1H).

Соединение (M26).

Основной ротамер: 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,38-1,46 (m, 3H), 1,51-1,60 (m, 3H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,84-3,09 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 1H), 5,02-5,07 (m, 1H), 5,59-5,64 (m, 1H), 6,70 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,07-7,26 (m, 4H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,96 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 12,65 (br s, 1H).

Минорный ротамер: 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,38-1,46 (m, 3H), 1,51-1,60 (m, 3H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,84-3,09 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,91 (br dd, J=14,2, 4,0 Гц, 1H), 4,55-4,61 (m, 1H), 6,70 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,07-7,26 (m, 4H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,96 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 12,65 (br s, 1H).

Соединение (M27).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,68 (br s, 1H), 8,24 (br t, J=6,5 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 7,43 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 6,86-7,37 (m, 6H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 5,60 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 2,62-3,07 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 1,53 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,41 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,68 (br s, 1H), 8,24 (br t, J=6,5 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 7,43 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,04-7,30 (m, 6H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 5,60 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 2,62-3,07 (m, 3H), 1,56 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,23-1,41 (m, 4H).

Соединение (M28).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,44-12,95 (m, 1H), 8,22 (td, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H), 7,78 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,16 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (d, J=16,4 Гц, 1H), 3,98 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,57-3,72 (m, 1H), 2,86-3,01 (m, 2H), 1,87-2,09 (m, 1H), 1,49-1,87 (m, 4H), 1,21-1,45 (m, 7H), 1,10 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,44-12,95 (m, 1H), 8,22 (td, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H), 7,78 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,70 (d, J=16,4 Гц, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 3,47 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 2,86-3,16 (m, 2H), 1,87-2,09 (m, 1H), 1,49-1,87 (m, 4H), 1,21-1,45 (m, 7H), 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение (N1).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,46 (d, J=15,7 Гц, 1H), 7,08-7,23 (m, 3H), 6,74 (d, J=16,0 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 3,47-3,78 (m, 1H), 2,78-3,26 (m, 3H), 1,88-2,12 (m, 1H), 1,53-1,84 (m, 4H), 1,42 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,22-1,35 (m, 3H), 1,10-1,19 (m, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,46 (d, J=15,7 Гц, 1H), 7,08-7,23 (m, 3H), 6,74 (d, J=16,0 Гц, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H), 3,47-3,78 (m, 1H), 2,78-3,26 (m, 3H), 1,88-2,12 (m, 1H), 1,53-1,84 (m, 4H), 1,42 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,22-1,35 (m, 3H), 1,10-1,19 (m, 3H).

Соединение (O1).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,16 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J=3,6 Гц, 1H), 6,90-7,07 (m, 3H), 4,25 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 4,04 (br s, 1H), 2,81-3,30 (m, 4H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,66-2,02 (m, 7H), 1,33-1,55 (m, 6H), 1,25 (br t, J=7,0 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,16 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (t, J=3,6 Гц, 1H), 6,90-7,07 (m, 3H), 4,60-4,73 (m, 1H), 3,89 (br d, J=15,6 Гц, 1H), 2,81-3,30 (m, 4H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,66-2,02 (m, 7H), 1,33-1,55 (m, 6H), 1,25 (br t, J=7,0 Гц, 3H).

Соединение (O2).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (t, J=6,3 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,50-2,11 (m, 7H), 2,41 (br s, 1H), 2,93 (br t, J=12,8 Гц, 1H), 3,24 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,13-7,23 (m, 2H), 8,05 (t, J=8,0 Гц, 1H), 12,6 (br s, 1H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,50-2,11 (m, 7H), 2,41 (br s, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,24 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,53 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,13-7,23 (m, 2H), 8,05 (t, J=8,0 Гц, 1H), 12,6 (br s, 1H).

Соединение (O3).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,18 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 1H), 1,63-1,83 (m, 3H), 1,84-1,98 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 3H), 2,52-2,60 (m, 3H), 2,93 (t, J=12,3 Гц, 1H), 3,70 (dt, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 4,23-4,32 (m, 1H), 7,10-7,11 (dd, J=7,9, 0,6 Гц, 1H), 7,12-7,15 (dd, J=7,9, 3,5 Гц, 1H), 7,18-7,21 (dt, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,2 Гц, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,18 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 1H), 1,63-1,83 (m, 3H), 1,84-1,98 (m, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 3H), 2,52-2,60 (m, 3H), 3,07-3,20 (m, 1H), 3,54 (br d, J=15,5 Гц, 1H), 4,23-4,32 (m, 1H), 4,45 (dt, J=12,1, 6,1 Гц, 1H), 7,10-7,11 (dd, J=7,9, 0,6 Гц, 1H), 7,12-7,15 (dd, J=7,9, 3,5 Гц, 1H), 7,18-7,21 (dt, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,98 (t, J=7,2 Гц, 1H).

Соединение (W1).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,36 (m, 3H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,54-1,83 (m, 4H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,92 (br t, J=12,4 Гц, 1H), 3,22 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 3H), 4,07-4,14 (m, 2H), 6,37-6,44 (m, 2H), 6,93 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,96 (t, J=8,7 Гц, 1H), 12,67 (br s, 1H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,36 (m, 3H), 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,54-1,83 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 1H), 3,22 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,93-4,02 (m, 2H), 4,07-4,14 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 2H), 6,93 (t, J=4,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,96 (t, J=8,7 Гц, 1H), 12,67 (br s, 1H).

Соединение (W4).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,55-1,67 (m, 3H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,64-3,67 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,80-3,84 (dd, J=9,8, 3,2 Гц, 1H), 3,98-4,01 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 6,85-6,89 (dd, J=13,2, 2,2 Гц, 1H), 6,91-6,94 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Гц, 1H), 12,34-12,54 (m, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,55-1,67 (m, 3H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,52-3,56 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 3,64-3,67 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,80-3,84 (dd, J=9,8, 3,2 Гц, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 6,85-6,89 (dd, J=13,2, 2,2 Гц, 1H), 6,91-6,94 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Гц, 1H), 12,34-12,54 (m, 1H).

Соединение (W5).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09-1,15 (m, 3H), 1,15-1,44 (m, 3H), 1,52 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,44-1,85 (m, 7H), 1,91-2,00 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,18-3,27 (q, J=7,6, 15,2 Гц, 2H), 3,50-4,04 (m, 4H), 6,83-7,02 (m, 4H), 7,97 (t, J=9,1 Гц, 1H), 12,17-12,46 (m, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,09-1,15 (m, 3H), 1,15-1,44 (m, 3H), 1,52 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,44-1,85 (m, 7H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 2H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,18-3,27 (q, J=7,6, 15,2 Гц, 2H), 3,50-4,04 (m, 3H), 4,39-4,49 (m, 1H), 6,83-7,02 (m, 4H), 7,97 (t, J=9,1 Гц, 1H), 12,17-12,46 (m, 1H).

Соединение (W6).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,20 (m, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,36-1,47 (m, 3H), 1,52-1,84 (m, 4H), 1,89-2,11 (m, 1H), 2,14-2,32 (m, 2H), 2,92 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 3,18-3,28 (m, 3H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,99 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 6,54 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (br t, J=8,7 Гц, 1H) 12,58 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,20 (m, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,36-1,47 (m, 3H), 1,52-1,84 (m, 4H), 1,89-2,11 (m, 1H), 2,14-2,32 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 3H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 3H), 4,44 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 6,54 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Соединение (W7).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,20 (m, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,36-1,47 (m, 3H), 1,52-1,84 (m, 4H), 1,89-2,11 (m, 1H), 2,14-2,32 (m, 2H), 2,92 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 3,18-3,28 (m, 3H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,99 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 6,54 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,20 (m, 3H), 1,21-1,36 (m, 3H), 1,36-1,47 (m, 3H), 1,52-1,84 (m, 4H), 1,89-2,11 (m, 1H), 2,14-2,32 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 3H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 3H), 4,44 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 6,54 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Соединение (W8).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,76 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,32 (t, J=8,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (dd, J=12,6, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,97 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 3,58-3,71 (m, 1H), 2,85-3,03 (m, 2H), 1,85-2,13 (m, 1H), 1,49-1,85 (m, 4H), 1,22-1,44 (m, 7H), 1,10 (d, J=6,1 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,76 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,32 (t, J=8,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (dd, J=12,6, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 3,47 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 2,85-3,17 (m, 2H), 1,85-2,13 (m, 1H), 1,49-1,85 (m, 4H), 1,22-1,44 (m, 7H), 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение (W9).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,78 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,30 (t, J=8,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90-8,09 (m, 2H), 7,05-7,22 (m, 2H), 4,30 (quin, J=8,7 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,66-3,83 (m, 1H), 2,94 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 1H), 1,88-2,13 (m, 2H), 1,52-1,86 (m, 4H), 1,21-1,51 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,78 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,30 (t, J=8,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90-8,09 (m, 2H), 7,05-7,22 (m, 2H), 4,38-4,57 (m, 1H), 4,30 (quin, J=8,7 Гц, 1H), 3,54 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 1H), 1,88-2,13 (m, 2H), 1,52-1,86 (m, 4H), 1,21-1,51 (m, 3H), 1,16 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (W10).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (dd, J=12,5, 2,0 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,63-3,76 (m, 1H), 2,93 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 1,90-2,11 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 7H), 1,20-1,50 (m, 5H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,00 (s, 2H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (dd, J=12,5, 2,0 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 3,51 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 1,90-2,11 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 7H), 1,20-1,50 (m, 5H), 1,15 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,00 (s, 2H).

Соединение (W11).

Основной ротамер 55%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,21-1,35 (m, 3H), 1,41 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,68-1,84 (m, 3H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,43 (br s, 2H), 2,92 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 3,19-3,26 (m, 2H), 3,50 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,99 (br d, J=2,8 Гц, 2H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,96 (dt, J=7,1, 3,7 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,4 (s, 1H).

Минорный ротамер 45%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,21-1,35 (m, 3H), 1,41 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,68-1,84 (m, 3H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,43 (br s, 2H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,19-3,26 (m, 2H), 3,50 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,54 (br d, $J=15,5$ Гц, 1H), 3,99 (br d, $J=2,8$ Гц, 2H), 4,44 (dt, $J=12,0$, 6,0 Гц, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,96 (dt, $J=7,1$, 3,7 Гц, 2H), 7,02 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,01 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 12,4 (s, 1H).

Соединение (W12).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,08-1,32 (m, 6H), 1,32-1,45 (m, 3H), 1,53-1,82 (m, 4H), 1,85-2,09 (m, 1H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,78 (dd, $J=15,4$, 4,8 Гц, 1H), 2,91 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,41-3,59 (m, 3H), 3,60-3,74 (m, 2H), 3,99 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,98 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 12,15-12,44 (s, 1H).

Минорные ротамеры 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,08-1,32 (m, 6H), 1,32-1,45 (m, 3H), 1,53-1,82 (m, 4H), 1,85-2,09 (m, 1H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,78 (dd, $J=15,4$, 4,8 Гц, 1H), 2,91 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,41-3,59 (m, 3H), 3,60-3,74 (m, 2H), 4,39-4,48 (m, 1H), 6,47 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,98 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 12,15-12,44 (s, 1H).

Соединение (X1).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,1$ Гц, 3H), 1,09-1,51 (m, 4H), 1,43 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,55-1,83 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,93 (br t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,25 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,67-3,75 (m, 1H), 4,00 (br d, $J=14,7$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,13 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,79 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 8,30 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 11,57 (br s, 1H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,09-1,51 (m, 4H), 1,43 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,55-1,83 (m, 4H), 2,02-2,10 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,13 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,79 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 8,30 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 11,57 (br s, 1H).

Соединение (F41).

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 13,52 (br s, 1H), 9,19 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,39 (dd, $J=8,2$, 1,9 Гц, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,26 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,17-8,23 (m, 2H), 7,21 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), -4,01 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,09-3,23 (m, 2H), 2,94 (br t, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,50-1,86 (m, 4H), 1,22-1,49 (m, 3H), 1,12 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,97-1,04 (m, 6H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 13,52 (br s, 1H), 9,19 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,39 (dd, $J=8,2$, 1,9 Гц, 1H), 8,30-8,35 (m, 1H), 8,26 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,17-8,23 (m, 2H), 7,22 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,54 (br d, $J=15,8$ Гц, 1H), 3,09-3,23 (m, 3H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,50-1,86 (m, 4H), 1,22-1,49 (m, 3H), 1,16 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,97-1,04 (m, 6H).

Соединение (F42).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1H), 7,58 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,01-7,13 (m, 3H), 4,39-4,50 (m, 1H), 4,30 (dd, $J=10,7$, 7,3 Гц, 1H), 3,99 (br d, $J=12,9$ Гц, 1H), 3,65-3,76 (m, 1H), 3,23 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,01-3,15 (m, 3H), 2,93 (br t, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,41 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,19-1,38 (m, 3H), 1,12 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1H), 7,58 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,01-7,13 (m, 3H), 4,39-4,50 (m, 2H), 4,30 (dd, $J=10,7$, 7,3 Гц, 1H), 3,54 (br d, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,23 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,01-3,15 (m, 4H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,41 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,19-1,38 (m, 3H), 1,15 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

Соединение (F43).

Основной ротамер 58%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,43 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,54-1,80 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 2,94 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 4,00 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=8,2$, 3,5 Гц, 1H), 8,02 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,34 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 13,75 (br s, 1H).

Минорный ротамер 42%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,43 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,54-1,80 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,54 (d, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,44 (dt, $J=12,0$, 6,0 Гц, 1H), 7,14 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=8,2$, 3,5 Гц, 1H), 8,02 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,34 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 13,75 (br s, 1H).

Соединение (F44).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,24-1,40 (m, 3H), 1,44 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,55-1,85 (m, 4H), 1,95-2,11 (m, 1H), 2,94 (br t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,24-3,30 (q, $J=7,25$ Гц, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,01 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=7,9$, 3,2 Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,30 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 13,79-14,01 (m, 1H).

Минорные ротамеры 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,24-1,40 (m, 3H), 1,44 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,55-1,85 (m, 4H), 1,95-2,11 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,24-3,30 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 7,12 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=7,9$, 3,2 Гц, 1H), 7,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,30 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 13,79-14,01 (m, 1H).

Соединение (F45).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,46 (br t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,54-1,85 (m, 4H), 1,89-2,14 (m, 1H), 2,89-3,01 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 2H), 3,67-3,84 (m, 1H), 3,94-4,10 (m, 1H), 7,15 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,1$, 3,0 Гц, 1H), 8,03 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,47 (br t, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,62 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 13,54 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,46 (br t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,54-1,85 (m, 4H), 1,89-2,14 (m, 1H), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 2H), 3,53-3,64 (m, 1H), 4,38-4,56 (m, 1H), 7,15 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,1$, 3,0 Гц, 1H), 8,03 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,47 (br t, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,62 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 13,54 (br s, 1H).

Соединение (F46).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 3H), 1,41 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,66-1,84 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 1H), 2,35-2,39 (m, 1H), 2,93 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,99 (br d, $J=13,9$ Гц, 1H), 5,04 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,06 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 13,10-13,30 (m, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,22-1,36 (m, 3H), 1,41 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,66-1,84 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 1H), 2,35-2,39 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,53 (br d, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,44 (dt, $J=11,7$, 5,95 Гц, 1H), 5,04 (d, $J=1,3$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,06 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 13,10-13,30 (m, 1H).

Соединение (F47).

Основной ротамер 65%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,36-1,48 (m, 3H), 1,54-1,85 (m, 4H), 1,87-2,18 (m, 5H), 2,21-2,40 (m, 4H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,99 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 8,07 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 11,91-12,80 (m, 1H).

Минорный ротамер 45%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,36-1,48 (m, 3H), 1,54-1,85 (m, 4H), 1,87-2,18 (m, 5H), 2,21-2,40 (m, 4H), 2,87-3,00 (m, 1H), 3,06-3,19 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,54 (br d, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 8,07 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 11,91-12,80 (m, 1H).

Соединение (F48).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (s, 2H), 1,09-1,16 (m, 3H), 1,18-1,35 (m, 5H), 1,55-1,82 (m, 7H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,91 (br t, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,64-3,75 (m, 1H), 3,98 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,96-1,73 (m, 5H), 8,08 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 13,1 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (s, 2H), 1,09-1,16 (m, 3H), 1,18-1,35 (m, 4H), 1,38-1,49 (m, 1H), 1,55-1,82 (m, 7H), 1,99-2,10 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,51 (br d, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,96-1,73 (m, 5H), 8,08 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 13,1 (br s, 1H).

Соединение (F49).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (s, 2H), 1,17-1,23 (m, 3H), 1,26-1,44 (m, 4H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 4H), 1,75-1,88 (m, 3H), 1,94-2,06 (m, 1H), 3,00 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 4,05 (br d, $J=7,6$, 3,2 Гц, 1H), 7,20 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=7,6$, 3,2 Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,20 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,53 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (s, 2H), 1,17-1,23 (m, 3H), 1,26-1,44 (m, 5H), 1,64-1,73 (m,

5H), 1,75-1,88 (m, 2H), 2,06-2,28 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,43-3,60 (m, 1H), 4,49 (dt, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=7,6, 3,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,20 (t, J=7,1 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,53 (br s, 1H).

Соединение (F55).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,40-1,48 (m, 3H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,61-2,89 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,37-3,49 (m, 1H), 3,97 (br dd, J=13,4, 4,8 Гц, 1H), 5,70-5,77 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 8,17-8,40 (m, 5H), 9,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 13,5 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,40-1,48 (m, 3H), 1,61 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,61-2,89 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,25-3,31 (m, 2H), 4,63-4,70 (m, 1H), 5,19-5,26 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 8,17-8,40 (m, 5H), 9,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 13,5 (br s, 1H).

Соединение (F56).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,49 (m, 3H), 1,49-1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,67-3,80 (m, 1H), 3,86 (td, J=11,59, 3,63 Гц, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,21 (br d, J=12,93 Гц, 1H), 5,66-5,73 (m, 1H), 6,06 (br d, J=3,15 Гц, 1H), 6,12 (d, J=3,47 Гц, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 8,17-8,30 (m, 3H), 8,32-8,42 (m, 2H), 9,20 (s, 1H), 13,50 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,49 (m, 3H), 1,54-1,60 (d, J=6,31 Гц, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,37-3,55 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,76 (br d, J=13,24 Гц, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,85 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 6,06 (br d, J=3,15 Гц, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 8,17-8,30 (m, 3H), 8,32-8,42 (m, 2H), 9,20 (s, 1H), 13,50 (br s, 1H).

Соединение (F57).

Основные ротамеры 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,6 Гц, 1H), 1,22-1,38 (m, 4H), 1,41-1,54 (m, 5H), 1,61-1,89 (m, 3H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 3,49 (dd, J=11,9, 3,8 Гц, 1H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,95 (dd, J=12,4, 7,8 Гц, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 8,15-8,23 (m, 2H), 8,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,31-8,40 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 13,35-13,57 (m, 1H).

Минорные ротамеры 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,6 Гц, 1H), 1,22-1,38 (m, 4H), 1,41-1,54 (m, 5H), 1,61-1,89 (m, 3H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 1H), 3,49 (dd, J=11,9, 3,8 Гц, 1H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,95 (dd, J=12,4, 7,8 Гц, 1H), 4,19-4,25 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 8,15-8,23 (m, 2H), 8,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,31-8,40 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 13,35-13,57 (m, 1H).

Соединение (F58).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,51 (m, 6H), 2,33 (s, 1H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,28-3,31 (q, 2H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,98-4,01 (dd, J=13,9, 4,7 Гц, 1H), 5,44-5,48 (q, J=12,9, 6,3 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 8,19-8,27 (m, 3H), 8,34-8,40 (m, 2H), 9,19 (d, J=1,9 Гц, 1H), 13,50-13,60 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,51 (m, 6H), 2,33 (s, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,28-3,31 (q, 2H), 4,70-4,72 (m, 1H), 4,86-4,90 (q, J=14,2, 7,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 8,19-8,27 (m, 3H), 8,34-8,40 (m, 2H), 9,19 (d, J=1,9 Гц, 1H), 13,50-13,60 (br s, 1H).

Соединение (F59).

Основной ротамер 70%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,40-1,47 (m, 3H), 1,56-1,65 (m, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,84-2,01 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 1H), 4,09-4,22 (m, 2H), 5,66-5,78 (m, 1H), 5,90 (t, J=3,03 Гц, 1H), 6,03 (br s, 1H), 6,7 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 8,16-8,28 (m, 3H), 8,29-8,43 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 13,42-13,69 (m, 1H).

Минорный ротамер 30%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,40-1,47 (m, 3H), 1,48-1,55 (m, 3H), 1,84-2,01 (m, 2H), 3,24-3,31 (m, 2H), 4,09-4,22 (m, 2H), 4,33-4,42 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 5,70 (br s, 1H), 5,82 (t, J=3,03 Гц, 1H), 6,68 (br s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 8,16-8,28 (m, 3H), 8,29-8,43 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 13,42-13,69 (m, 1H).

Соединение (F60).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,45 (m, 3H), 1,45-1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,76-3,04 (m, 2H), 3,25-3,29 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 1H), 4,03 (dd, J=13,6, 5,1 Гц, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 7,03 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,39 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,17-8,28 (m, 3H), 8,32-8,40 (m, 2H), 9,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 13,36-13,60 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,50 (m, 3H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,91 (s, 1H), 2,76-3,04 (m, 2H), 3,25-3,29 (m, 2H), 4,70-4,78 (m, 1H), 4,96-5,01 (m, 1H), 6,80 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,30 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,17-8,28 (m, 3H), 8,32-8,40 (m, 2H), 9,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 13,36-13,60 (br s, 1H).

Соединение (F61).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,45 (m, 3H), 1,49-1,55 (m, 3H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 4,00 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 5,07 (d, J=1,0 Гц, 2H), 5,66-5,71 (m, 1H), 5,92-5,94 (m, 1H), 6,04 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,20 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,71 (t, J=6,8 Гц, 1H), 13,05 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,45 (m, 3H), 1,49-1,55 (m, 3H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 1H), 4,00 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,65-4,69 (m, 1H), 5,07 (d, J=1,0 Гц, 2H), 5,19-5,24 (m, 1H), 5,71-5,74 (m, 1H), 6,04 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,20 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,71 (t, J=6,8 Гц, 1H), 13,05 (br s, 1H).

Соединение (F62).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,01-1,13 (m, 3H), 1,13-1,45 (m, 3H), 1,46-1,78 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,86-2,03 (m, 1H), 2,87 (t, J=12,6 Гц, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,92 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 4,60 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,02 (d, J=6,6 Гц, 2H), 6,99-7,18 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,20 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,56 (t, J=7,3 Гц, 1H), 13,03 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,01-1,13 (m, 3H), 1,13-1,45 (m, 3H), 1,46-1,78 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,86-2,03 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 1H), 3,47 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,31-4,42 (m, 1H), 4,60 (d, J=6,30 Гц, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,02 (d, J=6,6 Гц, 2H), 6,99-7,18 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,56 (t, J=7,3 Гц, 1H), 13,03 (br s, 1H).

Соединение (F63).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,47 (m, 3H), 1,49 (d, J=7,1 Гц, 3H), 2,73-3,06 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,46 (br t, J=11,1 Гц, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 5,50-5,62 (m, 1H), 7,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,39 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,14-8,30 (m, 3H), 8,30-8,42 (m, 2H), 9,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 13,49 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,47 (m, 3H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,73-3,06 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,96-4,09 (m, 1H), 4,73 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 4,94-5,04 (m, 1H), 6,80 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,14-8,30 (m, 3H), 8,30-8,42 (m, 2H), 9,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 13,49 (br s, 1H).

Соединение (F66).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,37-1,46 (m, 3H), 1,49 (d, J=6,6 Гц, 1H), 2,73-3,04 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 4,03 (br dd, J=14,0, 4,9 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,50-5,62 (m, 1H), 7,04 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64-7,79 (m, 1H), 12,71-13,25 (m, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,37-1,46 (m, 3H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 1H), 2,73-3,04 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 3H), 4,73 (br dd, J=12,5, 3,9 Гц, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,81 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,31 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64-7,79 (m, 1H), 12,71-13,25 (m, 1H).

Соединение (F67).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,29 (m, 2H), 1,48 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,60-1,67 (m, 3H), 2,55-3,03 (m, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 4,03 (br dd, J=14,2, 5,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,52-5,58 (m, 1H), 7,02 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 12,93-13,06 (m, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,29 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,60-1,67 (m, 3H), 2,55-3,03 (m, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,33 (br s, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 4,99 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,80 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 12,93-13,06 (m, 1H).

Соединение (F68).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17-1,29 (m, 2H), 1,48 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,60-1,67 (m, 3H), 2,55-

3,03 (m, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 4,03 (br dd, $J=14,2$, 5,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,52-5,58 (m, 1H), 7,02 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 12,93-13,06 (m, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,17-1,29 (m, 2H), 1,53 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,60-1,67 (m, 3H), 2,55-3,03 (m, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,33 (br s, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 4,99 (br d, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,80 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 12,93-13,06 (m, 1H).

Соединение (M29).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,67 (br s, 1H), 8,19 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,00 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,04-3,21 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,21-1,87 (m, 7H), 1,11 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,96-1,01 (m, 6H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,67 (br s, 1H), 8,19 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,70 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 3,53 (br d, $J=15,4$ Гц, 1H), 3,04-3,21 (m, 3H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,21-1,87 (m, 7H), 1,15 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,96-1,01 (m, 6H).

Соединение (M30).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,60 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,73-8,81 (m, 1H), 8,44 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,85 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,61-7,78 (m, 3H), 7,21 (d, 3,3 Гц, 1H), 6,72 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,97-4,14 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 2,95 (br t, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H), 1,22-1,86 (m, 7H), 1,14 (br d, $J=6,3$ Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,60 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,73-8,81 (m, 1H), 8,44 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,85 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 7,61-7,78 (m, 3H), 7,22 (d, 3,3 Гц, 1H), 6,72 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,56 (br d, $J=15,1$ Гц, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,22-1,86 (m, 7H), 1,18 (br d, $J=6,3$ Гц, 3H).

Соединение (M31).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,09-1,20 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 3H), 1,42 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,87-2,12 (m, 1H), 2,93 (t, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 6,19 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 7,07-7,13 (m, 3H), 7,34 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,10 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 12,55 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,09-1,20 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 3H), 1,42 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,87-2,12 (m, 1H), 3,07-3,18 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,19 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 7,07-7,13 (m, 3H), 7,34 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,10 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 12,55 (br s, 1H).

Соединение (M32).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,25-1,38 (m, 3H), 1,42 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,55-1,83 (m, 4H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,26 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,98 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 4,00-4,05 (m, 1H), 6,67 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,86-7,94 (m, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,25-1,38 (m, 3H), 1,42 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,55-1,83 (m, 4H), 2,02-2,08 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 1H), 3,26 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,98 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 4,42-4,46 (m, 1H), 6,67 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,86-7,94 (m, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Соединение (M33).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,22-1,50 (m, 3H), 1,59-1,66 (m, 4H), 1,93 (3H), 1,90-2,1 (m, 1H), 2,95 (br t, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,66-3,78 (m, 1H), 4,00 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,10 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 6,66 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (dd, $J=3,2$, 7,9 Гц, 1H), 7,39 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,64 (br d, $J=16,4$ Гц, 1H), 7,89 (br t, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,08 (br t, $J=6,9$ Гц, 1H), 12,0-13,0 (m, 1H).

Минорные ротамеры 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,22-1,50 (m, 3H), 1,59-1,66 (m, 4H), 1,90-2,1 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,49-3,63 (m, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 4,69 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,10

(d, J=6,3 Гц, 2H), 6,66 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (dd, J=3,2, 7,9 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 7,89 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 8,08 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 12,0-13,0 (m, 1H).

Соединение (M34).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,57-1,80 (m, 4H), 1,85-2,09 (m, 1H), 2,92 (t, J=12,4 Гц, 1H), 3,06-3,19 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 4H), 6,72 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=16,7 Гц, 1H), 8,16 (t, J=8,6 Гц, 1H), 12,49 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,42 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,57-1,83 (m, 4H), 1,85-2,09 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,40-4,50 (m, 1H), 6,72 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=16,7 Гц, 1H), 8,16 (t, J=8,6 Гц, 1H), 12,49 (br s, 1H).

Соединение (M35).

Основной ротамер 53%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,36-1,51 (m, 4H), 1,62-1,81 (m, 3H), 1,96 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,20-2,44 (m, 3H), 3,17-3,30 (m, 3H), 3,49-3,56 (m, 1H), 4,38 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 5,54 (br d, J=18,3 Гц, 1H), 5,67 (br s, 1H), 6,70 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,15-7,21 (dd, J=3,5 Гц, 24,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J=12,3 Гц, 1H), 8,20 (td, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 12,57 (br s, 1H).

Минорный ротамер 47%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,36-1,51 (m, 4H), 1,62-1,81 (m, 3H), 2,12 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,20-2,44 (m, 3H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 2H), 3,63 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,62 (q, J=6,9 Гц, 1H), 5,54 (br d, J=18,3 Гц, 1H), 5,67 (br s, 1H), 6,70 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,15-7,21 (dd, J=3,5 Гц, 24,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J=12,3 Гц, 1H), 8,20 (td, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 12,57 (br s, 1H).

Соединение (M44).

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 8,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=12,3, 0,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 6,05 (t, J=3,2 Гц, 1H), 5,94 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,69 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 3H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,40-1,47 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 8,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=12,3, 0,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 5,99 (t, J=3,2 Гц, 1H), 5,73 (br s, 1H), 5,21 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,64-4,71 (m, 1H), 4,07-4,18 (m, 1H), 3,93 (td, J=12,1, 3,9 Гц, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,40-1,47 (m, 3H).

Соединение (M45).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,40-1,45 (m, 3H), 1,49-1,55 (m, 3H), 3,24-3,26 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 5,68-5,74 (m, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,96 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 8,21 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 12,6 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,40-1,45 (m, 3H), 1,49-1,55 (m, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,65-4,71 (m, 1H), 5,22 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 5,94 (br s, 1H), 6,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,96 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 8,21 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 12,6 (br s, 1H).

Соединение (M46).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,27-1,37 (m, 4H), 1,47 (d, J=6,9 Гц, 3H), 2,74-3,00 (m, 3H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,94 (br dd, J=13,6, 4,7 Гц, 1H), 5,55 (q, J=6,5 Гц, 1H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,03 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,39 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=16,08 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 8,21-8,27 (m, 1H), 12,68 (br s, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,27-1,37 (m, 4H), 1,51 (d, J=6,9 Гц, 3H), 2,74-3,00 (m, 3H), 3,20-3,25 (m, 1H), 4,72 (br dd, J=13,1, 5,2 Гц, 1H), 4,91 (q, J=6,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J=16,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,57 Гц, 1H), 7,80 (d, J=16,1 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 8,21-8,27 (m, 1H), 12,68 (br s, 1H).

Соединение (М47).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,95-1,02 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,47 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,85-3,03 (m, 1H), 3,34-3,48 (m, 1H), 4,02 (br dd, $J=13,1$, 4,6 Гц, 1H), 5,52-5,59 (m, 1H), 6,70 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,23 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,23 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 12,60 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,95-1,02 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,53 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,85-3,03 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 4,99 (br d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,23 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,23 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 12,60 (br s, 1H).

Соединение (М48).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,47 (m, 3H), 1,48 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,84-3,07 (m, 1H), 3,27 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,36-3,53 (m, 1H), 4,02 (br dd, $J=13,9$, 4,8 Гц, 1H), 5,57 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,21 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,47 (m, 3H), 1,53 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,84-3,07 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 3H), 4,70-4,77 (m, 1H), 4,94-5,05 (m, 1H), 6,70 (d, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,30 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,21 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Соединение (М49).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,47 (m, 3H), 1,48 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,84-3,07 (m, 1H), 3,27 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,36-3,53 (m, 1H), 4,02 (br dd, $J=13,9$, 4,8 Гц, 1H), 5,57 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,21 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,47 (m, 3H), 1,53 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,84-3,07 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 3H), 4,70-4,77 (m, 1H), 4,94-5,05 (m, 1H), 6,70 (d, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,30 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,96 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,21 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Соединение (М51).

Основной ротамер 70%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,43 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,48-1,66 (m, 4H), 1,77-2,01 (m, 4H), 2,08-2,33 (m, 2H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,26 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,72 (br dd, $J=13,1$, 5,5 Гц, 1H), 4,62 (br d, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,22 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,97 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,22 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 12,68 (br s, 1H).

Минорный ротамер 30%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,43 (t, $J=7,41$ Гц, 3H), 1,48-1,66 (m, 4H), 1,77-2,01 (m, 4H), 2,08-2,33 (m, 2H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,26 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,47 (br dd, $J=13,1$, 6,2 Гц, 1H), 6,71 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,22 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 7,97 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,22 (br t, $J=7,3$ Гц, 1H), 12,68 (br s, 1H).

Соединение (О5).

Основной ротамер (60%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,21-1,38 (m, 5H), 1,43-1,56 (m, 5H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 5,59 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,32 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,09 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 12,27-12,48 (m, 1H).

Минорный ротамер (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,21-1,38 (m, 5H), 1,43-1,56 (m, 5H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,42-2,44 (m, 1H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,22-3,25 (m, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,96 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,06-7,26 (m, 7H), 8,09 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 12,27-12,48 (m, 1H).

Соединение (О7).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 7H), 1,42-1,56 (m, 3H), 1,59-1,82 (m, 3H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,98 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=7,9$, 3,5 Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=12,9$, 1,6 Гц, 1H), 8,08 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 12,41 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 7H), 1,42-1,56 (m, 3H), 1,59-1,82 (m, 3H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,06-3,26 (m, 1H), 3,43-3,51 (br d, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,42 (dt, $J=11,9, 6,2$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=7,9, 3,5$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=12,9, 1,6$ Гц, 8,08 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 12,41 (br s, 1H).

Соединение (O17).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, $J=5,7$ Гц, 3H), 1,17-1,85 (m, 9H), 1,91 (s, 3H), 1,92-2,11 (m, 2H), 2,94 (br t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,10-3,29 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,99 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,67 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 5,09 (br d, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,09 (br dd, $J=7,4$ Гц, 3,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 7,98 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 12,46 (s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (t, $J=5,7$ Гц, 3H), 1,17-1,85 (m, 9H), 1,91 (s, 3H), 1,92-2,11 (m, 2H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,54 (br d, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,99 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,67 (br d, $J=6,3$ Гц, 2H), 5,09 (br d, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,09 (br dd, $J=7,4$ Гц, 3,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 7,98 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 12,46 (s, 1H).

Соединение (O18).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H), 1,42 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,52-1,85 (m, 5H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,90-2,09 (m, 1H), 2,93 (br t, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,20-3,30 (dd, $J=14,5, 7,3$ Гц, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 4,00 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,40 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 8,14 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 13,37 (s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H), 1,42 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,52-1,85 (m, 5H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,90-2,09 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,20-3,30 (dd, $J=14,5, 7,3$ Гц, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,40 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,48 (br d, $J=12,6$ Гц, 1H), 8,14 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 13,30-13,43 (m, 1H).

Соединение (O19).

Основной ротамер 67%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,56 (m, 8H), 1,91-2,03 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,90-4,04 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,65-4,71 (m, 1H), 5,66-5,74 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,05 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,15 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 8,08 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 12,44 (br s, 1H).

Минорный ротамер 33%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,39-1,56 (m, 8H), 1,91-2,03 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,90-4,04 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,18-5,23 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,99 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,15 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 8,08 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 12,44 (br s, 1H).

Соединение (O20).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,21-1,39 (m, 5H), 1,42-1,53 (m, 5H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,92 (br dd, $J=13,4, 4,8$ Гц, 1H), 5,54 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 7,02 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,38 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,09 (td, $J=8,1, 2,5$ Гц, 1H), 12,40 (s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,21-1,39 (m, 5H), 1,42-1,53 (m, 5H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 3H), 3,17-3,29 (m, 1H), 4,68-4,73 (m, 1H), 4,90 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,29 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,09 (td, $J=8,1, 2,5$ Гц, 1H), 12,40 (s, 1H).

Соединение (O21).

Основной ротамер 60%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,93-1,01 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 3H), 1,43-1,55 (m, 5H), 1,60-1,66 (m, 3H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 5,51-5,58 (m, 1H), 7,02 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,38 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,08 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 12,41 (s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,93-1,01 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,43-1,55 (m, 6H), 1,60-1,66 (m, 3H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 4,94-5,01 (m, 1H), 6,79 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,29 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,08 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 12,41 (s, 1H).

Соединение (O22).

Основной ротамер 62%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,38-1,54 (m, 9H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,84-3,03 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 4,01 (dd, $J=14,4, 5,3$ Гц, 1H), 5,53-5,59 (m, 1H), 7,03 (d, $J=5,6$ Гц,

1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,39 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,07 (t, J=7,9 Гц, 1H), 12,30-12,50 (br s, 1H).

Минорный ротамер 38%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,38-1,54 (m, 9H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,84-3,03 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 4,69-4,76 (m, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,07 (t, J=7,9 Гц, 1H), 12,30-12,50 (br s, 1H).

Соединение (O23).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (d, 6,3 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,56-1,82 (m, 5H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,94 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 3,10-3,24 (m, 4H), 3,65-3,72 (m, 1H), 4,00 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 4,10 (quin, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,2, 3,2 Гц, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,09 (t, J=8,0 Гц, 1H), 12,43 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, 6,3 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,43-1,52 (m, 3H), 1,56-1,82 (m, 4H), 1,89-2,00 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 5H), 3,52 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,10 (quin, J=8,8 Гц, 1H), 4,45 (dt, J=11,7, 5,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,2, 3,2 Гц, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,09 (t, J=8,0 Гц, 1H), 12,43 (br s, 1H).

Соединение (O24).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (s, 3H), 1,09-1,17 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26-1,36 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,41 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,93 (br d, J=5,1 Гц, 1H), 1,96-2,12 (m, 1H), 2,38 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 2,92 (br t, J=12,9 Гц, 1H), 3,19-3,28 (m, 2H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,92-4,06 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 8,04 (t, J=7,8 Гц, 1H), CO₂H (не наблюдается).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (s, 3H), 1,09-1,17 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26-1,36 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,41 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,93 (br d, J=5,1 Гц, 1H), 1,96-2,12 (m, 1H), 2,38 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,35-4,52 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 8,04 (t, J=7,8 Гц, 1H), CO₂H (не наблюдается).

Соединение (W2).

Основной диастереомер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,55-1,85 (m, 4H), 1,91-2,10 (m, 1H), 2,94 (t, J=12,6 Гц, 1H), 3,27 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,67-3,75 (m, 1H), 4,00 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (t, J=8,45 Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,69-12,87 (m, 1H).

Минорный диастереомер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (dd, J=6,3 Гц, 3H), 1,22-1,39 (m, 3H), 1,44 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,55-1,85 (m, 4H), 1,91-2,10 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,27 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,55 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (t, J=8,4 Гц, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,69-12,87 (m, 1H).

Соединение (W13).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,29 (t, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (dd, J=12,3, 2,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,00 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,06-3,23 (m, 2H), 2,93 (t, J=12,5 Гц, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,22-1,85 (m, 7H), 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,97-1,03 (m, 6H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,29 (t, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (dd, J=12,3, 2,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H), 3,53 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 3,06-3,23 (m, 3H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,22-1,85 (m, 7H), 1,15 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,97-1,03 (m, 6H).

Соединение (W14).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 7,96 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,36-3,57 (m, 3H), 3,24 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 3,02-3,17 (m, 2H), 2,92 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,13-2,30 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,22-1,85 (m, 8H), 1,11 (br d, J=6,3 Гц, 3H), 0,94-1,04 (m, 6H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,58 (br s, 1H), 7,96 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,36-3,57 (m, 4H), 3,24 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 3,02-3,17 (m, 3H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,13-2,30 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 1H), 1,22-1,85 (m, 8H), 1,15 (br d, J=6,3 Гц, 3H), 0,94-1,04 (m, 6H).

Соединение (W15).

Основной ротаметер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 6,85-7,03 (m, 3H), 6,51 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6,43 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,27-3,43 (m, 3H), 3,08-3,19 (m, 2H), 2,92 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 1,89-2,26 (m, 9H), 1,19-1,87 (m, 7H), 1,06-1,18 (m, 3H).

Минорный ротаметер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 6,85-7,03 (m, 3H), 6,51 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6,43 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 4,39-4,51 (m, 1H), 3,60 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 3,27-3,43 (m, 4H), 3,08-3,19 (m, 2H), 1,89-2,26 (m, 9H), 1,19-1,87 (m, 7H), 1,06-1,18 (m, 3H).

Соединение (W16).

Основной ротаметер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,52 (br s, 1H), 7,88 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,2, 1,6 Гц, 1H), 3,98 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,21 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,92 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,46-1,52 (m, 2H), 1,40 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,21-1,35 (m, 3H), 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,04-1,09 (m, 2H).

Минорный ротаметер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,52 (br s, 1H), 7,88 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,2, 1,6 Гц, 1H), 4,37-4,48 (m, 1H), 3,54 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,21 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,07-3,15 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,53-1,86 (m, 4H), 1,46-1,52 (m, 2H), 1,40 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,21-1,35 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,04-1,09 (m, 2H).

Соединение (W17).

Основной ротаметер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (br s, 1H), 7,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,64-3,77 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 3H), 2,92 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 2,37-2,43 (m, 1H), 1,86-2,11 (m, 2H), 1,53-1,85 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21-1,31 (m, 3H), 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротаметер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 (br s, 1H), 7,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,38-4,49 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,54 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 3H), 3,04-3,15 (m, 1H), 2,37-2,43 (m, 1H), 1,86-2,11 (m, 2H), 1,53-1,85 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21-1,31 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (W18).

Основной ротаметер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,63-13,30 (m, 1H), 7,95 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,42 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 3,97 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,55-3,73 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,20 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,90 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 2H), 1,49-1,83 (m, 4H), 1,39 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,16-1,37 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротаметер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,63-13,30 (m, 1H), 7,95 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,42 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 4,31-4,49 (m, 1H), 3,55-3,73 (m, 3H), 3,52 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,20 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 2H), 1,49-1,83 (m, 4H), 1,39 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,16-1,37 (m, 3H), 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (W19).

Основной ротаметер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,37 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 3,98 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,17-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (br t, J=12,3 Гц, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,54-1,83 (m, 4H), 1,40 (br t, J=7,4 Гц, 3H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,13 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротаметер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,37 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 4,34-4,49 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,06-3,28 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,54-1,83 (m, 4H), 1,40 (br t, J=7,4 Гц, 3H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,14 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (W20).

Основной ротаметер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,73 (br s, 1H), 8,74 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 7,38 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,26 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,94 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 1,89-2,02 (m, 1H), 1,53-1,88 (m, 4H), 1,43 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,12-1,20 (m, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,73 (br s, 1H), 8,74 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 7,38 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,26 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,10-3,19 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,53-1,88 (m, 4H), 1,43 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 3H), 1,12-1,20 (m, 3H).

Соединение (W21).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,69 (br s, 1H), 7,97 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 6,79 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,69 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,92 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,86 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,47-1,81 (m, 4H), 1,34 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,11-1,29 (m, 3H), 1,06 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,69 (br s, 1H), 7,97 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 6,79 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,69 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,32-4,43 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,16 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H), 1,47-1,81 (m, 4H), 1,34 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,11-1,29 (m, 3H), 1,08 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение (W22).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,05 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,5, 2,2 Гц, 1H), 4,45 (quin, J=8,0 Гц, 1H), 4,23 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 3,96-4,11 (m, 1H), 3,28 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,01-3,14 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,64-1,96 (m, 4H), 1,49 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,32-1,45 (m, 3H), 1,22 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,05 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,5, 2,2 Гц, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 4,45 (quin, J=8,0 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 3,28 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,01-3,14 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,61-2,73 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 1H), 1,64-1,96 (m, 4H), 1,49 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,32-1,45 (m, 3H), 1,24 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (W23).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,28 (br s, 1H), 7,96 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 6,68 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,21 (quin, J=8,4 Гц, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,22 (q, J=7,4 Гц, 2H), 2,85-2,96 (m, 4H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H, частично затемнено пиком растворителя), 2,22-2,33 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,52-1,86 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,20-1,37 (m, 3H), 1,12 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,28 (br s, 1H), 7,96 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 6,68 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,21 (quin, J=8,4 Гц, 1H), 3,53 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 3,22 (q, J=7,4 Гц, 2H), 3,05-3,16 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 2H, частично затемнено пиком растворителя), 2,22-2,33 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,52-1,86 (m, 4H), 1,41 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,20-1,37 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение (W24).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,71 (br s, 2H), 9,15 (s, 1H), 8,25 (t, J=8,5 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84-8,04 (m, 2H), 6,41 (br s, 1H), 5,13-5,42 (m, 1H), 3,92 (br d, J=12,9 Гц, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 2,71-3,11 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H), 1,34-1,84 (m, 4H), 1,17-1,32 (m, 3H), 1,08 (br d, J=5,7 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,71 (br s, 2H), 9,15 (s, 1H), 8,25 (t, J=8,5 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84-8,04 (m, 2H), 6,41 (br s, 1H), 5,13-5,42 (m, 1H), 4,28-4,59 (m, 1H), 3,57-3,70 (m, 1H), 2,71-3,11 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H), 1,34-1,84 (m, 4H), 1,17-1,32 (m, 3H), 1,08 (br d, J=5,7 Гц, 3H).

Соединение (W25).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,57 (br s, 1H), 1,60-1,83 (m, 3H), 1,93-1,99 (m, 1H), 2,44-2,47 (s, 3H), 2,93 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,98-8,01 (d, J=12,6 Гц, 1H), 8,27 (t, J=8,4 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H), 12,60 (m, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,57 (br s, 1H), 1,60-1,83 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,44-2,47 (s, 3H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,54 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,44 (dt, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,98-8,01 (d, J=12,6 Гц, 1H), 8,27 (t, J=8,4 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H), 12,60 (m, 1H).

Соединение (W33).

Основной ротамер 63%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,21-1,41 (m, 4H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,73-3,91 (m, 1H), 5,60 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,08-7,34 (m, 5H), 7,99-8,10 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,35 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,79 (br s, 1H).

Минорный ротамер 37%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,21-1,41 (m, 4H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 4,97 (q, J=6,9 Гц, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,08-7,34 (m, 5H), 7,99-8,10 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,35 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,79 (br s, 1H).

Соединение (W35).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,52-1,87 (m, 4H), 1,92-2,13 (m, 1H), 2,93 (t, J=12,1 Гц, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,17 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=12,4, 2,3 Гц, 1H), 8,31 (t, J=8,3 Гц, 1H), 9,27 (s, 1H), 13,08 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,52-1,87 (m, 4H), 1,92-2,13 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,49-3,60 (m, 1H), 4,39-4,53 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=12,4, 2,3 Гц, 1H), 8,31 (t, J=8,3 Гц, 1H), 9,27 (s, 1H), 13,08 (br s, 1H).

Соединение (W36).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,07-1,11 (m, 3H), 1,13-1,43 (m, 3H), 1,46-1,78 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,89-2,03 (m, 1H), 2,88 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 3,60-3,76 (m, 1H), 3,93 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 4,63 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 5,04 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,13 (dd, J=7,9, 3,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (t, J=8,2 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 12,72 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,07-1,11 (m, 3H), 1,13-1,43 (m, 3H), 1,46-1,78 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,89-2,03 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 1H), 3,47 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 4,63 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 5,04 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,13 (dd, J=7,9, 3,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (t, J=8,2 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 12,72 (br s, 1H).

Соединение (W37).

Основной ротамер 65%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,25-1,35 (m, 5H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,14-2,33 (m, 2H), 2,75 (br d, J=15,5 Гц, 1H), 2,81-3,00 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 1H), 3,36-3,57 (m, 4H), 3,93 (br dd, J=13,9, 5,0 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,7 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,02 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,3 Гц, 1H), 12,50-12,72 (m, 1H).

Минорный ротамер 35%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,25-1,35 (m, 5H), 1,51 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,14-2,33 (m, 2H), 2,81-3,00 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,36-3,57 (m, 4H), 4,71 (br dd, J=12,6, 4,7 Гц, 1H), 4,90 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,30 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,3 Гц, 1H), 12,50-12,72 (m, 1H).

Соединение (W38).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,20-1,38 (m, 4H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,13-2,34 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 1H), 3,33-3,57 (m, 4H), 3,81 (br dd, J=13,4, 4,8 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,48 (d, J=14,7 Гц, 2,2 Гц, 1H), 6,54 (d, J=9,1 Гц, 1,52 Гц, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,06-7,34 (m, 4H), 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,55 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,20-1,38 (m, 4H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 2,13-2,34 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 1H), 3,33-3,57 (m, 4H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,96 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,48 (d, J=14,7 Гц, 2,2 Гц, 1H), 6,54 (d, J=9,1 Гц, 1,52 Гц, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,06-7,34 (m, 4H), 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,55 (br s, 1H).

Соединение (W39).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,94-1,05 (m, 2H), 1,16-1,31 (m, 2H), 1,48 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,63-1,68 (m, 3H), 2,72-3,05 (m, 2H), 3,31-3,48 (m, 1H), 4,02 (br dd, J=13,4, 4,8 Гц, 1H), 5,56 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,23 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,98-8,07 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,32 (t, J=8,2 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H), 12,73 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,94-1,05 (m, 2H), 1,16-1,31 (m, 2H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,63-

1,68 (m, 3H), 2,72-3,05 (m, 2H), 4,68-4,77 (m, 1H), 4,99 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,56 (d, J=6,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,23 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,98-8,07 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,32 (t, J=8,2 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H), 12,73 (br s, 1H).

Соединение (W40).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,56 (m, 6H), 2,75-3,04 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,45 (br t, J=10,6 Гц, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 7,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,39 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,96-8,09 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (br t, J=8,3 Гц, 1H), 9,19 (s, 1H), 12,75 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,39-1,56 (m, 6H), 2,75-3,04 (m, 3H), 3,21-3,30 (m, 2H), 4,73 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 4,98 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,30 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,96-8,09 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (br t, J=8,3 Гц, 1H), 9,19 (s, 1H), 12,75 (br s, 1H).

Соединение (W43).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,45 (m, 3H), 1,47 (d, J=7,1 Гц, 3H), 2,15-2,31 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,84-3,03 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 3H), 3,32-3,56 (m, 5H), 3,98-4,06 (m, 1H), 5,52-5,58 (m, 1H), 6,45-6,57 (m, 2H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,02 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,38 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,54 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,45 (m, 3H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,15-2,31 (m, 2H), 2,84-3,03 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 4H), 3,32-3,56 (m, 4H), 4,69-4,76 (m, 1H), 4,94-5,01 (m, 1H), 6,45-6,57 (m, 2H), 6,80 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,54 (br s, 1H).

Соединение (W44).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,93-1,01 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 3H), 1,47 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,59-1,69 (m, 3H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 3,17-3,31 (m, 1H), 3,36-3,57 (m, 4H), 4,01 (br dd, J=13,4, 4,6 Гц, 1H), 5,55 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,49 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 6,58 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,97-7,07 (m, 3H), 7,39 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,93-1,01 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 3H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,59-1,69 (m, 3H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,17-3,31 (m, 2H), 3,36-3,57 (m, 3H), 4,72 (br dd, J=12,8 Гц, 4,3, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,49 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 6,58 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 7,30 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Соединение (W46).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (d, 6,3 Гц, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 2H), 2,93 (br t, J=12,6 Гц, 1H), 3,09-3,27 (m, 6H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,99 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 4,09 (q, J=8,7 Гц, 1H), 6,45-6,50 (m, 1H), 6,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=7,9, 3,5 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, 6,3 Гц, 3H), 1,22-1,48 (m, 4H), 1,62-1,83 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 2H), 3,09-3,27 (m, 5H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,46-3,57 (m, 3H), 4,09 (quin, J=8,7 Гц, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 1H), 6,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=7,9, 3,5 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Соединение (W47).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,31-1,46 (m, 6H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,75 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 3,10-3,09 (m, 1H), 3,16-3,30 (m, 3H), 3,36-3,53 (m, 3H), 3,74 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,91 (br dd, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 5,61 (br q, J=6,9 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 7,34 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 12,64 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,31-1,46 (m, 6H), 1,58 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,82-2,99 (m, 2H), 3,16-3,30 (m, 3H), 3,36-3,53 (m, 3H), 3,74 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,58 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 5,04 (br q, J=6,3 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,05-7,26 (m, 5H), 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 12,64 (br s, 1H).

Соединение (W48).

Основной ротамер 63%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 3H), 1,38-1,45 (m, 3H), 1,48 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,75-3,03 (m, 2H), 3,18 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 3H),

3,74 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,02 (br dd, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 5,56 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 7,03 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,39 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,99 (td, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Минорный ротамер 37%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 3H), 1,38-1,45 (m, 3H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,75-3,03 (m, 2H), 3,18 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 3H), 3,74 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,73 (br dd, J=12,8, 4,3 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,30 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,99 (td, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Соединение (W49).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,32 (m, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,41 (br t, J=7,41 Гц, 3H), 1,46-2,21 (m, 7H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,92 (br t, J=12,77 Гц, 1H), 3,10-3,30 (m, 3H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 6,45 (br d, J=15,13 Гц, 1H), 6,52 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=7,25, 3,47 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=8,83 Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,32 (m, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,41 (br t, J=7,41 Гц, 3H), 1,46-2,21 (m, 7H), 2,39-2,44 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 6,45 (br d, J=15,13 Гц, 1H), 6,52 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=7,25, 3,47 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,51 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=8,83 Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Соединение (W41).

Основной диастереомер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,22-1,40 (m, 4H), 1,47 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,76 (dd, J=15,5, 1,9 Гц, 1H), 2,83-3,03 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,94 (br dd, J=13,6, 5,0 Гц, 1H), 5,55 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,03 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=12,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,35 (td, J=8,4, 3,5 Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,75 (br s, 1H).

Минорный диастереомер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,22-1,40 (m, 4H), 1,51 (d, J=6,6 Гц, 3H), 2,83-3,03 (m, 3H), 3,23 (td, J=12,3, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (br dd, J=12,6, 4,7 Гц, 1H), 4,91 (q, J=6,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=12,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,35 (td, J=8,4, 3,5 Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,75 (br s, 1H).

Соединение (W50).

Основной ротамер 60%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,32 (m, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,41 (br t, J=7,4 Гц, 3H), 1,46-2,21 (m, 7H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,92 (br t, J=12,8 Гц, 1H), 3,10-3,30 (m, 3H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 6,45 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 6,52 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=7,3, 3,5 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Минорный ротамер 40%.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1,11-1,32 (m, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,41 (br t, J=7,4 Гц, 3H), 1,46-2,21 (m, 7H), 2,39-2,44 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 6,45 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 6,52 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=7,3, 3,5 Гц, 1H), 7,00 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=8,83 Гц, 1H), 12,63 (br s, 1H).

Соединение (W51).

Основной ротамер (60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,59 (br s, 1H), 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 3,96 (br d, J=13,2 Гц, 1H), 3,45-3,57 (m, 3H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,23 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 2,85-2,98 (m, 2H), 2,12-2,32 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,50-1,84 (m, 4H), 1,20-1,47 (m, 7H), 1,09 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (40%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,59 (br s, 1H), 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 3,42-3,69 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,23 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 2H), 2,12-2,32 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,50-1,84 (m, 4H), 1,20-1,47 (m, 7H), 1,13 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Значения температуры плавления.

Для ряда соединений температуры плавления (т.пл.) определяли с помощью DSC1 (Mettler Toledo). Значения температуры плавления измеряли при градиенте температуры 10°C/мин. Максимальная температура составляла 350°C. Зарегистрированные значения представляют собой пиковые значения.

Значения получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с данным аналитическим способом.

LC/MS.

Для получения характеристик соединений по настоящему изобретению с помощью LCMS приме-

няли следующие способы.

Компоновка приборов: Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp, Auto Sampler Gilson 215, ELSD (испарительный детектор светорассеяния) Sedex 75, масс-спектрометр PE SCIEX API 150, Analyst 1.3.1.

Колонка: Waters XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм.

Градиент (скорость потока): 0,9 мл/мин.

Подвижная фаза: А: вода с 0,05% TFA.

В: ацетонитрил 0,05% TFA.

градиент: 0,01 мин - старт контроллера;

8,00 мин - нагнетание В% - 90,0;

10,05 мин - нагнетание В% - 90,0;

10,10 мин - нагнетание В% - 5,0;

10,15 мин - остановка контроллера.

Введение образца: 3,0-5,0 (1 мг/мл CH₃CN/H₂O).

MS-детекция: электрораспыление в режиме положительных ионов (диапазон 100-1100).

Длина волны УФ-детекции, нм: 220, 254.

Температура плавления и данные LC/MS (время удерживания, теоретическая молекулярная масса (MW теор.) и (MH)⁺ пик)

Соед. №	т. пл. °С	Rt мину-ты	MW теор.	MH ⁺	Соед. №	т. пл. °С	Rt мину-ты	MW теор.	MH ⁺
A1	110-120	2,95	368,167	369,1	F3	185	3	440,232	441,55
A2	193-194	2,72	405,253	406,4	F4	167-168	6,27	457,228	458,2
A3	135-136	3,08	396,172	397,1	F5	75-76	7,4	446,223	447,6
A4	120-125	2,96	380,201	381,4	F6	масло	7,76	446,223	447,5
A5	масло	3,38	368,258	369,2	F7	95-96	8,67	475,218	476,5
A6	84	3,66	423,243	424,3	F8	86-87	8,73	475,218	476,5
A7	195-197	3,3	401,222	402,2	F9	65-67	7,81	460,239	461,5
A8	230-235	6,37	417,216	418,3	F10	118-119	6,14	474,254	475,5
A9	225-230	7,03	431,232	432,3	F11	масло	5,69	474,254	475,6
A10	155	2,84	417,55	418,7	F12	масло	8,51	486,254	487,6
A11	170-175	2,23	413,56	414,4	F13	масло	6,05	460,239	461,5
A12	195-200	5,37	427,237	428,3	F14	245-250	8,16	501,218	502,4
A13	145-150	5,07	402,217	403,2	F15	181-182	8,19	501,218	502,4
A14	115	5,21	416,232	417,5	F16	масло	5,95	446,223	447,5
A15	175	6,63	429,216	430,5	F17	140-145	8,4	472,239	473,6
A16	масло	3,24	382,217	383,5	F18	165-170	9,01	521,19	522,4
A17	масло	3,28	382,217	383,5	G1	195-200	7,31	424,208	425,4
A18	125-130	3,28	394,217	395,5	H1	219-220	7,03	406,192	407,3
A19	207-208	2,02	446,279	447,3	H2	194-195	7,43	420,207	421,2
A20	масло	3,03	448,264	449	H4	96	8,44	405,196	406,3
A21	155-160	2,5	392,221	393,3	H5	95	2,79	405,196	406,5
A22	-	2,78	442,225	443,3	I1	180	2,86	423,207	424,2
A24	145-150	6,9	431,212	432,4	I2	170	2,25	423,207	424,5
A25	155-160	2,26	405,216	406,4	I3	165	6,5	423,207	424,4
A26	160-165	2,72	405,216	406,3	I4	186	2,64	409,191	410,2
A27	160-165	2,47	391,201	392,2	I5	145	2,77	423,207	424,2
A28	140-145	2,63	393,216	394,2	I6	153	2,73	411,207	412
A29	170-175	2,29	419,232	420,6	I7	235-240	5,83	425,186	426,3
A30	165-170	2,32	419,232	420,3	I9	205-210	6,07	481,212	481,9
A31	185-190	7,41	465,197	466,1	I10	160-165	5,76	479,233	480

A32	122	7,66	438,207	439,4	I11	185-190	7,07	457,191	458,4
B1	140	2,73	522,275	523,5	I12	235-240	7,08	457,191	458,2
B2	180-185	2,5	510,275	511,2	I13	140-145	5,29	437,186	438,4
B3	195-200	3,03	536,291	537,3	I14	180-185	6,73	459,188	460,5
B4	123	2,43	518,3	519,7	I16	218	5,21	425,186	426
B5	205	2,47	504,285	505,4	I17	195	6,48	437,223	438,5
B6	260-265	2,88	514,249	515,3	I19	205	6,47	423,207	424,5
B7	175-180	2,27	490,269	491,3	I20	275-280	7,85	463,238	464,5
B8	240-245	2,38	460,259	461,5	I21	165-170	7,45	435,207	436,6
B9	165-170	2,51	474,274	475,5	I22	155-160	5,83	437,186	438,3
B10	228-230	2,13	546,319	546,2	I23	245-249	7,46	443,176	444,7
B11	168-171	2,37	560,335	560,5	I24	242-243	7,82	485,223	486,5
B12	181-182	2,53	588,366	588,5	I27	160-165	6,43	441,198	442,4
B13	210-215	2,84	538,253	539,5	I28	174-175	6,7	406,49	407,5
B14	220-222	3,22	494,63	495,3	I29	179-181	5,06	424,202	425,3
B16	160-165	3,02	546,65	547,4	I30	215-216	5,33	438,218	439,3
B17	225-230	3,04	502,59	503,3	I31	238-240	6,91	463,163	464,1
B18	222-223	2,83	484,6	485,3	I32	274-276	2	446,243	447,3
C1	160-165	2,84	523,259	524,8	I33	165-170	6,02	481,212	482,2
C3	165-170	3,26	497,244	498,5	I34	205-210	6,56	459,188	460,5
C3	масло	2,49	522,275	523,6	J1	173	6,63	441,198	442,4
C4	175-180	2,91	483,228	484,1	J2	195-200	2,88	423,207	424,1
C5	165-170	2,49	536,291	537,2	K1	165-170	8,21	458,175	459,5
C6	176-178	2,85	465,55	466,3	K2	210	2,9	424,191	425,3
C7	195-200	2,69	449,243	450,4	K3	150-155	8,17	458,175	459,5
D1	135-140	2,52	473,19	474,6	K4	133-134	8,16	438,207	439,5
D'1	120-130	2,68	551,167	552,7	K5	148	7,24	424,191	425,5
D2	масло	2,69	499,205	500,7	K6	235-240	8,44	486,207	487,5
D3	195-200	7,62	487,205	488,2	K8	105-110	8,08	472,191	473,6
D4	210-212	7,25	491,18	492,2	L1	196	3,13	463,238	464,3
E1	210-215	3,3	503,244	504,1	L2	178	2,27	494,281	495,6
E2	195-200	2,47	514,249	515,2	L3	188	3,32	465,254	466,3
E3	155-160	2,41	503,244	504,1	L4	174	2,22	508,26	509,4
E4	175-180	3,41	465,254	466,3	L5	177	2,7	467,233	468,3
E5	170-175	3,31	463,238	464,2	L6	180	6,04	439,202	440,3
E6	245-250	3,07	462,218	463,1	L7	168	3,32	503,233	504,2
E7	175-180	3,12	481,249	482,3	L8	156	3,49	519,21	520,5
E8	225-230	2,97	477,58	478,5	L9	140	6,27	492,265	493,3
E9	255-260	2,33	544,316	545,5	L10	194	3	501,185	502,4
E10	225-230	7,85	463,238	464,2	L11	165-170	7,5	529,212	530,3
E11	145	2,91	463,238	464,2	M1	205-210	8,25	450,207	451,5
E12	-	2,74	463,238	464,5	M3	198-200	6,55	451,202	452,2

E13	245-250	3,23	497,199	498,4	M4	173-175	6,85	465,218	466,3
E14	265-270	2,52	445,248	446,4	M6	152-153	8,42	500,161	503,3
E15	260-265	2,62	431,232	432,4	M7	-	7,95	450,2	451
E16	223	2,64	459,263	460,5	M8	268-269	6,8	485,186	486,4
E17	282-284	2,17	487,282	487,6	M10	243-245	7,07	499,202	500,6
E18	299-300	2,58	500,29	501,7	M11	225-230	8,06	484,191	485,2
E19	261-262	2,77	528,321	529,6	M12	197-199	6,41	482,183	483,2
E20	268-270	3,24	447,263	448,2	M13	масло	7,47	464,54	465,2
E21	243-244	3,21	445,56	446,2	N1	140-145	7,08	449,223	450,5
E22	196-198	3,12	485,254	486,3	O1	-	8,048	464,222	465,3
E23	232-234	2,29	496,61	497,5	P1	120	3,22	487,205	488,2
E24	225-230	2,86	495,228	496,5	P2	229	2,29	459,174	460,4
E25	155-160	2,65	494,244	495,4	P3	116	2,94	473,19	474,2
E26	190-195	3,01	477,218	478,1	Q1	125-130	7,89	452,222	453,3
E27	215-220	2,75	508,26	509,2	R1	95-100	7,04	451,238	452,4
E28	180-185	2,92	522,275	523,4	S1	162-163	2,43	369,162	370,4
E29	204-205	6,04	490,269	491,3	T1	210-215	2,37	464,234	465,5
E30	277-279	2,4	452,199	453,3	U1	185-190	2,19	523,271	524,8
F1	150-151	2,14	425,222	426,3	V1	215-220	5,66	424,202	425,1
F2	масло	2,37	439,237	440,3					
F19	160°C	2,22	519,2	520,3	M19	150°C	2,46	476,2	477,3
F20	150°C	2,4	519,2	520,3	O2	-	2,38	464,2	465,4
F21	172°C	2,24	513,2	514,3	W1	240,93°C	2,3	450,2	451,1
F22	-	2,4	535,2	536,2	W2	240,87°C	2,32	484,2	485,2
F23	170°C	2,19	535,2	536,4	X1	178,37°C	2,23	479,2	480,3
F24	114,73°C	2,28	501,2	502,2	Y1	215,31°C	2,66	463,2	464,3
F25	183,69°C	2,26	501,2	502,3	Z1	238,19°C	2,37	474,2	475,1
M14	165°C	1,93	485,2	486,4	Z2	168,55°C	2,3	478,2	479,3
M15	135,05°C	2,4	484,2	485,1	Z3	131,54°C	3,33	431,2	432,2
M16	187°C	2,4	525,2	526,3	Z4	202,06°C	3,11	465,2	466,5
M17	145°C	2,3	498,2	499,4	Z5	-	2,62	504,3	505,3
M18	-	2,44	498,2	499,2					
F31	257,89	2,45	527,23	528,3	M24	213,66	2,09	466,2	467,1
F32	-	2,47	527,2	528,3	M27	202,04	2,4	496,2	497,2
F33	-	2,19	475,2	476,2	M28	-	2,29	462,2	463,2
F34	198,45	2,48	508,2	509,2	O3	-	2,62	490,2	491,2
F35	268,78	2,18	502,2	503,1	W2	-	2,26	490,2	491,2
F36	274,48	2,4	474,2	475,3	W3	207,63	2,23	490,2	491,3
F37	-	2,83	506,3	507,3	W4	-	2,52	507,3	508,4
F38	-	2,28	490,2	491,2	W5	-	2,52	507,3	508,3
F39	230,94	2,44	504,2	505,2	W6	214,84	2,41	493,2	494,2
F40	213,87	2,26	464,2	465,1	W7	205,80	2,41	493,2	494,2
M19		2,46	476,2	477,3	W8	232,32	2,25	502,2	503,2
M20	228,12	2,19	476,2	477,6	W9	142,16	2,41	516,2	517,2
M21	128,89	2,29	462,2	463,2	W10	239,85	2,39	516,2	517,2
M22	214,14	2,45	476,2	477,2	W11	277,45	2,48	505,2	506,3
M23	231,54	2,49	476,2	477,1	W12	252,19	2,63	531,3	532,3

035689

F41	197,2	2,5	529,249	530,3	O10	333,75	2,49	490,238	491,3
F42	189,39	2,25	480,217	481,1	O11	249,19	2,52	490,238	491,2
F43	177,53	2,32	507,174	508,1	O12	204,71	2,19	465,218	466,2
F44	-	2,21	464,186	465,2	O13	-	2,46	466,238	467,2
F45	-	2,2	475,202	476,1	O14	-	2,46	466,238	467,2
F46	282,17	2,31	478,202	479,2	O15	-	2,53	498,207	499,3
F47	-	2,97	518,269	519,3	O16	333,46	2,58	464,222	465,2
F48	204,93	2,28	480,217	481,3	O17	219,7	2,3	506,233	507,2
F49	218,14	2,31	518,196	519,2	O18	-	2,39	500,203	501,2
F50	-	2,45	539,233	540,3	O19	-	2,34	487,202	488,2
F51	261,88	2,42	504,217	505,2	O20	252,97	2,48	516,163	517,2
F52	-	2,8	504,254	505,3	O21	207,61	2,65	530,179	531,3
F53	175,52	2,33	518,196	519,3	O22	228,98	2,5	504,163	505,2
F54	256,44	2,49	512,186	513,3	O23	239,3	2,43	526,219	527,4
F55	-	2,42	541,158	542,3	O24	-	2,68	492,254	493,5
F56	-	2,51	558,158	559,3	O5	222,18	2,52	510,207	511,3

035689

F57	-	2,42	513,218	514,4	O6	-	2,38	476,222	477,2
F58	-	2,55	555,174	556,4	O7	245,75	2,35	476,222	477,2
F59	-	2,28	538,213	539,3	O8	-	2,58	524,222	525,3
F60	270,54	2,41	541,158	542,2	O9	-	2,54	490,238	491,3
F61	-	2,26	501,181	502,1	W13	215,1	2,43	518,244	519,3
F62	-	2,24	520,212	521,2	W14	199,65	2,69	521,28	522,3
F63	255,4	2,43	541,158	542,2	W15	189,89	2,56	519,265	520,3
F64	195,6	2,3	480,217	481,2	W16	-	2,38	479,233	480,2
F65	186,2	2,29	480,217	481,2	W17	172,28	2,64	507,265	508,3
F66	256,54	2,45	518,142	519,2	W18	276,58	2,35	523,26	524,3
F67		2,47	544,158	545,2	W19	-	2,3	467,233	468,2
F68	203,36	2,5	567,174	568,3	W20	132	2,43	530,244	531,3
F69	176,26	2,84	504,254	505,3	W21	-	3,22	533,255	534,3
I35	242	6,32	446,187	446,9	W22	-	2,62	507,265	508,3
I36	165-170	6,92	460,202	461,3	W23	182,69	2,58	507,265	508,3
I37	250-255	5,51	447,182	448,5	W24	-	1,59	478,177	479,1
I38	205-210	7,21	496,202	497,7	W25	-	2,46	504,228	505,3
K9	155-160	7,46	447,171	448,4	W26	238,58	2,48	550,213	551,3
M29	176	2,52	478,238	479,2	W27	144,43	2,36	524,197	525,2
M30	163	2,17	502,213	503,2	W28	218,99	2,33	527,233	528,5
M31	-	2,2	450,207	451,2	W29	-	2,18	490,213	491,2
M32	-	2,3	480,217	481,2	W30	-	2,63	519,265	520,3
M33	-	2,22	492,217	493,2	W31	-	2,41	519,265	520,6
M34	238,95	2,37	480,217	481,2	W32	268,79	2,18	491,208	492,2
M35	206,72	2,45	488,222	489,3	W33	257,75	2,41	536,197	537,2
M36	199,02	2,53	510,207	511,3	W34	162,08	2,71	553,249	554,4
M37	200,99	2,33	477,218	478,2	W35	145,75	2,42	524,174	525,2
M38	195,53	2,29	438,207	439,2	W36	223,2	2,23	532,223	533,2

M39	230,29	2,47	488,222	489,2	W37	231,1	2,52	545,19	546,2
M40	104,88	2,18	451,202	452,1	W38	214,0	2,54	539,233	540,3
M41	225-230	6,67	474,182	475,4	W39	265,13	2,43	556,169	557,2
M42	240-245	8,05	487,202	488,3	W40	168,11	2,33	530,154	531,1
M43	255-260	4,42	473,186	474,1	W41	257,83	2,38	542,154	543,2
M44	127,94	2,24	473,186	474,1	W43	252,56	2,31	533,19	534,5
M45	227,94	2,26	473,186	474,1	W44	-	2,69	559,205	560,3
M46	265,43	2,42	502,147	503,1	W46	223,0	2,58	555,246	556,3
M47	225,94	2,52	516,163	517,2	W47	-	2,73	541,249	542,3
M48	255,50	2,37	490,147	491,1	W48	227,9	2,69	547,205	548,3
M49	262,19	2,38	490,147	491,2	W49	179,2	2,64	507,265	508,3
M50	184,15	2,61	490,238	491,2	W50	110,2	2,65	507,265	508,3
M51	227,14	2,71	488,222	489,2	W51	203,3	2,45	506,2	505,2

Оптическое вращение.

Оптическое вращение измеряли с использованием поляриметра со светом при длине волны D-линии натрия (589 нм) при температуре 20°C в DMF в качестве растворителя.

Соед. №	$[\alpha]_D^{20}$	c (вес./об. %)	Соед. №.	$[\alpha]_D^{20}$	c (вес./об. %)
A26	-17,19	0,3664	I19	-6,1	0,3773
A27	-9,53	0,3673	K5	-18,75	0,32
E10	-14,88	0,3764	M3	-5,89	0,3736
F15	-12,89	0,38	M4	-22,59	0,3718
H4	-20,05	0,3891	M7	-18,31	0,344
I1	-16,5	0,3818	M12	-12,51	0,3436
I4	-3,36	0,3873	S1	-12,77	0,3836
F19	-12,63	0,246	O2	+150,87	0,269
F20	-14,4	0,250	W1	-14	0,250
F21	-15,03	0,273	W2	-20	0,280
F23	-22,46	0,285	X1	-15,83	0,278
F24	-6,72	0,238	Y1	-17,45	0,2636
F25	-12,26	0,310	Z1	-4,56	0,241
M14	-25,85	0,182	Z2	-12,63	0,246
M15	-27,04	0,233	Z3	-7,51	0,226
M16	-30,54	0,203	Z5	-17,19	0,320
M19	-22,73	0,220			

F31	-12,96°	0,27	M27	-25,83°	0,24
F32	-13,58°	0,265	O3	-64,22°	0,237
F33	-27,62°	0,21	W2	-12,64°	0,261
F34	-11,2°	0,25	W3	-7,49°	0,427
F36	-7,97°	0,251	W4	-102,73°	0,22
F37	-22,96°	0,27	W5	+47,22°	0,324
F39	-13,33°	0,3	W6	-27,59°	0,261
F40	-17,54°	0,217	W7	+28,62°	0,29
M19	-29,1°	0,244	W8	-20,17°	0,238
M20	-11,42°	0,289	W9	-20,37°	0,27
M21	-21,2°	0,25	W10	-78,26°	0,23
M22	-9,86°	0,233	W11	-20,87°	0,115
M23	-10,91°	0,183	W12	-15,38°	0,26
M24	-22,86°	0,175			
F41	-24,17°	0,24	O19	+134,78°	0,276
F43	-11,79°	0,28	O20	+94,33°	0,3
F44	-12,13°	0,231	O21	+145,17°	0,29
F45	-10°	0,3	O22	+147,24°	0,29
F46	-6,4°	0,25	O5	+156,37°	0,259
F47	-17,67°	0,3	O6	-70°	0,25
F48	-23,56°	0,225	O7	+180,44°	0,238
F49	+28,57°	0,28	O8	+167,6°	0,233
F51	-8,96°	0,201	W13	-12,75°	0,212
F53	-5,4°	0,278	W14	+37,5°	0,24
F54	-19,69°	0,325	W15	+33,8°	0,213
F62	-8,75°	0,32	W25	-14,62°	0,26
F63	-29,31°	0,29	W26	-25,65°	0,242
F64	-10,88°	0,239	W27	-25°	0,32
F65	-30,84°	0,227	W28	-65,2°	0,25
F66	-27,22°	0,36	W30	+33,67°	0,199
M29	-13,48°	0,23	W31	-62,46°	0,285
M30	-11,9°	0,21	W33	-27,59°	0,29
M31	-19,94°	0,261	W34	+26,79°	0,28
M32	-17,07°	0,217	W35	-16,21°	0,29
M33	-6,09°	0,23	W36	-12,26°	0,31
M34	-10,14°	0,178	W37	+16,04°	0,293
M36	-24°	0,208	W38	+15°	0,3
M44	-36,73°	0,226	W41	-33,87°	0,31
M46	-32,85°	0,274	W43	-76,15°	0,26
M49	-31,86°	0,242	W44	+16,21°	0,29
O10	+169,34°	0,168	W46	+27,56°	0,254
O11	+170,26°	0,237	W48	-28,57°	0,259
O15	+157,19°	0,278	W49	-65,6°	0,25
O16	-22,5°	0,28	W50	+31,29°	0,278
O17	+166,15°	0,26	W51	+30,67°	0,225

Е. Фармакологические примеры.

Е.1. Противовирусная активность.

Черные 384-луночные микропланшеты с прозрачным дном (Corning, Амстердам, Нидерланды) заполняли путем акустического выброса капель с использованием эхо-дозатора жидкости (Labcyte, Саннивейл, Калифорния). 200 нл исходных растворов соединений (100% DMSO) переносили в планшеты для исследования. Выполняли 9 серийных 4-кратных разведений соединений, создавая одинаковую концен-

трацию соединений на сектор. Анализ инициировали путем добавления 10 мкл среды для культивирования в каждую лунку (среда RPMI без фенолового красного, 10% FBS, инактивированной нагреванием, 0,04% гентамицин (50 мг/мл). Все дополнительные стадии выполняли с использованием многоканального дозатора (Thermo Scientific, Эрембодегем, Бельгия). Затем вирус rgRSV224 (MOI=1), разведенный в среде для культивирования, вносили в планшеты. Вирус rgRSV224 представляет собой сконструированный вирус, который включает в себя дополнительный ген GFP (Hallak L.K., Spillmann D., Collins P.L., Peeples M.E. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13), и лицензия на который была приобретена у НИИ (Бетесда, Мэриленд, США). В конечном итоге, вносили 20 мкл суспензии клеток HeLa (3000 клеток/лунка). Среда, инфицированные вирусом контрольные образцы и контрольные образцы с имитацией инфицирования включали в каждый тест. Лунки содержали 0,05% DMSO на объем. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Через три дня после воздействия вируса количественно оценивали вирусную репликацию путем измерения экспрессии GFP в клетках с помощью собственной разработки - лазерного микроскопа MSM (Tibotec, Берсе, Бельгия).

EC₅₀ определяли как 50% ингибирующую концентрацию в отношении экспрессии GFP. Параллельно инкубировали соединения в течение трех дней в наборе белых 384-луночных титрационных микропланшетов (Corning) и определяли цитотоксичность соединений в клетках HeLa путем измерения содержания АТФ в клетках с применением набора ATPLite (Perkin Elmer, Завентем, Бельгия) в соответствии с инструкциями изготовителя. CC₅₀ определяли как 50% концентрацию для цитотоксичности.

Данные по противовирусной активности

Соед. №	RSV HELA, pEC50	TOX HELA pCC50	Соед. №	RSV HELA, pEC50	TOX HELA pCC50
A1	5,30	<4,30	F3	6,08	<4,00
A2	5,52	<4,60	F4	6,14	<4,60
A3	5,45	4,40	F5	6,51	<4,60
A4	5,99	4,34	F6	6,45	<4,60
A5	5,32	4,48	F7	5,68	<4,60
A6	6,14	4,24	F8	5,63	<4,60
A7	6,23	<4,60	F9	6,18	<4,60
A8	6,19	<4,60	F10	6,16	<4,60
A9	6,27	<4,60	F11	5,87	<4,60
A10	5,68	<4,60	F12	5,86	<4,60
A11	6,19	<4,60	F13	6,25	<4,60
A12	6,06	<4,60	F14	6,74	<4,60
A13	6,48	<4,60	F15	6,92	<4,60
A14	6,40	<4,60	F16	6,84	<4,60
A15	6,47	<4,60	F17	6,19	<4,60
A16	5,57	4,45	F18	6,70	<4,60
A17	5,82	4,39	G1	6,55	<4,60
A18	6,45	<4,00	H1	6,25	<4,60
A19	5,34	4,42	H2	6,04	<4,60
A20	5,20	<4,60	H4	6,18	<4,60
A21	6,05	<4,00	H5	6,09	<4,60
A22	6,22	<4,60	I1	7,27	<4,60
A24	6,52	<4,60	I2	7,25	<4,30
A25	6,26	<4,00	I3	5,65	<4,60
A26	6,71	<4,60	I4	6,51	<4,60
A27	6,06	<4,60	I5	5,23	<4,60
A28	6,10	<4,60	I6	6,38	<4,60
A29	6,81	<4,60	I7	5,99	<4,60
A30	6,08	<4,00	I9	5,87	<5,00
A31	6,20	<4,60	I10	6,64	<4,60
A32	5,97	<4,60	I11	6,55	<4,60
B1	6,89	<4,00	I12	7,52	<4,60
B2	6,39	<4,00	I13	6,12	<4,60
B3	7,10	<4,60	I14	6,47	<4,60
B4	6,59	4,26	I16	5,61	<4,60

B5	6,78	<4,00	I17	5,58	<4,60
B6	6,13	<4,00	I19	6,60	<4,60
B7	6,20	<4,00	I20	5,10	<4,60
B8	6,62	4,77	I21	6,09	<4,60
B9	6,30	<4,00	I22	6,16	<4,60
B10	6,50	<4,00	I23	5,26	<4,60
B11	6,55	<4,00	I24	6,10	4,76
B12	6,72	<4,00	I27	6,60	<4,60
B13	6,40	<4,60	I28	5,75	<4,60
B14	6,36	<4,60	I29	6,53	<4,60
B16	6,23	<4,60	I30	6,62	<4,60
B17	6,39	<4,60	I31	6,85	<4,60
B18	5,94	<4,60	I32	6,35	<4,60
C1	6,46	<4,00	I33	7,06	<4,60
C3	6,78	<4,60	I34	6,64	<4,60
C3	6,55	4,89	J1	6,83	<4,60
C4	6,96	<4,60	J2	6,58	<4,60
C5	6,75	4,86	K1	6,80	<4,60
C6	6,27	<4,60	K2	6,25	<4,60
C7	5,86	<4,00	K3	5,96	<4,60
D1	6,54	4,29	K4	6,56	<4,60
D'1	6,68	<4,00	K5	6,51	<4,60
D2	6,22	<4,30	K6	5,62	<4,60
D3	6,84	<4,60	K8	6,36	<4,60
D4	6,31	<4,60	L1	6,89	<4,60
E1	6,21	<4,60	L2	6,26	<4,60
E2	7,03	<4,60	L3	6,62	<4,60
E3	6,88	5,19	L4	6,63	<4,60
E4	6,74	<4,60	L5	6,80	<4,60
E5	6,86	<4,60	L6	6,83	4,69
E6	6,78	<4,60	L7	6,62	<4,60
E7	6,93	<4,60	L8	6,49	<4,60
E8	6,33	<4,60	L9	6,43	<4,60
E9	6,77	<4,60	L10	5,57	<4,60
E10	7,04	<4,60	L11	6,20	<4,60
E11	6,20	<4,60	M1	6,76	<4,60
E12	6,35	4,22	M3	6,60	<4,60
E13	5,83	<4,60	M4	6,80	<4,60
E14	6,51	<4,30	M6	6,84	<4,60
E15	6,08	<4,017	M7	7,00	<4,60
E16	5,88	<5,00	M8	7,31	<4,60
E17	6,29	<4,30	M10	7,32	4,70
E18	5,90	<4,60	M11	7,42	<4,60
E19	6,27	<4,00	M12	5,39	<4,60
E20	6,16	<4,60	M13	6,65	<4,60
E21	6,22	<4,60	N1	6,89	<4,60
E22	5,77	4,66	O1	6,91	<4,60
E23	6,19	<4,60	P1	5,55	<4,60
E24	6,55	<4,60	P2	6,19	<4,60
E25	7,21	<4,60	P3	6,16	<4,60
E26	6,39	<4,60	Q1	6,27	<4,60
E27	6,93	<4,60	R1	6,60	<4,60
E28	6,93	<4,60	S1	6,08	<4,00
E29	6,34	<4,60	T1	6,26	<4,00
E30	5,74	<4,60	U1	6,28	<4,00
F1	6,06	4,42	V1	5,72	<4,60
F2	5,53	4,41			

F31	7,31	4,49	M24	6,42	<4
F32	7,55	4,49	M27	7,93	-
F33	7,04	4,18	M28	7,03	4,75
F34	7,46	4,17	O3	7,06	4,22
F35	6,79	<4	W2	7,21	<4,60
F36	7,33	<4	W3	6,97	4,22
F37	6,74	4,42	W4	6,98	4,05
F38	7,29	4,44	W5	7,05	4,02
F39	7,41	4,35	W6	7,09	4,16
F40	6,88	4,28	W7	7,32	4,15
M19	7,52	4,41	W8	7,11	4,26
M20	7,49	4,44	W9	7,33	4,29
M21	7,16	4,34	W10	7,51	4,28
M22	7,34	4,05	W11	6,63	4,23
M23	7,35	<4	W12	6,69	4,20
F19	7,01	4,44	M19	7,72	4,49
F20	7,07	4,30	O2	7,23	<4,60
F21	7,28	4,37	W1	7,19	<4,60
F22	7,45	5,16	W2	7,91	4,31
F23	7,39	<4,60	X1	7,03	<4,60
F24	7,16	4,90	Y1	7,19	<4,60
F25	7,36	4,87	Z1	7,22	<4,60
M14	7,62	4,80	Z2	7,26	<4,60
M15	7,82	<4,69	Z3	7,02	<4,60
M16	7,88	4,78	Z4	7,11	<4,60
M17	7,20	4,76	Z5	7,19	4,36
M18	7,11	<4,60			

Соед. №	рЕС50	рСС50	Соед. №	рЕС50	рСС50
F41	7,44	4,65	M49	8,00	4,38
F42	7,16	<4	M50	6,72	4,33
F43	7,21	4,37	M51	6,79	4,18
F44	6,40	4,25	O5	7,96	4,26
F45	7,36	4,04	O6	6,83	4,01
F46	7,31	<4	O7	7,40	4,34
F47	6,61	4,33	O8	7,93	4,31
F48	6,36	<4	O9	6,96	4,05
F49	7,58	4,24	O10	7,54	4,34
F50	6,49	4,22	O11	7,52	4,32
F51	7,56	4,24	O12	6,76	<4
F52	6,81	4,22	O13	6,85	4,34
F53	7,44	4,22	O14	6,66	4,18
F54	8,59	4,75	O15	7,91	4,32
F55	6,92	<4	O16	6,77	<4
F56	6,81	<4	O17	7,29	4,11
F57	6,69	4,52	O18	6,72	4,27
F58	6,77	4,58	O19	7,51	4,04
F59	6,72	<4,60	O20	8,09	4,28
F60	7,34	<4,60	O21	7,96	4,26
F61	7,34	<4	O22	8,16	4,32
F62	7,24	<4,60	W13	7,45	4,38
F63	7,34	4,35	W14	7,53	4,29
F64	7,12	<4	W15	7,29	4,24
F65	6,85	<4	W16	6,57	<4
F66	8,15	4,81	W17	7,66	4,23
F67	7,40	4,17	W18	7,09	<4
F68	7,36	4,29	W19	6,58	<4
F69	6,71	<4,6	W20	6,45	4,20
I35	7,36	<4,60	W21	5,99	4,66
I36	6,58	<4,60	W22	7,34	4,06
I37	6,24	<4,60	W23	7,12	4,10
I38	5,75	<4,60	W25	7,03	4,18
K9	6,28	<4,60	W26	7,63	<4
M29	7,41	4,17	W27	7,40	4,33
M30	7,39	4,55	W28	8,37	4,29
M31	6,13	<4	W29	6,44	<4
M32	6,75	4,18	W30	7,76	4,30
M33	6,99	<4	W31	7,90	4,31
M34	7,04	<4	W32	6,66	<4
M35	6,70	4,37	W33	7,79	4,24
M36	7,99	4,26	W34	7,95	4,36
M37	7,10	<4	W35	6,72	<4,6
M38	6,65	<4	W36	6,82	<4,60
M39	6,19	<4	W37	8,25	4,34
M40	6,37	<4	W38	8,24	4,33
M41	6,10	<4,60	W39	7,55	4,26
M42	6,72	<4,60	W40	7,66	4,44
M43	7,32	<4,60	W41	7,88	<4,6
M44	7,74	<4,60	W43	8,56	4,31
M45	7,54	<4	W44	8,06	4,31
M46	8,30	4,17	W49	7,36	4,27
M47	7,87	4,07	W50	7,35	4,13
M48	7,89	<4,60	W51	7,41	4,16

Г. Примеры возможных композиций.

"Активный ингредиент", как используется во всех данных примерах, относится к конечному соеди-

нению формулы (I), его фармацевтически приемлемым солям, его сольватам и стереохимически изомерным формам и таутомерам.

Типичными примерами рецептов для состава по настоящему изобретению являются следующие.

F.1. Таблетки.

Активный ингредиент - 5-50 мг.

Фосфат дикальция - 20 мг.

Лактоза - 30 мг.

Тальк - 10 мг.

Стеарат магния - 5 мг.

Картофельный крахмал до 200 мг.

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством какого-либо из соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством какого-либо из соединений, приведенных в качестве примера.

F.2. Суспензия.

Водную суспензию для перорального введения получают таким образом, что каждый 1 мл содержит от 1 до 5 мг одного из активных соединений, 50 мг натрия карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воду до 1 мл.

F.3. Форма для инъекций.

Композицию для парентерального введения получают путем перемешивания 1,5 вес.% активного ингредиента по настоящему изобретению в 10 об.% пропиленгликоля в воде.

F.4. Мазь.

Активный ингредиент - 5-1000 мг.

Стеариловый спирт - 3 г.

Ланолин - 5 г.

Белый вазелин - 15 г.

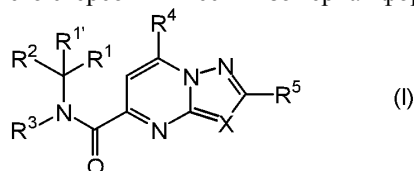
Вода до 100 г.

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством какого-либо из соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством какого-либо из соединений, приведенных в качестве примера.

Допустимые варианты не следует рассматривать как отклонение от объема настоящего изобретения. Будет очевидно, что специалисты в данной области могут изменять описанное таким образом изобретение различными способами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) и его стереохимически изомерная форма



где X представляет собой N или CR⁶, где R⁶ представляет собой водород, галоген или C₁₋₄алкил;

R¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃ и R^{1'} представляет собой водород; или

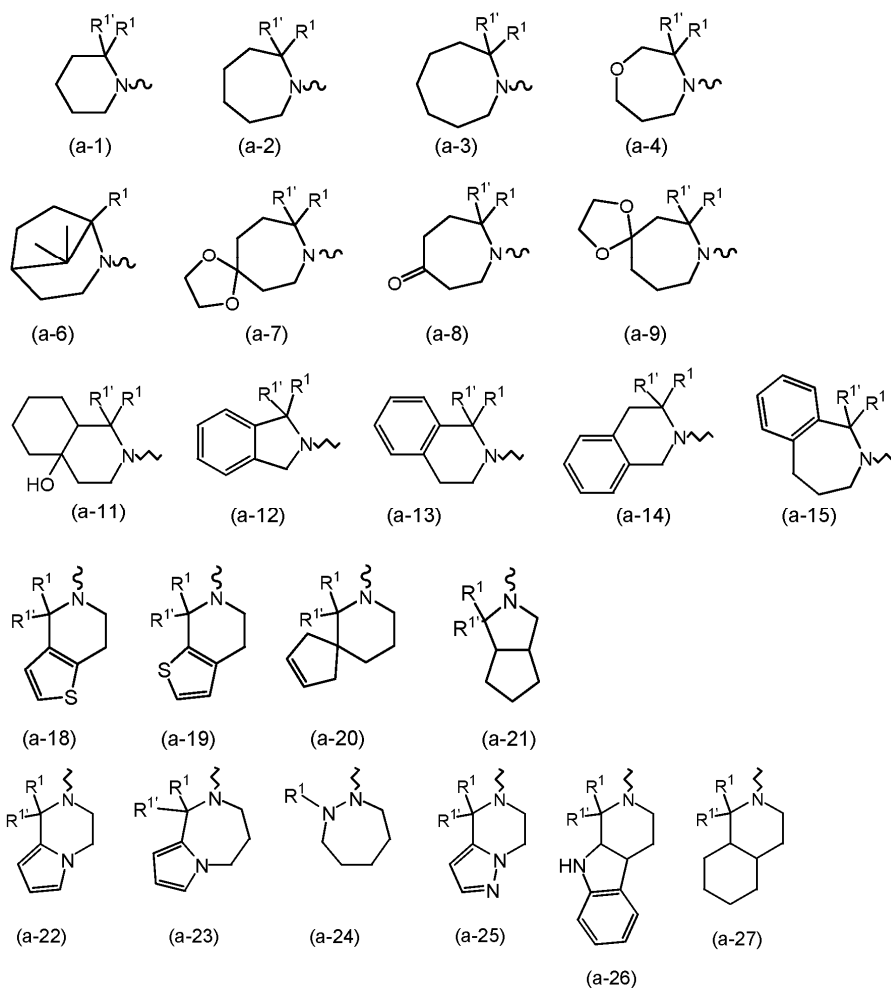
R¹ и R^{1'}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;

R² представляет собой C₃₋₆алкил,

R³ представляет собой C₁₋₄алкил;



или фрагмент R³-N- представляет собой радикал формулы



где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (a-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (a-1)-(a-4), (a-6)-(a-9), (a-11)-(a-15), (a-18)-(a-27) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-2} алкила и галогена;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил, полигалоген- C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкил, замещенный одним C_{3-6} циклоалкилом; оксетанил, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом; гетероарил¹; C_{3-6} циклоалкил; или NR^7R^8 , где R^7 выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^8 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил или пиперидинил;

R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; гетероарил; бицикл; нафтил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и гидроксикарбонила; фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси; галогена; C_{1-6} алкила;

C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, гидроксикарбонила, аминокарбонила, гетероцикла, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, гидроксикарбонила и C_{1-4} алкила, замещенного гидроксикарбонилом;

C_{3-6} алкенила;

C_{3-6} алкенила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила;

C_{3-6} алкинила;

C_{3-6} алкинила, замещенного одним гидроксикарбонилом;

C_{3-6} циклоалкила;

C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, гидроксикарбонила и C_{1-4} алкила, замещенного гидроксикарбонилом;

C_{3-6} циклоалкенила;

C_{3-6} циклоалкенила, замещенного одним гидроксикарбонилом;

C_{1-6} алкилокси, необязательно замещенного гидроксикарбонилом;

полигалоген- C_{1-4} алкила;
полигалоген- C_{1-4} алкилокси;
циано;
нитро;
 $B(OH)_2$;

гидроксикарбонила;

$CO-NHOH$;

$CO-NR^9R^{10}$;

$CO-NH-NR^9R^{10}$;

NR^9R^{10} ;

$NH-CO-R^{11}$;

$NH-CO-O-R^{11}$;

$NH-CO-NH-R^{11}$;

$NH-CS-NH-R^{11}$;

$NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$;

аминосульфила; моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминосульфила;

гетероцикла и спиро[3.3]гептанила, необязательно замещенного гидроксикарбонилем;

где каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода; C_{1-6} алкила; SO_2-R^{12} и C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, гидроксикарбонила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, замещенного гидроксикарбонилем, C_{1-4} алкилкарбониламино, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино и гетероциклом;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил; C_{3-6} циклоалкил; арил; гетероцикл или C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкилокси, гидрокси, циано, гидроксикарбонила, аминикарбонила, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминикарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламино и гетероцикла;

R^{12} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-4} алкил, замещенный одним C_{3-6} циклоалкилом;

гетероарил представляет собой тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил, 1-бензопиразолил, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индолил, хиолинил, 2-оксо-хиолинил, бензимидазолил, циннолинил или 2Н-хроменил, где каждый гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, амина, аминикарбонила и $NH-CO-C_{3-6}$ циклоалкила;

гетероарил¹ представляет собой имидазолил или пиразолил; где каждый гетероарил¹ необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена и гидроксикарбонила;

гетероцикл представляет собой азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, фуранил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, 2-оксоазепанил, 2,5-диоксопирролидинил или 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-оксазолил; при этом каждый гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, гидрокси- C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила, гидроксикарбонила и C_{1-4} алкила, замещенного гидроксикарбонилем;

арил представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси и трифторметила;

бицикл представляет собой 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, хроманил или 2,3-дигидробензофуранил; при этом каждый бицикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена и гидроксикарбонила;

при условии, что [7-этил-2-(3-тиенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил](2-метил-1-пиперидинил)метанон и [7-этил-2-(2-пиридинил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил](2-метил-1-пиперидинил)метанон не включены;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

2. Соединение по п.1, где

X представляет собой N или CR^6 , где R^6 представляет собой водород или галоген;

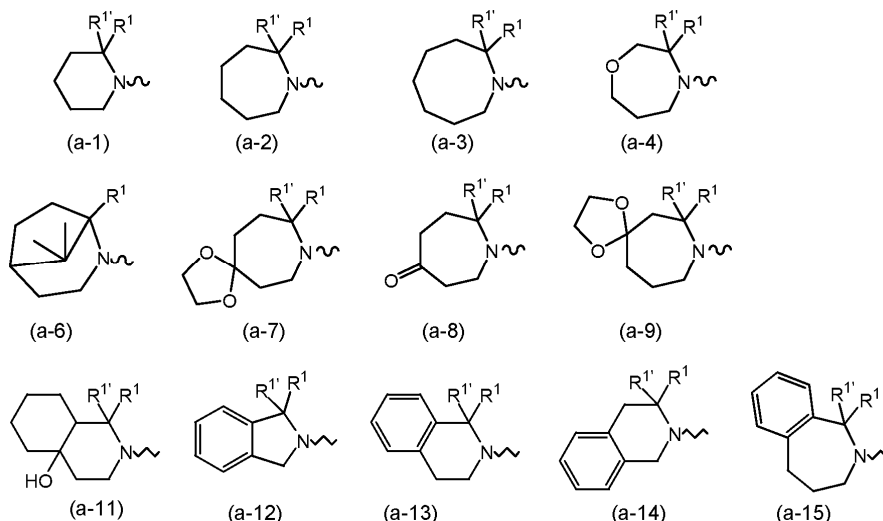
R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 и $R^{1'}$ представляет собой водород; или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;

R^2 представляет собой C_{3-6} алкил,

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил;



или фрагмент R^3-N представляет собой радикал формулы



где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (a-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (a-1)-(a-15) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-2} алкила и галогена;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; полигалоген- C_{1-4} алкил; C_{3-6} циклоалкил; C_{1-4} алкил, замещенный одним C_{3-6} циклоалкилом; или NR^7R^8 , где R^7 выбран из водорода и C_{1-4} алкила; R^8 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или R^7 и R^8 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил или пиперидинил;

R^5 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; гетероарил; фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила; C_{3-6} алкенила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и аминокарбонила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного одним гидроксикарбонилем; C_{1-6} алкилокси; циано; $B(OH)_2$; гидроксикарбонила; $CO-NHOH$; $CO-NR^9R^{10}$; $CO-NH-NR^9R^{10}$; NR^9R^{10} ; $NH-CO-R^{11}$; $NH-CO-O-R^{11}$; $NH-CO-NH-R^{11}$; $NH-CS-NH-R^{11}$; $NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$; аминосульфила; моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминосульфила и гетероцикла;

где каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода; C_{1-6} алкила; SO_2-R^{12} и C_{1-6} алкила, замещенного C_{3-6} циклоалкилом, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино или гетероциклом;

R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил; C_{3-6} алкенил; C_{3-6} циклоалкил; арил; гетероцикл или C_{1-6} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} алкилокси, гидрокси, циано, гидроксикарбонила, аминокарбонила, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламино и гетероцикла;

R^{12} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

гетероарил представляет собой тиенил, пиридинил, 1-бензопиразолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-индолил, хинолинил, 2-оксохинолинил, бензимидазолил, циннолинил или 2H-хроменил, при этом каждый гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, аминокарбонила и $NH-CO-C_{3-6}$ циклоалкила;

гетероцикл представляет собой азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, фуранил, тиенил, имидазолил, пиазолил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, 2-оксоазепанил, 2,5-диоксопирролидинил или 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-оксазолил; при этом каждый гетероцикл необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена и гидроксикарбонила;

арил представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из водорода и галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

3. Соединение по п.1 или 2, где X представляет собой N.

4. Соединение по п.3, где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , $R^{1'}$ представляет собой водород, R^2 представляет собой C_{3-6} алкил и R^3 представляет собой CH_3 .



5. Соединение по п.3, где фрагмент R^3-N представляет собой радикал формулы (a-1)-(a-15), где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 и $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (a-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (a-1)-(a-15) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из кото-

рых независимо выбран из C_{1-2} -алкила и галогена.

6. Соединение по п.1 или 2, где X представляет собой CR^6 , где R^6 представляет собой водород или галоген.

7. Соединение по п.6, где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , $R^{1'}$ представляет собой водород, R^2 представляет собой C_{3-6} -алкил и R^3 представляет собой CH_3 .

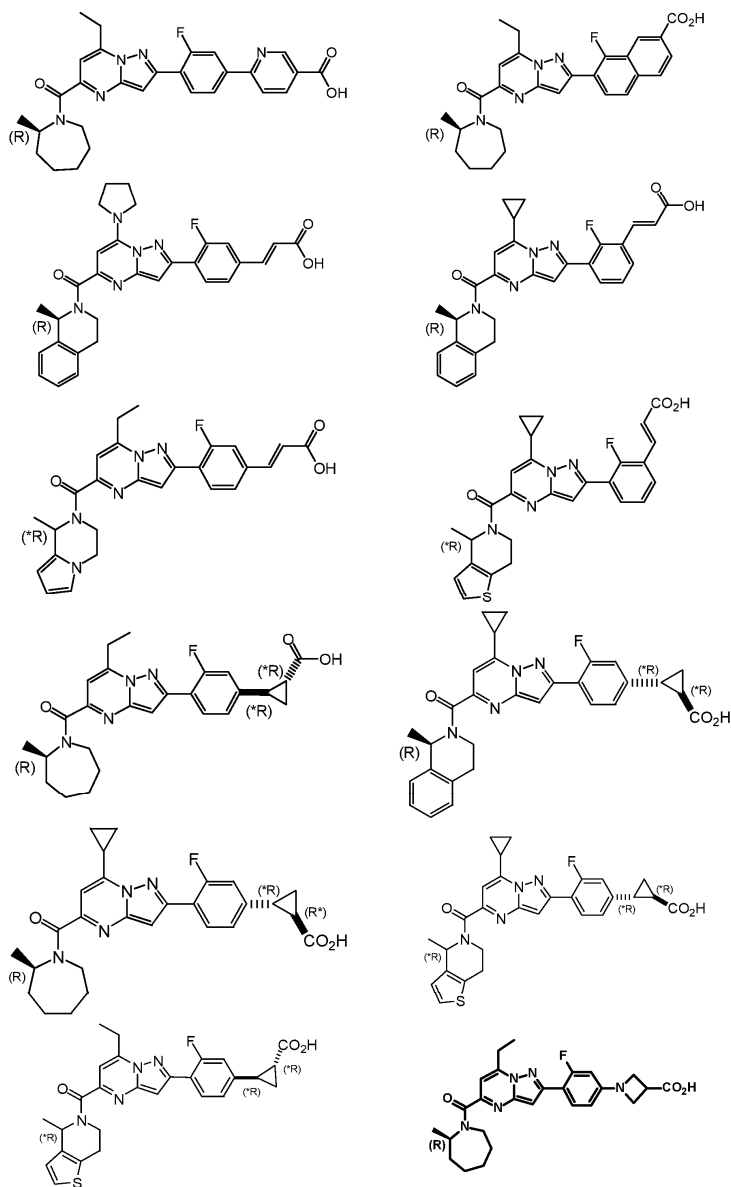


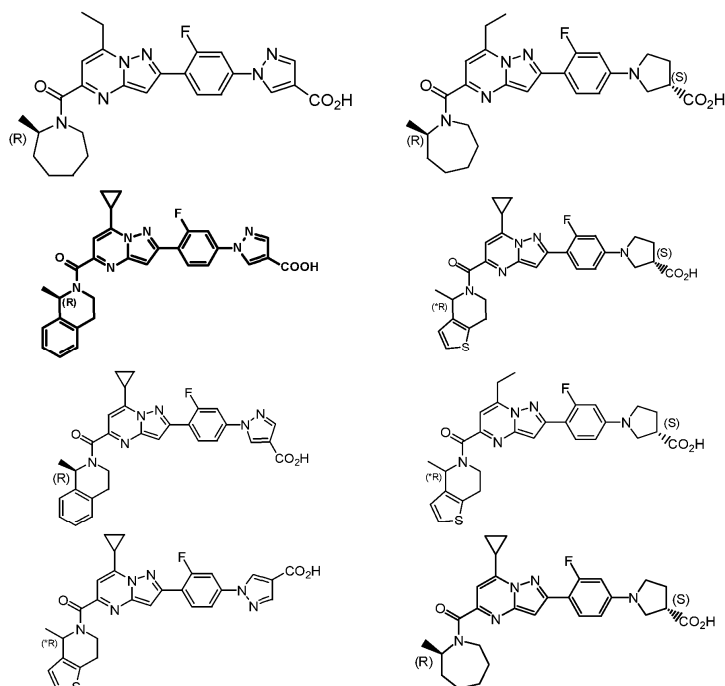
8. Соединение по п.6, где фрагмент R^3-N представляет собой радикал формулы (a-1)-(a-15), где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 и $R^{1'}$ представляет собой водород; или $R^{1'}$ отсутствует в радикале (a-6); или R^1 и $R^{1'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; и радикалы (a-1)-(a-15) необязательно замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-2} -алкила и галогена.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^5 представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C_{1-6} -алкила, замещенного одним заместителем, выбранным из гидрокси, гидроксикарбонила и аминикарбонила.

10. Соединение по любому из пп.1-8, где R^5 представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C_{3-6} -алкенила, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, гидрокси, гидроксикарбонила и аминикарбонила.

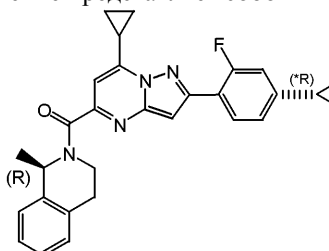
11. Соединение по п.1, где соединение выбрано из





или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

13. Соединение по п.12, где указанное соединение имеет (+) специфическое вращение, измеренное в DMF в качестве растворителя.

14. Соединение по п.13, где указанное соединение имеет специфическое оптическое вращение $[\alpha]_D^{20} = +156,37^\circ$ при концентрации 0,259 (вес./об.%).

15. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-14.

16. Способ получения фармацевтической композиции по п.15, где терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-14 тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2